

Statusartikel

Modermærkekræft i graviditeten

Mona Sharghbin¹, Sarah Holmboe², Lars Bjørn Stolle³, Lisbet Rosenkrantz Hölmich⁴ & Emir Hasanbegovic¹

1) Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 2) Plastik- og Mammakirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 3) Plastikkirurgisk Klinik Åbyhøj, 4) Afdeling for Plastikkirurgi, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V06240387. doi: 10.61409/V06240387

HOVEDBUDSKABER

- Melanomincidensen er stigende og er den hyppigste cancerform under graviditeten.
- Isolerede suspekter ændringer af modermærker i graviditeten bør udredes uden forsinkelse.
- Kirurgisk behandling kan foregå på hjemsygehuset – dissemineret melanom i graviditeten er en højt specialiseret multidisciplinær team-opgave.

Modermærkekræft (melanom) er den hyppigste kræftform blandt gravide og udgør næsten 30% af alle kræftformer i denne gruppe [1].

Incidensen for melanom er stigende, og der er sket en tilnærmelsesvis fordobling af den generelle melanomincidens siden 2000 [2]. Stigningen omfatter også gravide kvinder, og incidensen for melanom i graviditeten i Danmark er opgjort til ca. 7,5 pr. 100.000 graviditeter i perioden 1973-2018 [1]. Dog forventes den aktuelle incidens blandt gravide at være væsentlig højere, dels pga. stigende gennemsnitsalder for gravide, og dels pga. den generelle stigning, der bl.a. skyldes ændrede livsstilsfaktorer, herunder soldyrkelse [3-5].

Det er fortsat uklart om, og i givet fald hvordan de fysiologiske hormonforandringer under en graviditet påvirker udviklingen af melanom, og pigmentforandringer under graviditeten er almindeligt forekommende. Derfor kan det være vanskeligt både som patient og som kliniker at skelne mellem fysiologiske pigmentforandringer og malign transformation. Disse udfordringer kan skabe unødigt opmærksomhed på benigne forandringer, men kan også forårsage negligering af maligne forandringer, hvilket kan forsinke diagnosen [6].

Litteraturen på feltet er heterogen og sparsom, ligeledes varierer definitionen på, hvornår melanom er graviditetsassocieret, og der er endnu ikke international konsensus om håndteringen af gravide med melanom. Baggrunden for denne artikel er derfor relevante caseserier, kohortestudier, oversigtsartikler samt guidelines fra andre selskaber og lande, som vi typisk

sammenligner os med, og som er gennemgået i forbindelse med udarbejdelse af den nyligt publicerede danske kliniske vejledning om håndtering af melanom i graviditeten og puerperiet [7].

Da mange kollegaer og andre faggrupper kan komme i kontakt med gravide og ammende med melanom, har vi fundet det af værdi at dele denne information.

Diagnostik

Nytilkomne suspekter modermærker eller isolerede ændringer i et eksisterende modermærke under graviditeten bør ikke anses som en fysiologisk forandring. Den gravide bør tilbydes udredning uden forsinkelse, ligesom det sker hos ikkegravide [6-9]: Ved mistanke om melanom henvises den gravide i kræftpakkeforløb til en plastikkirurgisk afdeling. Ved tvivlstilfælde henvises patienten i filterfunktion til vurdering inden for ti dage til en privatpraktiserende hudlæge, en plastikkirurg eller en dermatologisk afdeling [10].

Diagnostisering af melanom foregår nationalt efter Dansk Melanomgruppes retningslinjer [7]. Gravide med nyopstået melanom, der kun kræver kirurgisk behandling, hvilket er den overvejende majoritet, kan behandles på hjemmehørende plastikkirurgiske afdeling. Systemisk behandling af melanom er centraliseret på universitetshospitalerne i hhv. Aarhus, Odense og Herlev.

