

PAŃSTWO I SPOŁECZEŃSTWO

STATE AND SOCIETY

E-ISSN 2451-0858 ISSN 1643-8299

ROK XXV: 2025, NR 2

Copyright© 2025 by the Author

Opublikowano w wolnym dostępie (Open Access) na licencji CC BY-NC-ND 4.0

DOI: 10.48269/2451-0858-pis-2025-2-007

Data wpłynięcia: 11.08.2024

Data akceptacji: 24.06.2025



WZNOWA CZERNIAKA Z MUTACJĄ BRAF V600E Z GWAŁTOWNĄ PROGRESJĄ U 40-LETNIEJ CIĘŻARNEJ

Marek Michał Kluza^{1,B-D,F}

<https://orcid.org/0000-0003-2827-6984>

Katarzyna Kluza^{1,C-D,F}

<https://orcid.org/0000-0003-0145-4701>

Anna Bogaczyk^{1,E-F}

<https://orcid.org/0009-0008-8816-0290>

Agnieszka Pomykacz-Dworak^{1,B,D}

<https://orcid.org/0009-0004-7819-9037>

Agnieszka Krawczak^{1,B,D}

<https://orcid.org/0009-0001-7109-0360>

Tomasz Kluz^{1,2,A,E-F}

<https://orcid.org/0000-0002-4798-3986>

¹ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,
Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa

² Uniwersytet Rzeszowski, Collegium Medicum, Instytut Nauk Medycznych

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Autor do korespondencji

Marek Michał Kluza, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,
Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa, ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów;
e-mail: marek.kluza@gmail.com

Streszczenie

W artykule opisano przypadek 40-letniej pacjentki, u której w 30. tygodniu ciąży rozpoznano zaawansowaną wznowę czerniaka z mutacją BRAF V600E. Stan ogólny pacjentki, odchylenia w badaniach laboratoryjnych oraz współistnienie przewlekłego zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego zdecydowały o zakończeniu ciąży drogą cięcia cesarskiego w 31. tygodniu ciąży. Z powodu szybkiej progresji choroby pacjentka zmarła w 25. dniu po urodzeniu zdrowego dziecka.

Słowa kluczowe: czerniak, ciąża, mutacja BRAF 600, wznowa, przerzuty

Wprowadzenie

Czerniak jest nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Najczęstszą lokalizacją czerniaka jest skóra, natomiast do pozaskórnych lokalizacji pierwotnego ogniska należą: gałka oczna, przewód pokarmowy, błony śluzowe, opony mózgowo-rdzeniowe, układ limfatyczny, układ moczowo-płciowy [1]. W 2020 r. na świecie odnotowano ok. 325 tys. zachorowań na czerniaka oraz 57 tys. zgonów z jego powodu [2,3]. Jeżeli trendy epidemiologiczne pozostaną niezmiennie, to do 2040 r. prognozuje się wzrost liczby zachorowań i zgonów odpowiednio do 510 tys. i 96 tys. [2].

Najczęstszą zmianą genetyczną w czerniakach są mutacje w obrębie genu BRAF. Szacuje się, że dotyczą one ok. 50% czerniaków, a najbardziej powszechną jest mutacja skutkująca podmianą waliny na glutaminian (V600E). Mutacje genu BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku sygnałowego BRAF/MEK/ERK (MAPK). W przypadku czerniaka mutacje te związane są z młodszym wiekiem zachorowania, lokalizacją na tułowie, na skórze niewystawionej typowo na dużą ekspozycję na słońce czy z wyższym stopniem zaawansowania [4,5]. Rokowanie w czerniaku zależy przede wszystkim od stopnia jego zaawansowania w momencie rozpoznania. Przerzutowy czerniak ma złe rokowanie, a przeżycia 5-letnie są szacowane na 5–19% [6].

Opis przypadku

U 40-letniej ciężarnej, pięć lat po przeprowadzonym leczeniu czerniaka, postawiono rozpoznanie czerniaka związanego z ciążą (*pregnancy associated melanoma*, PAM). W 2015 r. u pacjentki zdiagnozowano czerniaka BRAF V600E łopatki lewej. Zmianę usunięto i oceniono jej histopatologiczne zaawansowanie: Breslow 1,2 mm/ Clark III/ pT2b. Następnym etapem leczenia było poszerzenie marginesu chirurgicznego oraz biopsja węzłów wartowniczych dołu pachowego lewego (luty 2015). W badaniu histopatologicznym nie wykryto komórek nowotworowych ani w obrębie wyciętej skóry i tkanki podskórnej, ani w węzłach chłonnych (przebadano osiem węzłów).

