

ГОУ ДПО
Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования,
ФГУ НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова

МЕЛАНОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

М.Л. Гельфонд

*Сочетание меланомы
кожи с беременностью
представляет собой одну
из драматических ситуаций
в клинической медицине.*

*Лечебная тактика
у беременной не
отличается от лечения
небеременной и зависит от
стадии заболевания*

Введение

По данным А. Хантли, Д. Хорни [1], беременность сопровождается значительными метаболическими изменениями в организме женщины, поэтому почти у всех беременных наблюдаются физиологические изменения кожи. Наряду с этим у беременных могут встречаться и болезни кожи. Принята следующая классификация изменений кожи у беременных: 1) физиологические изменения кожи, обусловленные беременностью; 2) опухоли кожи, рост которых ускоряется при беременности; 3) болезни кожи, специфические для беременности; 4) инфекции половых органов, повышающие риск перинатальных осложнений; 5) болезни кожи, обостряющиеся во время беременности.

В течение многих лет врачи были обеспокоены потенциально неблагоприятным воздействием экзогенных и связанных с беременностью гормонов на меланоцитарные невусы и меланомы. Сегодня эти вопросы представляются еще более значимыми, так как детородный возраст у женщин сместился с 30 к 40 годам, и вероятность меланомы у них увеличилась. Последние эпидемиологические, клинические и лабораторные исследования пролили свет на взаимосвязь между гормональным фоном во время беременности, невусами и меланомами.

Невусы и беременность. Мнения о влиянии беременности на невусы и меланому часто противоречивы. Ясно одно, что подход к этим пациентам необходимо осуществлять на основе взвешивания существующих на сегодняшний день научных данных.

В медицинской литературе нередко содержатся утверждения, что невусы во время беременности обычно темнеют и увеличиваются [24, 32, 49]. Однако есть несколько публикаций, в которых эти вопросы рассматриваются подробно. Два исследования отметили субъективность в оценке изменений невусов во время беременности при сопоставлении с гистологическими исследованиями [19, 38]. Sanchez J.L., Figueroa L.D., Rodriguez E. [38] опросили и обследовали 389 беременных женщин в отношении изменений в существующих или появившихся вновь пигментных образованиях. Хотя 41 беременная женщина (10,5%) сообщила об изменениях в пигментированных образованиях кожи, только половина из них согласилась на биопсию. Было выполнено в общей сложности 26 биопсий. Результат морфологического исследования показал, что в 22 случаях имелся простой невус, в 3-х фиброэпителиома и в одном - лентиго. Наличия атипичных меланоцитов не отмечено ни в одном из образцов, и не найдено ни одного значительного нарушения гистологической картины, отличающейся от биоптатов их ровесниц из контрольной группы.

При обследовании 86 беременных женщин Foucar et al. [19] сообщили, что примерно одна треть пациенток указала на некоторые изменения пигментных образований в период беременности. Однако при дальнейшей оценке большая часть этих, якобы изменений была обусловлена механической травмой, а в одном случае имела место просто диагностическая ошибка.

В общей сложности 128 невусов у 86 беременных женщин подверглись биопсии, результаты которой сравнивались с морфологическими данными сопоставимых по возрасту женщин контрольной группы. Для характеристики меланоцитарной атипичности использовалась шкала от 1 до 5 (где 5 соответствует крайняя атипичия, свойственная уже меланомам). Было использовано 9 гистологических критериев. Атипичия в невусах беременных женщин наблюдалась чаще, чем у женщин

контрольной группы, но в целом их выраженность была недостаточной, чтобы сделать какие-либо определенные выводы

Только два исследования посвящены сравнению изменений в невусах у женщин с диспластическим невусным синдромом и без него в контрольной группе [34]. В последнем исследовании авторы оценивали изменения в размерах невусов у 22 беременных женщин. Были сделаны фотографии в первом и третьем триместрах беременности. Причем фотографировались невусы на спине, размеры которых были равны или превышали 2 мм. Важно отметить, что была выбрана спина как анатомическая область изучения, поскольку кожа других отделов туловища может подвергаться растяжению во время беременности (например, живот, молочные железы). Из 129 невусов только 8 (6,2%) изменилась в диаметре в течение беременности. Четыре невуса увеличились в диаметре на 1 мм, а 4 уменьшились в диаметре до 1 мм.