Ved første kontakt bør der optages anamnese, foretages objektiv undersøgelse og laves primær excisionsbiopsi med frie sidereseaktionsrande og medtagende en bræmme subcutis, ligesom hos ikkegravide [11]. I patologirekvisitionen oplyses om graviditet, da man histologisk ser øget melanocytær aktivitet. Ved histologiverificeret melanom kan den gravide, uanset trimester, tilbydes reexcision efter tumortykkelse [7].

Bestemmelse af sygdomsstadie

Hvis der på baggrund af tumorkarakteristika er indikation for undersøgelse af, om tumor kan have spredt sig til den sentinelle lymfeknude (SN), er graviditet generelt ikke en kontraindikation [12]. Melanoma Institute Australia har udviklet et beregningsværktøj til udregning af risikoen for spredning til SN, som klinikerer kan anvende i dialog med patienten. Værktøjet er valideret på danske data, men studiet er endnu ikke publiceret [13].

Stråledosis ved lymfescintigrafi ved SN er lav og kan oftest foretages efter vanlig protokol. Der er en teoretisk risiko for at overstige 1 mSv til fosteret ved melanomer lokaliseret nær uterus [5, 12, 14]. Her bør man undgå lavdosis-CT og eventuelt give mindre dosis tracer ved injektion af den radioaktive markør. Graviditet og lokalisering oplyses i henvisningen og drøftes med en nuklearmedicinsk afdeling [7].

Hvis der afstås fra SN-biopsi, udføres UL-skanning af nærmeste lymfeknudestation samt biopsi ved malignitetssuspicio [6]. Dette gøres ved diagnosen og kan eventuelt gentages i graviditeten,

men ellers udføres en PET/CT efter et år ligesom hos andre patienter, hvor man ikke kan identificere SN. SN-biopsi foregår i hovedtræk som hos ikkegravide, dog med nedenstående forhold, man bør tage hensyn til.

Patentblåt

Anvendelse af patentblåt bør undgås grundet en lille risiko for anafylaksi og teratogenitet [15, 16].

Lejring

Ved operation i rygleje efter graviditetsuge 20 lejres den gravide helst kippet mod venstre for at undgå vena cava-kompression [5, 17].

Anæstesi

Cancerrelateret kirurgisk behandling af gravide kan foregå såvel i lokalanæstesi som i generel anæstesi, og der er ikke fundet evidens for skadelig effekt på fosteret. Indgreb i fuld bedøvelse forberedes i samråd med en anæstesiolog og en obstetriker og bør i tredje trimester foregå på en matrikel med det rette specialiserede beredskab [7, 17].

Tromboseprofylakse

Risikoen for venøs tromboemboli er ca. seks gange højere hos gravide end hos ikkegravide og ca. 60 gange forøget i de første 3 mdr. af puerperiet [18]. Dertil øger cancer også risikoen for tromboemboliske events. Man bør derfor følge retningslinjerne for tromboseprofylakse, og lavmolekylær heparin (f.eks. dalteparin) skønnes sikker for barnet. Derudover bør patienten anvende støttestrømper, og man må være opmærksom på mobilisering og hydrering postoperativt [7, 18].

Ammepause

Der er ikke fundet belæg for, at ammende bør holde ammepause efter lymfescintigrafi, men mælken kan for en sikkerheds skyld kasseres de første fire timer efter skanningen [19].

Foster

Efter aftale med en obstetriker tilbydes overvågning af fosterets hjerteaktion postoperativt med doptone eller CTG efter indgrebet [7].

Smertestillende

Som udgangspunkt kan man anvende paracetamol i alle trimestre samt under amning. Ibuprofen kan anvendes under visse forudsætninger, men frarådes efter uge 20. Opioider kan anvendes under visse forudsætninger, men er en specialistopgave, og der henvises til relevante guidelines for mere detaljeret læsning [7, 17].

PET/CT

PET/CT anvendes rutinemæssigt hos ikkegravide som udredning, hvis der er klinisk mistanke om spredning, hvis der er tale om en \geq T3b-tumor, eller hvis der er metastase i SN.