W 18. tygodniu drugiej ciąży (luty 2020) pacjentka była hospitalizowana z powodu zasłabnięcia oraz epizodu silnych dolegliwości bólowych prawego nadbrzusza. Została skonsultowana neurologicznie, internistycznie oraz ginekologicznie, jednak nie stwierdzono wyraźnych odchyśleń od normy. W badaniu USG jamy brzusznej jedyną zmianą było ognisko w wątrobie (ok. 1 cm średnicy) opisane jako hiposteatotyczne. Pacjentka powróciła do nadzoru ambulatoryjnego. W maju 2020 r. (30. tydzień ciąży) pacjentka została skierowana do szpitala z powodu pogorszenia stanu ogólnego trwającego ok. dwóch tygodni. W chwili przyjęcia oceniono jej stan jako średni z widocznymi obrzękami kończyn dolnych oraz zaznaczoną dusznością spoczynkową. Pacjentka zgłaszała również dolegliwości bólowe pleców. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono dobrostan eutroficznego płodu. Dodatkowo uwidoczniło się gładko ograniczoną, niejednorodną lito-płynową strukturę wielkości 85×60 mm w prawym polu nadnerczowym oraz obecność niejednorodnych ognisk wielkości do 65 mm w obrębie wątroby. Postawiono podejrzenie rozсіяnego procesu nowotworowego. Biopsja zmiany wątroby potwierdziła rozpoznanie rozсіяnej wznowy czerniaka. W kolejnych dniach stosowano leczenie objawowe oraz sterydoterapię celem stymulacji dojrzałości płuc płodu. Badanie rezonansu magnetycznego bez kontrastu nie uwidoczniło przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na wysokie wartości D-dimerów (powyżej 30 tys.) wdrożono terapię heparyną drobnocząsteczkową w dawce 2×60 mg. Po zastosowanym leczeniu objawowym odnotowano niewielką poprawę stanu klinicznego pacjentki, któremu towarzyszyło pogłębienie anemii, spadek liczby płytek krwi i fibrynogenu oraz utrzymujące się bardzo wysokie stężenie D-dimerów. Postawiono rozpoznanie przewlekłego zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Ze względu na pogarszające się parametry laboratoryjne oraz brak możliwości bezpiecznego kontynuowania ciąży zdecydowano o wykonaniu cięcia cesarskiego w 31. tygodniu ciąży. Urodzono noworodka płci żeńskiej o masie 1500g w stanie ogólnym dobrym. W okresie pooperacyjnym stosowano terapeutyczne dawki heparyny w dożylnym wlewie ciągłym (24 tys. jednostek na dobę). W trzeciej dobie po cięciu cesarskim z powodu krwawienia do jamy brzusznej wykonano relaparotomię, w trakcie której stwierdzono krwiak przestrzeni zaotrzewnowej okolicy przyodbytniczej i lewego przypochwia penetrujący do talerza biodrowego. Przeprowadzono ewakuację krwiaka z setonowaniem oraz drenażem. W drugiej dobie pooperacyjnej wykonano rewizję jamy brzusznej z usunięciem setonów oraz pozostawieniem drenów w łóżu po krwiaku.

W wykonanej tomografii komputerowej z kontrastem uwidoczniło się powiększone węzły chłonne prawego dołu pachowego, pojedynczy podejrzaną węzeł chłonny lewego dołu pachowego, płyn w jamach opłucnej, liczne obustronne rozсіяne drobne guzki w płucach. Opisano zmiany meta w jamie brzusznej: w przydatkach lewych, wątrobie (największe 77 mm w segmencie V), śledzionie (do 16 mm), w okolicy podprzeponowej lewej, nadnerczach i sieci większej.

Dodatkowo stwierdzono liczne zmiany przerzutowe w obrębie układu kostnego, obejmujące: wszystkie trzony odcinków Th-L ze złamaniem patologicznym trzonu kręgu Th8, mostek, łopatki, żebra i kości obręczy miednicznej. Ze względu na złamanie patologiczne kręgu zastosowano gorset ortopedyczny. Z powodu mięszkowo-cholestatycznego uszkodzenia wątroby w przebiegu zmian przerzutowych pacjentka nie została zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego. Jednocześnie przez cały okres leczenia otoczono ją opieką psychologiczną, a po porodzie zadbano o możliwie najpełniejszy kontakt z urodzonym przedwcześnie noworodkiem. W kolejnych dniach nastąpiło pogorszenie stanu pacjentki z objawami zatorowości płucnej. W 25. dniu po porodzie nastąpił zgon pacjentki.