В отличие от этих данных Ellis D.L. [16] сообщил, что у 17 женщин с диспластическим невусным синдромом в течение 22 беременностей частота увеличения размеров невусов в 3,9 раза превышала таковую, чем у небеременных. Биопсии подверглась примерно одна треть изменившихся размеров невусов. Морфологические изменения в диспластических невусах зафиксированы в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин. Этот результат свидетельствует о большем риске возникновения меланом у беременных женщин с диспластическим невусным синдромом [10].

Естественная история диспластических невусов прослежена несколькими группами исследователей. Если Tucker M.A. et al. [45] отметил, что диспластические невусы либо не изменяются, либо регрессируют со временем, то Halpern A.C. et al. фиксировали изменения в диспластических невусах в течение 7 лет в 51% случаев [22].

По данным австралийских онкологов, при обследовании 309 пациентов с высоким риском развития меланомы, у трети пациентов ежегодно наблюдались изменения в невусах. Эти исследователи пришли к выводу, что невусы действительно изменяются у людей с высоким риском развития меланомы, но только некоторые из невусов становятся меланомой, причем преимущественно в группе старше 50 лет [5].

В литературе описан еще один случай, когда у женщины на фоне беременности отмечены клинические и дерматоскопические изменения в двух невусах. Однако от биопсии она отказалась. При дальнейшем наблюдении один из невусов при дерматоскопии показался весьма подозрительным, а при биопсии выявлена меланома толщиной 0,5 мм по Бреслоу [48]. Остается неясным, была ли минимальная меланома с самого начала или она появилась во время беременности. В любом случае сравнительный анализ данных цифровой дерматоскопии был бы в таких случаях весьма полезным.

Zampino M.R. et al. [49] с помощью дерматоскопии отмечал изменения в невусах во время беременности и в послеродовом периоде. У 47 женщин исследования про-

водились в первом и третьем триместрах и через 6 месяцев после родов. Восемьдесят шесть дерматоскопических изображений оценивались тремя исследователями по 10 критериям и шкале от 0 до 10 в соответствии с правилом ABCD. Всеми отмечено уменьшение пигментации и увеличение сосудистой сети в третьем триместре и уменьшение после родов.

Эти данные согласуются с результатами предыдущего исследования Pennoyer J.W. et al. [47], не выявивших по цифровым фотографиям изменений диаметра невусов во время беременности.

Zampino M.R. et al. [49] трактует уменьшение пигментации невусов во время беременности сокращением времени пребывания на солнце беременных женщин. Кроме того, авторы полагают, что увеличение васкуляризации невусов в третьем триместре беременности связано с общими сосудистыми изменениями в коже у беременных. Наконец, они пришли к выводу, что увеличение средней оценки дерматоскопической картины связано с гормональными воздействиями на активность меланоцитов в невусах.

Резюме

Несколько проспективных исследований изучили изменения в размере, цвете, гистологических характеристиках невусов во время беременности. Обычные невусы не меняются в процессе беременности, и доказать их изменения можно только с помощью биопсии.

Однако у женщин с диспластическим невусным синдромом изменения невусов во время беременности более динамичны. В этих случаях весьма полезную информацию может дать цифровая дерматоскопия.

Прогноз для матери и плода при возникновении меланомы во время беременности. Прогноз для матери

С 1950-х годов в медицинской печати сообщалось о нескольких случаях развития меланомы во время беременности или сразу после родов, и был сделан вывод о неблагоприятном прогнозе [9, 11, 31, 33, 36]. Было высказано предположение, что такой злобный диагноз, как меланома, может даже потребовать хирургической стерилизации женщин [9]. Более ранние публикации на эту тему не учитывали такой важный прогностический фактор, как глубина инвазии меланомы. Однако результаты нескольких хорошо контролируемых исследований, проведенных американским объединенным комитетом по изучению рака [AJCC] и опубликованных после 1980г., свидетельствуют об отсутствии заметного влияния на выживаемость больных в случаях локализованной меланомы I-II стадий [13, 28, 29, 35, 40, 47].

Reintgen et al. [35] прослежено 58 больных с диагнозом локализованная меланома на фоне беременности в Duke University Comprehensive Cancer Center. Эти больные сравнивались с 585 женщинами детородного возраста, которые не были беременны на момент диагноза

меланомы или в течение 5 лет после постановки диагноза. Актуальные кривые выживаемости не выявили никаких существенных различий в выживаемости между исследуемыми группами. Однако безрецидивный период был существенно короче у женщин с диагнозом меланомы, протекающей на фоне беременности.

