

# LEZIUNI PIGMENTARE BORDERLINE ÎN SARCINĂ

Monica SALMEN-CETERAŞ<sup>1,3</sup>, Virginia CHITU<sup>2,3</sup>, Diana-Georgiana CRĂCIUN-ENCULESCU<sup>3</sup>, Teodor SALMEN<sup>1,4</sup>, Bianca-Margareta MIHAÏ<sup>5</sup>, Roxana Elena BOHÎLŢEA<sup>5,6</sup>, Vlad DIMA<sup>5</sup>, Călin GIURCĂNEANU<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Școala Doctorală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

<sup>2</sup> Departamentul de Dermatovenerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

<sup>3</sup> Departamentul de Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Colentina, București, România

<sup>4</sup> Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu”, București, România

<sup>5</sup> Departamentul de Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie, Spitalul Clinic Filantropia, București, România

<sup>6</sup> Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

<sup>7</sup> Departamentul de Dermatovenerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

**Autor de corespondență:**

Roxana-Elena Bohiltea

E-mail: r.bohiltea@yahoo.com

## INTRODUCERE

Sarcina este o perioadă de creștere și schimbare pentru majoritatea organelor unei femei, inclusiv pentru cel mai mare organ al corpului ei: pielea [1].

Hormonii – precum hormonul de stimulare a melanocitelor beta și alfa, beta-endorfina și mai ales estrogenul și progesteronul – își cresc nivelurile în timpul sarcinii și conduc astfel la diverse modificări ale corpului feminin, inclusiv ale pielii. Este de mare importanță să recunoaștem aceste modificări fiziologice ale pielii și să le distingem de adevăratele boli ale pielii [2].

Majoritatea femeilor observă o creștere generalizată a pigmentării pielii în timpul sarcinii, iar schimbarea este mai accentuată la femeile cu tipuri de piele mai închise. Zonele care sunt deja pigmentate devin mai închise la culoare, în special mameloanele, areolele, zonele genitale și linia mediană a peretelui abdominal (linea nigra). Această pigmentare dispare de obicei după naștere, dar rareori revine la nivelul anterior. Multe femei observă, de asemenea, o creștere a dimensiunii, activității și numărului de nevi melanocitari [2].

## NEVI MELANOCITARI ȘI HORMONII DE SARCINĂ

Impactul sarcinii asupra nevilor și a melanomului malign a dus la multe controverse. Majoritatea datelor clinice de literatură legate de acest subiect se referă la hiperpigmentarea pielii împreună cu întunecarea nevilor în timpul sarcinii, urmată de regresia ulterioară după naștere. Multe

*Cancerle de piele de tip melanom sau nonmelanom au o incidență în creștere, fără a exclude grupa de femei de vârstă fertilă. În plus, cancerul de piele reprezintă o povară mare pentru calitatea vieții pacientelor și, potențial, a descendenților acestora. Doar leziunile derivate din melanocite au produs o mare parte a dezbaterii cu privire la rolul sarcinii în evoluția nevilor și riscul de a dezvolta melanom în timpul sarcinii. Există tot mai multe dovezi că melanocitele răspund la nivelurile fluctuante ale hormonilor de sarcină. Dezvoltarea cancerelor din keratinocite pare a fi legată și de expunerea hormonală. Deși acest cancer de piele nonmelanom este o boală a vârstei înaintate, actuala creștere a vârstei la care femeile aleg să devină mame determină o creștere a riscului de a dezvolta cancer de keratinocite. Acest lucru, împreună cu alte comportamente de risc, cum ar fi utilizarea bronzării artificiale în adolescență, contribuie la creșterea riscului de melanom asociat sarcinii. Screening-ul pentru cancerul de piele înainte, în timpul și după sarcină este o manevră neinvazivă, care poate identifica leziunile suspecte. Tratamentul în cazul acestor leziuni este excizia, conducând la prevenirea efectelor nedorite ale unui potențial cancer în timpul sarcinii.*

**Cuvinte cheie:** cancer de piele, sarcină, dermatoscopie, leziuni melanocitare

dintre aceste date se bazează pe relatările subiective ale pacienților cu privire la dimensiunea și modificările de culoare ale nevilor. În general, comparația histologică a probelor de nevi de la femeile însărcinate cu cele negravidă nu a reușit să constate o diferență semnificativă în atipia citologică dintre grupuri de control și de studiu. Cu toate acestea, sunt date care au concluzionat că există o tendință de creștere a atipiei histopatologice a nevilor la pacientele gravide [3]. O analiză fotografică, clinică și histologică a pacienților cu sindromul nevilor displazic (SND) a folosit fotografiile clinice și date histopatologice pentru a documenta atât o creștere macroscopică a modificărilor nevilor, cât și displazia histopatologică în timpul sarcinii. Observații similare la pacientele gravide fără SND nu au fost demonstrate [4-7].