En typisk PET/CT med fluorodeoxyglukose (FDG) udsætter patienten for ca. 10 mSv, men dosis til fosteret er højere på grund af CT-delen. Man kan overveje at undlade den diagnostiske CT og i stedet udføre en lavdosis-CT, hvilket reducerer den samlede stråledosis til både patienten og fosteret. Hvis PET/CT skønnes nødvendig, bør patienten henvises til et PET-center med en skanner, der kan udføre undersøgelser med en særlig lav dosis af ^{18}F -FDG [7]. Alternativt kan UL- og/eller MR-skanning uden kontrast overvejes, hvilket må bero på en multidisciplinær team (MDT)-beslutning [5].

Ammende behøver ikke at pausere amning efter en FDG-PET, da FDG ikke udskilles i modermælken. For at begrænse strålingspåvirkningen af barnet fra moderen kan man dog anbefale amning umiddelbart før undersøgelsen og derefter begrænse amning og anden tæt kontakt med barnet de første fire timer efter skanningen. Tilsvarende kan også overvejes for større søskende, men herudover er der ikke særlige forholdsregler i forbindelse med PET/CT [7].

Metastatisk sygdom

Ved metastatisk sygdom drøftes patienten på MDT med deltagelse af en plastikkirurg, en onkolog, en obstetriker, en radiolog og evt. en pædiater. Her planlægges videre behandling og evt. igangsættelse af fødslen. Fordele og ulemper må nøje drøftes med patienten og patientens partner [7].

Prognose

Prognose for mor

Litteraturen er heterogen, og der findes studier, der taler for, og studier, der taler imod en ringere prognose.

I en metaanalyse fra 2015 med i alt 14 studier fandt man en øget risiko for død efter graviditetsassocieret melanom (hazard ratio (HR) 1,56; (95% konfidensinterval (KI): 1,23-1,99)) [20], men studiet har fået metodologisk kritik, og inklusion af andre studier ville have udjævnet forskellen [21]. I et senere retrospektivt kohortestudie fra 2023 genfandt man dog en øget mortalitet for kvinder diagnosticeret med melanom efter fødslen (justeret HR 1,84 (KI: 1,02-3,30)), hvilket forklares med eventuelt forsinket diagnostik [22].

I andre studier har man dog fundet sammenlignelig mortalitet blandt gravide og ikkegravide med melanom: I en registerbaseret national svensk undersøgelse fra 2021 med bl.a. 12.418 patienter med melanom, hvoraf 954 tilfælde var graviditetsassocieret, fandt man ikke øget mortalitet blandt gravide (HR 0,99 (KI: 0,75-1,31)) [23]. Dette stemmer overens med en tilsvarende mindre, populationsbaseret canadisk registerundersøgelse fra 2023, hvor man ikke fandt statistisk

signifikant dårligere overlevelse i forhold til ikkegravide kvinder hhv. før, under eller umiddelbart efter graviditet (hhv. HR 0,67 (KI: 0,35-1,38); HR 1,15 (KI: 0,45-2,97); HR 0,39 (KI: 0,13-1,11)) [24].

I et kohortestudie baseret på 83 graviditetsassocierede tilfælde med melanom i perioden 2002-2020 fra Mayo Clinic fandt man, at 80% var stadie I, 2,4% var stadie II, 13% var stadie III, og 4,8% var stadie IV. Man sammenholdt data med 309 kontrolpatienter matchet på alder, stadie og diagnosetidspunkt og observerede fuldstændig ens femårsoverlevelse på 97% og recidivfri femårsoverlevelse på 96% [25].

Overordnet må prognose og overlevelse efter melanom anses for sammenlignelig for gravide og ikkegravide patienter.

Prognose for barnet

Prognosen for børn født af mødre med melanom under graviditeten er god [7, 12]. Man har ikke fundet øget risiko for præterm fødsel eller fosterdød, lav fødselsvægt eller kongenitte misdannelser [4, 26].