Многофакторный регрессионный анализ выживаемости с учетом таких важных прогностических факторов, как толщина опухоли и ее изъязвление, также указывают на значительно более короткий интервал, свободный от заболевания. Авторы предположили, что 5-летний период недостаточен для суждения о влиянии беременности на выживаемость или длительность безрецидивного периода [35].

В британском исследовании, опубликованном в 1989 году, McManamy et al. [29], приведена ретроспективная оценка выживаемости и безрецидивного периода у 23 женщин с локализованной меланомой по сравнению с женщинами, у которых не было беременностей до или в момент постановки диагноза. Разницы в выживаемости и безрецидивном периоде установлено не было. Однако в этом исследовании не были учтены такие важнейшие факторы, как толщина опухоли и ее анатомическая локализация.

О другом ретроспективном исследовании, сообщили Wong J.H. et al. [47] в 1989 году. В университете Калифорнии в Лос-Анджелесе наблюдалось в общей сложности 66 пациентов. Они сравнивались с группой из 619 небеременных женщин с локализованной меланомой. Группы были идентичны по стадии, локализации и морфологическим признакам. Различий в 5-летней выживаемости в исследуемой группе и контрольной группе (87%), и соответствующим контролем (92%) не было. Однако в отличие от исследований Reintgen D.S., Wong J.H. было отмечено удлинение безрецидивного периода в исследуемой группе по сравнению с контрольной (37,7 против 27,3 месяцев соответственно). Но актуального регрессионного анализа по выживаемости и длительности безрецидивного периода проведено не было.

В 1990 году Slinguff C.L. et al. [40] в Университете Дьюка провели дополнительное исследование и не выявили различий в выживаемости, но отметили более короткий безрецидивный период в группе беременных женщин с меланомой. Причем, наиболее часто наблюдалось метастазирование в регионарные лимфоузлы. Наиболее существенное влияние на безрецидивный период оказывает увеличение толщины меланомы.

В 1991 году MacKie R.M. et al. [28] сообщили о влиянии беременности на прогноз при локализованной меланоме. Женщины (388) делились на 4 группы: 85 женщин, которые забеременели после диагностики меланомы, 92 – меланомы диагностированы после беременности, 143 – меланомы диагностированы после нескольких беременностей, 68 – меланомы диагностированы между беременностями. Никаких различий в выживаемости и безрецидивном периоде между группами выявлено не было, хотя во второй группе меланомы были прогно-

тически неблагоприятными по локализации и толщине опухоли.

В 2003 году Daryanani D. с коллегами из медицинского центра Нидерландского университета [13] проанализировали выживаемость и безрецидивный период 46 женщин с диагнозом локализованной меланомы. В контрольную группу включено 368 женщин детородного возраста с установленным диагнозом меланомы. Значительной разницы в выживаемости (срок наблюдения 9 лет) получено не было.

Резюме

Шесть контролируемых исследований, в которых участвовало в общей сложности 373 женщины с диагнозом локализованная меланомы на фоне беременности, показали, что разницы в выживаемости в исследуемой и контрольной группах нет, но в двух испытаниях из 6 отмечено укорочение безрецидивного периода в группе беременных. Причины этого пока остаются неясными.

Прогноз для плода

На основании обзора случаев, относящихся к началу 90-х годов прошлого века, трансплацентарное метастазирование и поражение плода наблюдается очень редко. Единичные случаи отмечены только при гематогенно диссеминированной меланоме [3].

В литературе приводятся данные о 20 случаях метастазов в плаценту по данным макро- и/или микроскопического исследования. Но это еще не означает, что опухолевые клетки попали к плоду. Только 25% плодов в таких случаях оказываются пораженными. Из 7 случаев гематогенной чресплацентарной диссеминации 5 новорожденных умерли от прогрессирования опухолевого процесса сразу после родов или в течение 11 месяцев. В 2-х случаях метастазы спонтанно регрессировали [3, 27, 30]. Наиболее частые локализации метастазов – кожа и печень [4].