Au fost propuse diferite teorii și abordări pentru a explica interacțiunea dintre hormoni și schimbarea nevilor. Teoria apariției focale postulează că displazia unui singur melanocit, mai degrabă decât a unui cuib de melanocite, poate fi singura cauză a modificărilor nevocitare în timpul gestației. Acest lucru ar explica, în continuare, de ce modificarea nu este întotdeauna evidențiable la examenul clinic [4].

Tehnicile de microscopie cu epiluminescență cunoscută și sub denumirea de dermatoscopia (tradițională sau computerizată) au rafinat procesul de evaluare, permițând o analiză mult mai obiectivă și mai detaliată. Această nouă analiză imagistică a evidențiat schimbări majore, cum ar fi creșterea vascularității, o arhitectură dezorganizată sau o pigmentare crescută (globule mai întunecate sau rețea pigmentară mai groasă) la nevi femeilor gravide [4].

În prezent, legătura dintre sarcină și nevi rămâne neelucidată complet. Originea sa este la începutul anilor 1950, când prezentările de caz și studiile au concluzionat că sarcina se asociază cu un risc crescut de transformare malignă a nevilor [1,4]. Studiile epidemiologice care controlează dimensiunea și stadiul tumorii au concluzionat că nu există nicio diferență în ratele de supraviețuire între femeile însărcinate și cele care nu sunt gravide și

care au melanom. Grosimea crescută a tumorii a fost observată în câteva studii la pacientele gravide, deși acest lucru nu a fost întotdeauna semnificativ statistic. Recent, sarcina, mai mult de o sarcină și schimbarea nevilor în timpul unei sarcini recente sunt legate de o incidență crescută a melanomului înainte de vârsta de 55 de ani [8].

Urmărirea clinică a nevilor în timpul sarcinii sugerează că există o relație între sarcină și răspunsul melanocitar. În ciuda acestui fapt, nu s-au raportat date care să identifice o legătură între răspunsul la hormoni și nevi în timpul sarcinii. Descoperirea receptorului de estrogen beta [ $\beta$  ER] și rolul său prezumtiv în semnalizarea estrogenului în melanocite a promis să ofere o explicație. Într-un studiu, mostrele de nevi de la femeile gravide au prezentat un răspuns variabil la estrogen. Nevii tipici au prezentat o reglare pozitivă a  $\beta$  ER, nevi displazici au avut o activitate  $\beta$  ER constantă, iar o reglare negativă, surprinzătoare, au avut-o nevi congenitali [4].

Implicațiile unei expresii  $\beta$  ER modificate în timpul sarcinii rămân supuse multor speculații.  $\beta$  ER din alte țesuturi sensibile la estrogen, cum ar fi uterul, glandele mamare și prostata, inhibă proliferarea celulară atunci când este stimulată de estrogen.  $\alpha$  ER contracarează efectele  $\beta$  ER. Ulterior, receptorul de estrogen predominant în țesut dictează dacă are loc creșterea și proliferarea sau inhibarea celulară [4]. Efectele activității  $\beta$  ER asupra celulelor melanomului și melanocitelor, în lipsa prezenței  $\alpha$ ER, sunt în curs de investigare. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi că estrogenul poate avea un rol protector la femeile diagnosticate cu melanom, deoarece acestea par să aibă un prognostic mai bun decât bărbații, în special în stadiul incipient al melanomului [4].

Estrogenul poate avea un răspuns protector și anti-invaziv în celulele melanomului, un mecanism care ar putea împiedica potențialul dermatologic și metastatic. Reglarea pozitivă a  $\beta$  ER poate fi mecanismul de control intrinsec al organismului pentru prevenirea progresiei melanocitare pro-oncogene la nevi atunci când se confruntă cu o atipie celulară crescută sau în momente cu stări cu nivel ridicat de estrogen, cum ar fi sarcina. În cele din urmă, pierderea expresiei  $\beta$  ER și presupusele sale efecte inhibitorii pot promova transformarea într-un melanom, un eveniment cheie în progresia neoplazică [4,9].