W 38. dobie życia noworodek został wypisany do domu z masą ciała 2690 g, w stanie ogólnym dobrym. W opisywanym przypadku pomimo zaawansowania choroby nowotworowej badanie histopatologiczne nie ujawniło przerzutów do łożyska. Rozwój dziecka w drugim i czwartym roku życia był prawidłowy.

Podsumowanie

Czerniak związany z ciążą obejmuje rozpoznanie w trakcie ciąży oraz rok po porodzie. Czerniak należy do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych w ciąży [7,8] oraz najczęściej przerzutuje do łożyska [9], co łączy się z ryzykiem przerzutów do płodu [10,11]. Częstość ciąż wśród pacjentek po leczeniu czerniaka jest nieznacznie niższa od średniej dla ogółu populacji [12]. Obecnie uważa się, że ciąża po zakończonym leczeniu czerniaka nie jest związana z podwyższonym ryzykiem wznowy czy gorszym rokowaniem [13,14]. Dane na temat zwiększonego odsetka wyższych stopni zaawansowania PAM w momencie diagnozy są niejasne. Jorine de Haan i wsp. zwrócili uwagę, że obserwowany odsetek rozpoznań w zaawansowanym stadium jest wyższy u ciężarnych niż wśród pacjentek niebędących w ciąży. Wynosił on 23% dla III stopnia i 27% dla stopnia IV [15]. Tych obserwacji nie podzielają Tara M. Davidson i wsp., w których opracowaniu odsetek rozpoznań w III i IV stopniu wyniósł odpowiednio 13% i 4,8% i był porównywalny z grupą kontrolną [16]. Badania dotyczące potencjalnego wpływu ciąży na przebieg czerniaka sugerują, że zwiększona w trakcie ciąży limfoidogeneza sprzyja zwiększonej liczbie przerzutów, zwłaszcza w obrębie układu chłonnego [17,18].

Kolejnym czynnikiem związanym z ciążą, który może wpływać na przebieg czerniaka przez zwiększenie biodostępności insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF 1) jest ciążowe białko osoczone A (PAPP-A) [19,20]. Białko PAPP-A to metaloproteinaza, która rozszczepia białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBPs), co umożliwia łączenie się IGF 1 ze swoistymi receptorami komórkowymi i aktywację odpowiednich szlaków sygnałowych [21].

Stwierdzono podwyższoną sygnalizację IGF-PAPP-A w tkankach czerniaka i guzach przerzutowych, co sugeruje, że zwiększone poziomy PAPP-A w czasie ciąży odgrywają rolę w powstawaniu i progresji czerniaka [20]. Dodatkowo w warunkach *in vitro* zaobserwowano zwiększenie zdolności migracyjnej komórek czerniaka po dodaniu bogatej w białko PAPP-A ludzkiej surowicy ciążowej [19]. Także inne czynniki wzrostu, w tym łożyskowy oraz płytkowy, mogą promować wzrost i rozsiew komórek czerniaka [22,23]. Dyskutowany jest również wpływ estrogenów na przebieg czerniaka w ciąży [24,25]. W komórkach czerniaka zidentyfikowano obecność receptorów estrogenowych alfa ($ER\alpha$) i beta ($ER\beta$). Receptorom $ER\alpha$ przypisuje się działanie proliferacyjne, natomiast receptorom $ER\beta$ przeciwnowotworowe [25,26]. Badania wskazują na przewagę ekspresji lizoforny $ER\beta$ w komórkach czerniaka [27], która wpływa hamująco na rozwój nowotworu. Zjawiskiem tym częściowo tłumaczy się lepsze rokowanie w czerniaku u kobiet niż u mężczyzn [28,29]. Z drugiej strony Adriana N. Schmidt i wsp. stwierdzili, że poziomy $ER\beta$ były niższe w bardziej zaawansowanych i agresywnych guzach. Poziom tego białka był niższy w komórkach guza w porównaniu z normalną skórą. W badaniu stwierdzono również odwrotną korelację między grubością zmiany w skali Breslowa a poziomami $ER\beta$ [30]. Vincenzo de Giorgi i wsp. wykazali, że ekspresja $ER\beta$ u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych była niższa w komórkach czerniaka w porównaniu z otaczającymi zdrowymi komórkami skóry [31].