I yderst sjældne tilfælde ses spredning til placenta ved dissemineret sygdom, og endnu sjældnere ses transplacentær spredning til fosteret. I et retrospektivt studie fra 2010 med 22 gravide kvinder med stadie III/IV-melanom i perioden 1993-2007 fandt man spredning til placenta i ét tilfælde [27]. I et review fra 2003 med cases over en 40-årig periode undersøgte man placenta i 24 tilfælde med dissemineret melanom, hvor man fandt spredning til placenta i alle tilfælde; hos seks børn fandt man metastaser, af disse seks døde fem, men samlet set havde tre ud af fire børn ikke metastaser [28].

Et systematisk review fra 2022 inkluderede 11 cases fra 2009 til 2016 med graviditetsassocieret melanom i stadie III-IV. I tre cases fandt man spredning til placenta, hvoraf man fandt metastaser til to børn. I de øvrige cases fandt man ikke spredning til placenta [29].

Jf. danske retningslinjer anbefales histologisk placentaundersøgelse for at udelukke spredning til placenta post partum [7].

Fremtidige graviditeter

Kvinder, som tidligere har haft melanom, og som har et graviditetsønske, kan have behov for rådgivning. Overordnet er der konsensus om, at graviditet ikke behøver at blive udskudt hos kvinder, som har haft et tilfælde af tyndt melanom (T1a), da prognosen er særdeles god. Ved mere avanceret sygdom kan det anbefales at udskyde graviditeten med 2-3 år, da recidiv hyppigst ses i denne periode [7-9, 12].

Rådgivningen må dog udføres individuelt, dels fordi der fortsat er en risiko for recidiv efter tre år, og dels fordi patientens alder, fertilitet og stadie varierer. Patient og patientens partner må derfor træffe en beslutning på et informeret grundlag omkring prognose, recidivrisiko og behandlingsmuligheder. Der er ikke fundet belæg for, at en efterfølgende graviditet kan påvirke risikoen for recidiv [30].

Kontrolforløb

Kvinder med tidligere melanom bør følge vanligt kontrolforløb, også ved graviditet. Hvis kvinden pga. det kliniske stadie følges med rutine-PET/CT'er, bør disse dog som udgangspunkt udelades under graviditeten. Alternativt kan UL- og evt. MR-skanning uden kontrast overvejes [6, 7, 9].

Konklusion

Isolerede ændringer i et eksisterende modermærke eller et nyopstået suspekt modermærke bør ikke tolkes som en fysiologisk forandring hos gravide, men i stedet medføre initial udredning uden forsinkelse, ligesom hos ikkegravide. SN er generelt ikke kontraindiceret hos gravide, men bør bero på en individualiseret vurdering i dialog med patienten.

Der er generel heterogen og sparsom evidens om prognosen, som overordnet anses som værende sammenlignelige med ikkegravides.

Korrespondance *Mona Sharghbin*. E-mail: moshar@rm.dk

Antaget 11. oktober 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 2. december 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06240387.

doi 10.61409/V06240387

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Melanoma in pregnancy

The melanoma incidence is rising. Among pregnant women, melanoma is one of the most common cancers accounting for approximately 30% of all cancers. Timely diagnosis is critical, but management of pregnant women with melanoma lacks international consensus, and uncertainties may arise. Changes in an existing mole or the appearance of new suspicious moles during pregnancy warrant prompt evaluation, similar to moles in non-pregnant women. Our review summarises current knowledge and proposes a strategy for management.