Резюме

Прогноз для женщин с меланомой зависит от степени распространения процесса. В целом прогноз вполне благоприятный, исключая случаи с диссеминированным опухолевым процессом. Обследование плода показано только в случаях распространенного процесса у беременной, и медицинский аборт показан в редких случаях. Тогда же, когда метастазы в плаценту доказаны макро- и микроскопически, необходимо тщательное наблюдение за ребенком с участием онколога.

Прогноз при беременности, наступившей после заболевания меланомой. За последние 50 лет опубликованы работы, свидетельствующие либо об очень плохом прогнозе [9, 31], либо об отсутствии влияния на прогноз [13, 15, 28, 29]. В случаях с неблагоприятными последствиями стимуляция опухолевого роста приписывается гормональному воздействию. Однако достоверной информации по этому вопросу крайне мало. Есть только два последних исследования, отвечающих критериям

контролируемых испытаний. Reintgen et al. [35] привел 43 случая развития локализованной меланомы через 5 лет после беременности и родов. В сравнении с контрольной группой из 337 женщин, у которых беременности не было, никакой разницы в выживаемости и длительности безрецидивного периода выявлено не было.

В исследовании MacKie R.M. [28] установлено, что нет никакой разницы в выживаемости и длительности безрецидивного периода у 85 женщин, которые забеременели после заболевания меланомой, и 143 женщинами, у которых беременности завершились до заболевания.

Резюме

Исходя из относительно небольшого числа контролируемых исследований, можно констатировать, что наступление беременности после развития локализованной меланомы на прогнозе не сказывается. Вместе с тем, рекомендации о возможности беременности в будущем должны быть сделаны на основе учета таких факторов, как толщина опухоли и ее изъязвление. В любом случае, после ликвидации меланомы срок наступления беременности не должен быть меньше 2-3 лет.

Прогноз при меланоме, развившейся после беременности. Ранние исследования о влиянии беременностей на прогноз при меланоме указывают на благоприятное влияние или его отсутствие на течение заболевания. Правда, эти исследования не учитывали такой фактор, как толщина опухоли [3, 17, 23, 26].

Hersey P. et al. [23] полагают, что предшествующая беременность может иметь защитный эффект, так как антигены плода схожи с опухоль-специфическим антигеном и иммунный ответ на опухоль у таких женщин может быть повышен. Прогностически защитный эффект беременности у 1087 женщин с локализованной меланомой приводится в отчетах немецкой меланомной группы. Когда сравнили 8-летнюю выживаемость в группе женщин до 50 лет с предшествовавшей меланоме беременностью с группой женщин без предшествовавшей меланоме беременности, то в первой группе она оказалась 90%, а в контрольной 73,4%. Не выявлено существенных различий в выживаемости женщин, имевших одну или две предшествовавших заболеванию беременности. При этом не имели значения такие факторы, как толщина опухоли, гистологический тип или ее локализация.

В другом хорошо контролируемом исследовании меланомной группы ВОЗ не было выявлено протективного влияния беременности на выживаемость больных меланомой вне зависимости от времени ее наступления с учетом наиболее важных прогностических факторов [28].

Резюме

Предшествующая беременность не влияет на прогноз больных меланомой. Возможно, что выживаемость выше после 5 или большего числа беременностей.

Морфологические отличия меланом, развившихся во время беременности, от меланом у небеременных женщин. Многочисленные работы свидетельствуют о боль-

шей толщине меланомы на фоне беременности, чем у небеременных [28, 35, 25, 44]. Вполне возможно, что связанный с беременностью фактор роста ускоряет рост меланомы. Но более вероятным объяснением является поздняя диагностика. Многие по-прежнему принимают как факт, что невусы претерпевают типичные изменения во время беременности. Если изменения невусов во время беременности воспринимаются как физиологические, то биопсия в большинстве случаев не производится. Во всяком случае, большие контролируемые исследования не выявили диагностических различий в меланомах по локализации и гистологическому типу у беременных и небеременных женщин [11, 29, 33, 35, 47].

Особенности лечения меланом на фоне беременности. В целом, отношение к лечению меланомы у беременной женщины ничем не отличается от небеременных и основывается на стадии заболевания. И все же, для беременных женщин чрезвычайно важен алгоритм диагностики, безопасность диагностических методов, а также сроки проведения лечения.

Так, биопсия под местной анестезией по поводу предполагаемой опухоли безопасна и не может быть отложена из-за беременности. После того, как диагноз верифицирован гистологически и наряду с другими важными прогностическими факторами определена толщина опухоли по Бреслоу - широкое иссечение под местной анестезией может быть выполнено без всякого вреда для женщины.