Modificări histologice ușoare la nevi melanocitari pot apărea în timpul sarcinii, dar acestea nu par să se coreleze cu un comportament mai agresiv sau malign. Interesant, caracteristicile histologice nu au fost diferite în comparație cu martorii de sex masculin [1].

Studii recente care evaluează modificări clinice (Figura 1, Figura 2) și dermatoscopice ale nevilor (Figura 3, Figura 4, Figura 5) în timpul sarcinii nu raportează nicio modificare, fie ca modificări ale dimensiunii, rețelei pigmentare și/sau vasculare care revin la normal în aproximativ 12 luni postpartum [4].

Modificările dermatoscopice în timpul sarcinii includ luminarea sau întunecarea pigmentului, reducerea grosimii și a proeminenței rețelei pigmentare, globulelor pigmentare periferice și creșterea vascularității [structură vasculară mărită punctată sau în formă de virgulă (Tabelul 1)] [4,9]. Toate aceste modificări ar trebui să fie grupate pe criterii.

Nu există dovezi suficiente pentru a clarifica o distincție între comportamentul dintre nevi melanocitari

*Figura 1. Femeie de 35 de ani în săptămâna 20 de sarcină, cu multiple leziuni melanocitare pe torace posterior, care s-au mărit pe parcursul sarcinii [Colecția dr. Virginia Chitu, Spitalul Colentina, București]*



*Figura 2. Nevi comuni și papilomatoși în sarcină [Colecția dr. Virginia Chitu, Spitalul Colentina, București]*

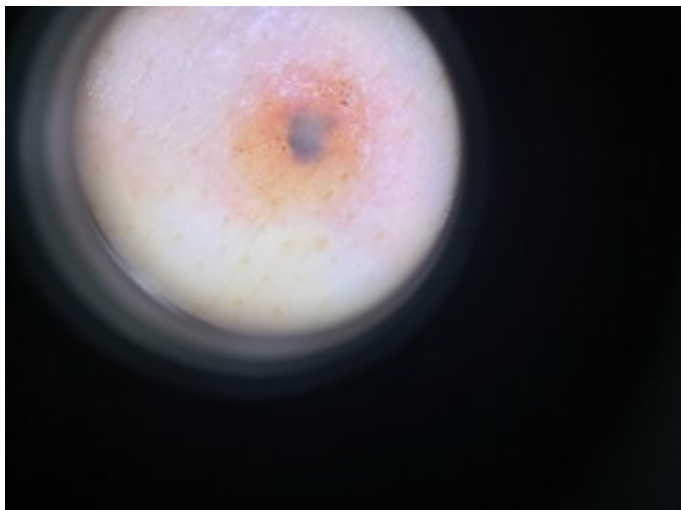


displazici și cei normali în timpul sarcinii, dar se recomandă o urmărire mai atentă pentru pacienții cu nevi displazici. Este important să se monitorizeze nevi în timpul sarcinii cu aceleași criterii utilizate la pacientele care nu sunt gravide, inclusiv evaluarea rețelei pigmentare asimetrice/atipice, voal albastru-alb, structuri vasculare anormale și creșterea rapidă sau schimbarea aspectului. Leziunile localizate pe abdomen și sâni sunt mai susceptibile la mărire și la globule pigmentare periferice secundare întinderii pielii, dar o leziune care se schimbă disproporțional față de altele ar trebui să atragă atenția. Leziunile suspecte trebuie biopsiate și excizate dacă patologia o justifică. Atipia severă sau modificările rapide ale nevilor ar trebui să determine excizia, în timp ce alți nevi atipici pot fi excizati postpartum [4,11].

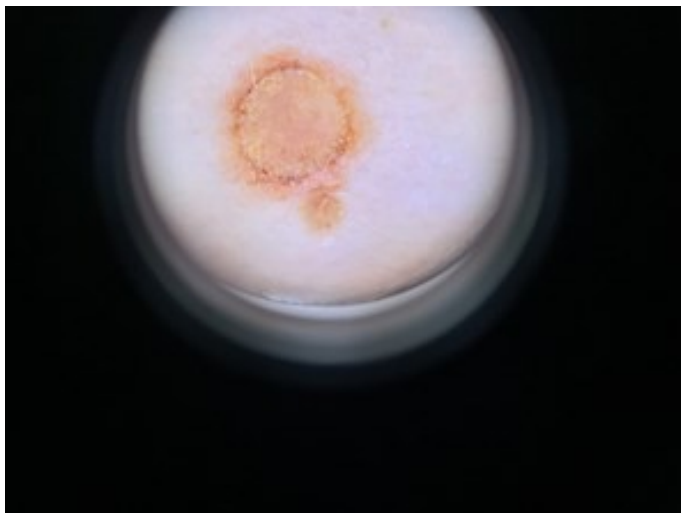
#### MELANOMUL ȘI SARCINA

Melanomul este un cancer de piele responsabil pentru 24-31% din totalul afecțiunilor maligne