REFERENCER

1. Greiber IK, Viuff JH, Mellemkjaer L et al. Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a nationwide cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(9):1492-

1502. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17074>
- NORDCAN Association of the Nordic Cancer Registries, Nordic Cancer Union. <https://nordcan.iarc.fr/en> (7. jun 2024).
 - Danmarks Statistik. Alder på førstegangsfødende er steget markant. <https://www.dst.dk/da/presse/Pressemeddelelser/2023/2023-09-12-foerstegangsfoedende> (7. jun 2024).
 - Bannister-Tyrrell M, Roberts CL, Hasovits C et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(2):116-122. <https://doi.org/10.1111/ajo.12279>
 - Wolters V, Heimovaara J, Maggen C et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(3):314-322. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001776>
 - Carter TJ, George C, Harwood C, Nathan P. Melanoma in pregnancy: diagnosis and management in early-stage and advanced disease. *Eur J Cancer.* 2022;166:240-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.016>
 - Dansk Melanom Gruppens kliniske retningslinje om melanom i graviditeten. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmg_melanom-i-graviditeten_v.1.0_admgodk211223.pdf (1. jun 2024).
 - Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4369-4375. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.096>
 - UpToDate: Melanoma and Pregnancy. <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-and-pregnancy> (31. maj 2022).
 - Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for modermærkekræft i huden, 2020. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Modermaerkekraeft/Pakkeforloeb-for-modermaerkekraeft-i-huden.ashx> (7. jun 2024).
 - Dansk Melanom Gruppens kliniske retningslinjer. <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/> (1. jun 2024).
 - Berlac JF, Ersbøll A, Grønbeck L et al. Cancer og graviditet. Dansk Selskab for Obstetrik Og Gynækologi, 2015. https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/556b27e7e4b063c81eb47438/1433085927472/150515+Guideline_CancerogGraviditet_revideret.pdf (31. maj 2024).
 - Melanoma Risk Assessment Tool. <https://www.melanomarisk.org.au/SNLLand> (22. apr 2024).
 - Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1750-1766. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3135-1>
 - Andtbacka RHI, Donaldson MR, Bowles TL et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):689-696. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2633-7>
 - Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG et al. Adverse reactions to patent blue V dye – The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2010;36(4):399-403. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.10.007>
 - DSAIM. Anæstesi til non-obstetrisk kirurgi under graviditet. <https://dasaim.dk/guides/anaestesi-til-non-obstetrisk-kirurgi-under-graviditet-2/> (24. apr 2024).
 - Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH): Graviditetsrelateret trombose - risikovurdering, profylakse, udredning og behandling, 2023. https://www.dsth.dk/pdf/gravid_final_2023.pdf (24. apr 2024).
 - Sundhedsstyrelsen. Vejledning om anbefalet længde af pause eller ophør med amning. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2011/Ammepauser_Bilag-7.ashx?

- [la=da&hash=A0D1813B979BD083BBD62CBFFC84FFF2026C4259](#) (10. jan 2022).
20. Byrom L, Olsen C, Knight L et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(8):1457-1466. <https://doi.org/10.1111/jdv.12972>
 21. Todd SP, Driscoll MS. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: Weighing the evidence. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):26-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.12.004>
 22. Cairncross ZF, Shack L, Nelson G et al. Long-term mortality in individuals diagnosed with cancer during pregnancy or postpartum. *JAMA Oncol*. 2023;9(6):791-799. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0339>
 23. Johansson ALV, Fredriksson I, Mellekjær L et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: an overview using nationwide registry data in Sweden 1970-2018. *Eur J Cancer*. 2021;155:106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.008>
 24. Bateni SB, Sutradhar R, Everett K et al. The association between pregnancy timing and cumulative exposure on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(11):6332-6338. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13819-3>
 25. Davidson TM, Hieken TJ, Glasgow AE et al. Pregnancy-associated melanoma: characteristics and outcomes from 2002 to 2020. *Melanoma Res*. 2024;34(2):175-181. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000953>
 26. Anderson C, Baggett CD, Engel SM et al. Risk of adverse birth outcomes after adolescent and young adult cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2023;8(1):pkad106. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad106>
 27. Pagès C, Robert C, Thomas L et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):274-281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09240.x>
 28. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2179-2186. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.149>
 29. Gulino FA, Ettore C, Pappalardo E et al. A primary lesion of advanced melanoma in pregnancy: case report and review of literature of the advanced cases in the last ten years. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2022;35(11):2195-2202. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1777538>
 30. Lens M, Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control*. 2008;19(5):437-442. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9110-4>