Однако междисциплинарный подход важен даже при лечении ранних форм меланомы. Биопсия и широкое иссечение под местной анестезией лидокаином должны сопровождаться мониторингом состояния плода [38]. В обширном литературном обзоре пластические хирурги Sweeney S.M. и Maloney M.E. [43] утверждают, что используемый для местной анестезии лидокаин безопасен во время беременности. Однако добавление к лидокаину раствора адреналина для лучшего гемостаза уже является спорным, так как по некоторым данным адреналин уменьшает кровоток в матке [15, 21, 25]. (Прим. Вместе с тем, если меланомы в США и Европе оперируют под местной анестезией, то в России, во избежание диссеминации опухолевых клеток при выполнении инфильтрационной анестезии хирургические вмешательства выполняются в условиях общего наркоза. Используемые при этом препараты безопасны для плода даже в первом триместре беременности).

Резюме

Алгоритм лечения беременных женщин при ранних формах меланомы, требующий биопсии и широкого иссечения под местной анестезией, не отличается от общепринятых. Но, если для уточнения степени распространения опухолевого процесса и поиска отдаленных метастазов требуется сентинельная биопсия или дополнительное обследование, тактика меняется. Решения принимаются на индивидуальной основе с участием онкологов, радиологов, химиотерапевтов, акушеров и неонатологов.

Отношение к будущей беременности у больных меланомой. Применение пероральных контрацептивов. Как обсуждалось ранее, в контролируемых исследованиях на небольшом числе больных при локализованных меланоммах наступление беременности не усугубляло прогноз. Рекомендации относительно времени, которое женщины должны подождать, прежде чем стать матерью, должны быть основаны с учетом прогностических факторов и стадии заболевания согласно классификации AJCC. В общем, для женщины с толщиной меланомы 1-2 по Бреслоу, где риск рецидива невелик, беременность не опасна. Для пациенток с более высоким риском рецидива с беременностью следует подождать 2-3 года. В любом случае никакие стандартные решения здесь неприемлемы. Они должны быть приняты на индивидуальной основе с учетом прогноза для матери, ее фертильного статуса, возраста и поддержки семьи.

Что касается влияния пероральных контрацептивов на меланому, большинство контролируемых исследований, опубликованных в течение последних 30 лет, не усматривают взаимосвязь между приемом контрацептивов и возникновением меланомы. Существует значительное число эпидемиологических исследований, которые рассмотрели отношения между оральными контрацептивами и риском возникновения меланомы и не увидели какой-либо связи [50]. Об этом же свидетельствуют последние исследования, основанные на 3794 случаях меланомы и 9442 женщин контрольной группы.

Однако есть работы, которые усмотрели повышение степени риска возникновения меланомы при приеме в течение 10 лет современных пероральных контрацептивов [77]. Но, как указывают Лесли и Espey [80], это исследование не было рандомизированным и не в полной мере учитывало воздействие солнца

Заключение

Хотя и не существует простых ответов на вопросы, которые затронуты в этом обзоре, некоторые заключения, основанные на анализе данных литературы, все же следует привести.

Во-первых, изменения в невусах во время беременности не должны считаться физиологическими и в каждом случае требуют немедленной биопсии. Весьма полезны

при беременности также цифровая фотография и дерматоскопия.

Скорость так называемых физиологических изменений в пигментных невусах при диспластическом невусном синдроме с беременностью значительно увеличивается. Основываясь на выводах ограниченного числа хорошо контролируемых исследований, диагноз локализованной меланомы до, во время или после беременности не влияет на прогноз.

Что касается плода, то при наличии меланомы у беременной чресплацентарное метастазирование даже при распространенной меланоме довольно редко, хотя и возможно при диссеминации меланомы и наличии отдаленных гематогенных метастазов. Плацентарные метастазы выявляются у 25% женщин с диссеминированной меланомой.

Беременность не сопровождается какими-либо морфологическими отличиями в характеристике меланомы. Большую толщину опухоли по Бреслоу в отличие от небеременных больных меланомой следует объяснить более поздним выполнением хирургического вмешательства.