**Figura 3.** Aspect dermatoscopic al unei leziuni melanocitare simetrică, cu pattern mixt, cu pată albastruie centrală, puncte palide și globule periferice, sugestive pentru un nev combinat. Leziunea a fost excizată și la examenul histopatologic – nev melanocitar intradermic peste care s-a suprapus un nev albastru [Colecția dr. Virginia Chitu, Spitalul Colentina, București].



**Figura 5.** Aspect dermatoscopic al unei leziuni melanocitare combinate, cu o rețea periferică reticulară înconjurată de o structură papilomatoasă cu globule maro deschis la suprafață [Colecția dr. Virginia Chitu, Spitalul Colentina, București]

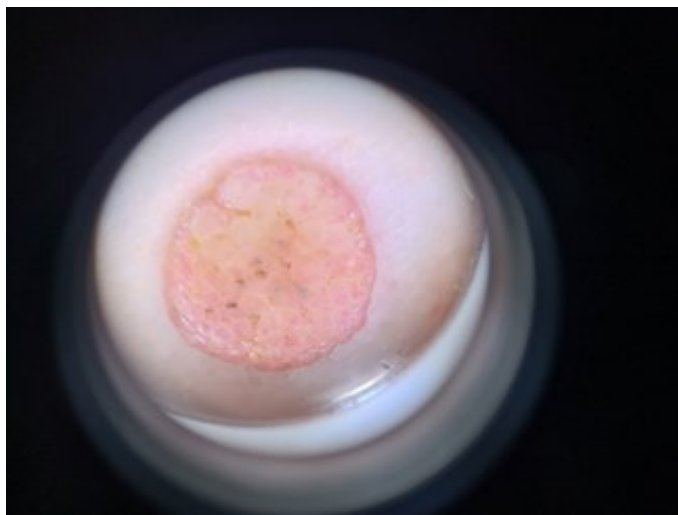


diagnosticate în timpul sarcinii, afectând o treime dintre femeile aflate la vârsta fertilă [4,11]. În timp ce un stadiu avansat, cum ar fi melanomul metastatic, are un prognostic prost, natura cutanată a bolii înseamnă că are potențialul de a fi diagnosticată precoce. Supravegherea melanomului și diagnosticarea precoce încep cu autoexaminarea și raportarea pacientului, urmate de o evaluare de specialitate [1].

Melanomul malign [MM] este cel mai frecvent neoplasm malign asociat sarcinii. Incidența estimată a melanomului în sarcină, prin analiză combinată, variază între 2,8 și 967 de cazuri la 100.000 de sarcini [4,11].

Melanoamele asociate sarcinii [MAS] reprezintă tumorile diagnosticate în timpul sarcinii și până la 1 an după naștere. Cu toate acestea, MAS rămâne un fenomen rar,

**Figura 4.** Aspect dermatoscopic al unei leziuni melanocitare simetrice, rotunde, papilomatoase, cu globule centrale albastrui-gri [Colecția dr. Virginia Chitu, Spitalul Colentina, București]



**Tabelul 1 [10]**

Aspect Dermatoscopic	Procentaj
Mărire	55.6%
<b>Pigmentare</b>	
• Hiperpigmentare	10.4%
• Hipopigmentare	5.8%
<b>Structuri dermatoscopice</b>	
• Modificări reticulare	23.2%
• Globule/puncte noi	12.4%
• Structuri vasculare noi	3.2%
• Striații noi	1.7%
• Zone noi nestructurate	1.0%

cea ce face dificilă evaluarea prognosticului [4]. Rapoartele de la mijlocul secolului al XX-lea demonstrează o supraviețuire diminuată în MAS și un interval mai scurt fără boală, asociat cu un MM mai gros în sarcină [10]. În prezent, nu există dovezi concludente care să sugereze că melanoamele asociate sarcinii au un prognostic mai prost decât al altor melanoame [12].

Există mai multe studii care arată că sarcina are un efect advers asupra prognosticului melanomului. Un studiu de cohortă britanic nu a evidențiat nicio diferență în grosimea Breslow atunci când a comparat grupul de gravide cu un grup care nu erau însărcinate, iar riscul de deces nu a fost crescut în rândul femeilor care alăptează [4,13].