Rozważając potencjalny wpływ ciąży na przebieg czerniaka, należy uwzględnić zmiany zachodzące w układzie immunologicznym. Obecnie przeważa pogląd o dynamicznej równowadze w układzie immunologicznym w trakcie ciąży, którą można podzielić na trzy fazy. Pierwsza faza o prozapalnym charakterze jest związana z implantacją i rozwojem łożyska. W drugiej, najdłuższej, związanej ze wzrostem płodu, dominuje immunotolerancja. Trzecia faza to drugi etap prozapalny, który jest odpowiedzialny za rozpoczęcie porodu [32]. Charakterystyczna dla etapu immunotolerancji przewaga odpowiedzi związanej z limfocytami Th2 oraz osłabienie aktywności cytotoksycznej limfocytów jest zjawiskiem promującym rozwój guza [33,34].

W opisywanym przypadku uwagę zwraca szybka progresja choroby, która w ciągu trzech miesięcy w sposób rozsiany objęła narządy jamy brzusznej. Wśród dostępnej literatury podobnie agresywny przebieg PAM został opisany przez Dimitrios C. Ziogasa i wsp. i dotyczył pięciu pacjentek z potwierdzoną mutacją BRAF V600E w latach 2012–2019. Z pięciu pacjentek trzy przeszły wcześniejsze radykalne leczenie z powodu czerniaka i doznały nawrotu tej choroby pod postacią PAM. Wszystkie pacjentki zakwalifikowały się do leczenia celowanego, ale progresja, która nastąpiła u nich w ciągu sześciu miesięcy doprowadziła do ich zgonu (całkowite przeżycie wynosiło: 16,2; 2,7; 2,9; 12,4 i 14,2 miesięcy) [35]. Wszystkie pacjentki urodziły zdrowe dzieci, jednak u jednego z nich w drugim roku życia rozpoznano czerniaka lewego ucha.

Współistnienie ciąży z chorobą nowotworową zawsze stanowi wyzwanie dla zespołu leczącego, a decyzje terapeutyczne muszą uwzględniać rokowanie dla płodu i wybór optymalnego czasu i sposobu rozwiązania ciąży, aby zmaksymalizować szansę na urodzenie zdrowego noworodka.

Bibliografia

1. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. *Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2020; 30(4): 291–297, <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454>.
2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. *Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040*. JAMA Dermatol. 2022; 158(5): 495–503, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–249, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. *Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma*. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(6): 1036–1046.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1113>.
5. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, Lintas C, Tabolacci C. *BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers*. Cancers. 2023; 15(16): 4026, <https://doi.org/10.3390/cancers15164026>.
6. Sandru A, Voinea S, Panaiteescu E, Blidaru A. *Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma*. J Med Life. 2014; 7(4): 572–576.
7. Salvini C, Scarfi F, Fabroni C, Taviti F. *Melanoma and pregnancy*. G Ital Dermatol Venereol. 2017; 152(3): 274–285, <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05558-4>.
8. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. *Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists*. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(1): 7–14, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.002>.
9. Pavlidis N, Pentheroudakis G. *Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer: Recent Results* Cancer Res. 2008; 178: 183–194, https://doi.org/10.1007/978-3-540-71274-9_16.
10. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, Noyes RD, Bowen GM, Leachman SA. *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>.
11. Khazzaka A, Rassy E, Sleiman Z, Boussios S, Pavlidis N. *Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer*. Cancer Treat Rev. 2022; 104: 102356, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102356>.
12. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. *Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi160–170, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>.

13. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, Newton Bishop JA. *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>.
14. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. *Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis*. Dermatol Surg. 2015; 41(8): 875–882, <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000406>.
15. de Haan J, Lok CA, de Groot CJ, Crijns MB, Van Calsteren K, Dahl Steffensen K, Halaska MJ, Altintas S, Boere IA, Fruscio R, Kolawa W, Witteveen PO, Amant F; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). *Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma*. Melanoma Res. 2017; 27(3): 218–223, <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000327>.
16. Davidson TM, Hieken TJ, Glasgow AE, Habermann EB, Yan Y. *Pregnancy-associated melanoma: characteristics and outcomes from 2002 to 2020*. Melanoma Res. 2024; 34(2): 175–181, <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000953>.
17. Khosrotehrani K, Nguyen Huu S, Prignon A, Avril M-F, Boitier F, Oster M, Mortier L, Richard M-A, Maubec E, Kerob D, Mansard S, Merheb C, Moguelet P, Nassar D, Guégan S, Aractingi S. *Pregnancy promotes melanoma metastasis through enhanced lymphangiogenesis*. Am J Pathol. 2011; 178(4): 1870–1880, <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.044>.
18. Rinderknecht M, Detmar M. *Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis*. J Cell Physiol. 2008; 216(2): 347–354, <https://doi.org/10.1002/jcp.21494>.
19. Prithviraj P, Anaka M, McKeown SJ, Permezel M, Walkiewicz M, Cebon J, Behren A, Jayachandran A. *Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion*. Oncotarget. 2015; 6(18): 15953–15965, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3643>.
20. Guo Y, Bao Y, Guo D, Yang W. *Pregnancy-associated plasma protein a in cancer: expression, oncogenic functions and regulation*. Am J Cancer Res. 2018; 8(6): 955–963.
21. Laursen LS, Overgaard MT, Sør R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Conover CA, Oxvig C. *Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A*. FEBS Lett. 2001; 504(1–2): 36–40, [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02760-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02760-0).
22. Lacal PM, Failla CM, Pagani E, Odorisio T, Schietroma C, Falcinelli S, Zambruno G, D'Atri S. *Human melanoma cells secrete and respond to placenta growth factor and vascular endothelial growth factor*. J Invest Dermatol. 2000; 115(6): 1000–1007, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00199.x>.
23. Ruffini F, Levati L, Graziani G, Caporali S, Atzori MG, D'Atri S, Lacal PM. *Placental-derived growth factor-C promotes human melanoma aggressiveness through activation of neuropilin-1*. Oncotarget. 2017; 8(40): 66833–66848, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18706>.
24. 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>.

25. Bhari N, Schwaertz RA, Apalla Z, Salerni G, Akay BN, Patil A, Grabbe S, Goldust M. *Effect of estrogen in malignant melanoma*. J Cosmet Dermatol. 2022; 21(5): 1905–1912, <https://doi.org/10.1111/jocd.14391>.
26. Barone I, Brusco L, Fuqua SAW. *Estrogen receptor mutations and changes in downstream gene expression and signaling*. Clin Cancer Res. 2010; 16(10): 2702–2708, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1753>.
27. Marzagalli M, Montagnani Marelli M, Casati L, Fontana F, Moretti RM, Limonta P. *Estrogen Receptor β in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility*. Front Endocrinol. 2016; 7: 140, <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00140>.
28. Rampen FH. *Sex differences in survival from cutaneous melanoma*. Int J Dermatol. 1984; 23(7): 444–452, <https://doi.org/10.1111/ijd.1984.23.7.444>.
29. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol. 2002; 147(1): 62–70, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x>.
30. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE Jr, Ellis DL. *Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions*. Exp Dermatol. 2006; 15(12): 971–980, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00502.x>.
31. de Giorgi V, Sestini S, Gori A, Mazzotta C, Grazzini M, Rossari S, Mavilia C, Crocetti E, Brandi ML, Lotti T, Massi D. *Polymorphisms of estrogen receptors: risk factors for invasive melanoma – a prospective study*. Oncology. 2011; 80(3–4): 232–237, <https://doi.org/10.1159/000328321>.
32. Mor G, Aldo P, Alvero AB. *The unique immunological and microbial aspects of pregnancy*. Nat Rev Immunol. 2017; 17(8): 469–482, <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>.
33. Nevala WK, Vachon CM, Leontovich AA, Scott CG, Thompson MA, Markovic SN; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. *Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma*. Clin Cancer Res. 2009; 15(6): 1931–1939, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1980>.
34. Huang N, Chi H, Qiao J. *Role of Regulatory T Cells in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Healthy Pregnancies and Reproductive Diseases*. Front Immunol. 2020; 11: 1023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01023>.
35. Ziogas DC, Diamantopoulos P, Benopoulou O, Anastasopoulou A, Bafaloukos D, Stratigos AJ, Kirkwood JM, Gogas H. *Prognosis and Management of BRAF V600E-Mutated Pregnancy-Associated Melanoma*. Oncologist. 2020; 25(8): e1209–e1220, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0747>.

Recurrence of melanoma with the BRAF V600E mutation with rapid progression in a 40-year-old pregnant woman

Abstract

This article describes the case of a 40-year-old patient who was diagnosed with an advanced recurrence of melanoma with the BRAF V600E mutation in the 30th week of pregnancy. Due to the patient's condition, abnormalities in laboratory tests and the coexistence of chronic intravascular coagulation syndrome, it was decided to terminate the pregnancy in the 31st week by caesarean section. Due to the rapid progression of the disease, the patient died on the 25th day after the birth of a healthy baby.

Key words: melanoma, pregnancy, BRAF V600E mutation, recurrence, metastases