Решение вопроса о лечебной тактике у беременной довольно просто при ранних формах меланомы, когда требуется только широкое иссечение под местной анестезией. Но если женщина нуждается в сентинельной биопсии, то вопрос о способе и времени операции решается отдельно в каждом конкретном случае. Рентгенография при осуществлении экранирования нижней половины туловища безопасна.

Что касается других исследований, то несомненно, что УЗИ и МРТ предпочтительнее, чем компьютерная томография, так как сводят к минимуму облучение плода. Однако МРТ не показана в первом триместре беременности во избежание перегрева тканей.

Химиотерапия и интерферон у беременных пациенток используются с большой осторожностью и лишь в редких ситуациях при прогрессирующем течении заболевания.

Для женщины в детородном возрасте с диагнозом меланомы вопрос о будущей беременности, назначении пероральных контрацептивов или заместительной гормонотерапии должен решаться с учетом всех прогностических факторов. При высоком риске рецидива женщине следует избегать беременности в течение последующих 2-3 лет.

Литература

1. Нисвандер К., Эванс А. (ред.) Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. Пер. с англ. Гл. 12. – Москва: Практика. – 1999.
2. Alexander A, Harris RM, Grossman D, Bruggers CS, Leachman SA. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol.50. – P.293-298.
3. Anderson JF, Kent S, Machin G. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review // Pediatr. Pathol. – 1989. – Vol.9. – P.35-42.
4. Baergen RN, Johnson D, Moore T, Benirschke K. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1997. – Vol.121. – P.508-511.
5. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol.141. – P.998-1006.

6. Bork K, Brauninger W. Endocrine influences on malignant melanoma // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1981. – Vol.106. – P.1329-33.
7. Bork K, Brauninger W. Pregnancy following malignant melanoma: a follow-up study of 23 patients // Dtsch Med Wochenschr. – 1985. – Vol.35. – P.1323-7.
8. Bork K, Brauninger W. Prior pregnancy and melanoma survival [letter] // Arch. Dermatol. – 1986. – Vol.122. – P.1097.
9. Byrd BF, McGanity WJ. The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma // South. Med. J. – 1954. – Vol.47. – P.196-200.
10. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions // Arch. Dermatol. – 1978. – Vol.114. – P.732-738.
11. Conybeare RC. Malignant melanoma in pregnancy: report of three cases // Obstet Gynecol. – 1964. – Vol.24. – P.451-454.
12. Coulbourn DS, Nathanson L, Belilos E. Pregnancy and malignant melanoma // Semin Oncol. – 1989. – Vol.16. – P.377-387.
13. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA, Kuiper H, Nap RE, Hoekstra HJ. Pregnancy and early-stage melanoma // Cancer. – 2003. – Vol.97. – P.2248-2253.
14. Dildy GA, Moise KJ, Carpenter RJ, Klima T. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review // Obstet. Gynecol. Surv. – 1989. – Vol.44. – P.535-540.
15. Driscoll MS, Grin-Jorgensen CM, Grant-Kels JM. Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol.29. – P.619-630.
16. Ellis DL. Pregnancy and sex steroid hormone effects on nevi of patients with the dysplastic nevus syndrome // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – Vol.25. – P.467-482.
17. Elwood JM, Coldman AJ. Previous pregnancy and melanoma.
18. Ferreira C.M.M., Maceira J.M.P., Coelho J.M.C.O. Melanoma and pregnancy with placental metastases: report of a case // Am. J. Dermatopathol. – 1998. – Vol.20. – P.403-407.
19. Foucar E, Bentley TJ, Laube DW, Rosai J. A histopathologic evaluation of nevocellular nevi in pregnancy // Arch. Dermatol. – 1985. – Vol.121. – P.350-354.
20. George PA, Fortner IG. Melanoma with pregnancy: a report of 115 cases. – Cancer. – 1960. – Vol.13. – P.854-859.
21. Gormley DE. Cutaneous surgery and the pregnant patient // J. Am. Acad. Dermatol. – 1990. – Vol.23. – P.269-279.
22. Halpern AC, Guerry DIV, Elder DE, Trock B, Synnestevedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol.29. – P.51-57.
23. Hersey P, Morgan G, Stone DE, McCarthy WH, Milton GW. Previous pregnancy as a protective factor against death from melanoma // Lancet. – 1977. – Vol.1. – P.451-452.
24. Hu W, Nelson JE, Mobney CA, Willen MD. Malignant melanoma arising in a pregnant African American woman with a congenital blue nevus // Dermatol. Surg. – 2004. – Vol.30. – P.1530-1532.
25. Lawrence C. Drug management in skin surgery // Drugs. – 1996. – Vol.52. – P.805-817.
26. Lederman JS, Sober AJ. Effect of prior pregnancy on melanoma survival [letter] // Arch. Dermatol. – 1985. – Vol.121. – P.716.
27. Lens MB, Rosdahl I, Ablbom A, Farabmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.4369-4375.
28. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. // Lancet. – 1991. – Vol.337. – P.653-655.
29. McManamny DS, Moss ALH, Pocock PV, Briggs JC. Melanoma and pregnancy: a long-term follow-up // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 1989. – Vol.96. – P.1419-1423.
30. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy: a population-based evaluation // Cancer. – 2005. – Vol.103. – P.1217-1226.
31. Pack GT, Scharnagel IM. The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman // Cancer. – 1951. – Vol.4. – P.324-334.
32. Parmley T, O'Brien TJ. Skin changes during pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol.33. – P.713-717.
33. Pennington DG. Multiple primary melanoma in pregnancy: a case report // Br. J. Plast. Surg. – 1983. – Vol.36. – P.260-261.
34. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, Dry SM, Walsb SJ, Gelineau JP, et al. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol.36. – P.378-382.
35. Reintgen DS, McCarty KS, Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy // Cancer. – 1985. – Vol.55. – P.1340-1344.
36. Riberti C, Margola G, Bertani A. Malignant melanoma: the adverse effect of pregnancy // Br. J. Plast. Surg. – 1981. – Vol.34. – P.338-339.
37. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy // Am. J. Dermatopathol. – 1984. – Vol.6(Suppl.1). – P.89-91.
38. Shapiro RL. Surgical approaches to malignant melanoma: practical guidelines // Dermatol. Clin. – 2002. – Vol.20. – P.681-699.

39. *Shaw J.H.F.* Malignant melanoma in Auckland, New Zealand // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1988. – Vol.166. – P.425-430.
40. *Slinguff C.L.Jr., Reintgen D.S., Vollmer R., Seigler H.F.* Malignant melanoma arising during pregnancy: a study of 100 patients // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol.211. – P.552-559.
41. *Stolz W., Riemann A., Cagnetta A.B.* ABCD rule of dermoscopy: a new practical method of early recognition of malignant melanoma // *Eur. J. Dermatol.* – 1994. – Vol.4. – P.521-527.
42. *Sutherland C.M., Loutfi A., Mather F.J., Carter R.D., Krentz E.T.* Effect of pregnancy upon malignant melanoma // *Surg. Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol.157. – P.443-446.
43. *Sweeney S.M., Maloney M.E.* Pregnancy and dermatologic surgery // *Dermatol. Clin.* – 2006. – Vol.24. – P.205-214.
44. *Travers R.L., Sober A.J., Berwick M., Mihm M.C.Jr., Barnhill R.L., Duncan L.M.* Increased thickness of pregnancy-associated melanoma // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – Vol.132. – P.876-883.
45. *Tucker M.A., Fraser M.C., Goldstein A.M., Struwing J.P., King M.A., Crawford J.T. et al.* A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families // *Cancer.* – 2002. – Vol.94. – P.3192-3209.
46. *Winton G.B., Lewis C.W.* Dermatoses of pregnancy // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1982. – Vol.6. – P.977-998.
47. *Wong J.H., Sterns E.E., Kopald K.H., Nizze J.A., Morton D.L.* Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol.124. – P.1227-1231.
48. *Zalaudek I., Wolf I.H., Hofmann-Wellenbof R., Leinweber B., Stefani A.D., Argenziano G. et al.* Dermatoscopic follow-up of changing melanocytic skin lesion during pregnancy: from nevus to melanoma? // *Melanoma Res.* – 2004. – Vol.14. – P.323-325.
49. *Zampino M.R., Corazza M., Costantino D., Mollica G., Virgili A.* Are melanocytic nevi influenced by pregnancy? A dermatoscopic evaluation // *Dermatol. Surg.* – 2006. – Vol.32. – P.1497-1504.
50. *Zanetti R., Franceschi S., Rosso S., Bidoli E., Colonna S.* Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors // *Int. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol.19. – P.522-526.