Pe de altă parte, tot mai multe date din literatură susțin ideea că MAS-urile nu diferă în ceea ce privește caracteristicile clinice sau histopatologice, profunzimea tumorii sau prognosticul matern general în comparație cu MM la femeia negravidă. Mai multe studii sugerează că există asemănări reale în defalcarea procentuală a subtipurilor histologice Breslow, grosimea sau

localizarea tumorii între pacineți grupați după gradul tumorii, statusul de gravidie și vârstă. În ceea ce privește caracteristicile histologice, unele date au raportat rate mai mari de inflamație peritumorală în grupul MAS [13]. Unele studii arată că hormonii gestaționali au un rol negativ atunci când vine vorba de melanom [4,13]. Efectul fluctuațiilor hormonilor de sarcină asupra dezvoltării, progresiei și supraviețuirii generale a pacientului rămâne controversat [13].

Cu toate acestea, datele recente au raportat că melanomul malign diagnosticat în timpul sarcinii nu este influențat negativ de nivelurile hormonale induse de sarcină. De fapt, expresia b ER este cunoscută pentru efectul său antitumoral/proapoptotic, antagonizând efectul proliferativ al a ER și s-a demonstrat *in vitro* că are expresie variabilă în liniile celulare de melanom. Scăderea expresiei b ER a fost observată și în tumorile cu grosime Breslow crescută și în jurul metastazelor limfactice [13].

În ceea ce privește alți factori de risc, un alt grup a arătat un risc scăzut de MM la femeile de  $\geq 15$  ani la menarhe, cicluri menstruale neregulate,  $<48$  ani la menopauză și ciclul ovulativ mai scurt, ceea ce sugerează un potențial beneficiu în expunere limitată la nivelurile endogene ovariene de estrogen. În ciuda acestui fapt, rolul parității și al duratei de viață pentru melanom rămâne neelucidat [13].

## RISCU FETAL

MM este cea mai frecventă malignitate care metastazează la placentă și la făt [13]. Implicarea fetală este întotdeauna asociată cel puțin cu invazie microscopice placentară [12,14]. Supraviețuirea fără boală la vârsta de 1 an pentru sugari este asociată cu lipsa bolii metastatice, dar cu date limitate. Nu există recomandări de ghid privind monitorizarea unui sugar cu risc, deoarece MM metastatic la făt este o raritate [8]. Unii autori recomandă o examinare macroscopică și histologică a placentei femeilor cu MM metastazat cunoscut sau suspectat și examen cutanat regulat, ecografie abdominală și screening al melanogenului urinar la sugarii implicați [15].

## MANAGEMENTUL CLINIC

Înainte de orice intervenție chirurgicală, există evaluarea leziunilor melanocitare folosind fotografierea totală a corpului și dermatoscopia digitală secvențială la gravide [16,17]. Multe studii au concluzionat că aceasta este cea mai ușoară și mai sigură metodă de depistare precoce a melanomului în timpul sarcinii la pacientele cu risc ridicat [7,11].

Standardul actual de îngrijire este de a gestiona leziunile melanocitare la gravide, pe modelul de la negravidă. Anestezia locală cu cantitatea minimă necesară de lidocaină 1% (categoria de sarcină B) pentru bărbierit, puncție biopsie sau biopsie prin excizie asigură un diagnostic prompt și nu prezintă riscuri pentru mamă și făt. Odată ce se face o confirmare histopatologică a melanomului, trebuie efectuate stadializarea și evaluat prognosticul, inclusiv riscul matern și fetal din procedurile de diagnosticare, chimioterapie și imunoterapie [13,18,19].

## CANCERELE CHERATINOCITARE

Cancerle cheratinocitare [CK], inclusiv carcinomul bazocelular [CBC] și carcinomul cu celule scuamoase [CCS], sunt principalele carcinoame invazive în rân-

dul persoanelor de origine europeană atât în Statele Unite, cât și în întreaga lume [20,21].

Modelele de risc specifice genului nu au fost încă studiate pe larg, deși se crede în mod tradițional că modelele de comportament bazate pe gen joacă un rol mai mare decât diferențele biologice. Cu toate acestea, în timp ce steroizii dependenți de gen sunt cancerigeni cunoscuți pentru anumite afecțiuni maligne (de exemplu, carcinomul de sân, uter și prostată), relativ puține studii au fost efectuate asupra CK [20].

Un studiu a găsit asocieri între utilizarea contraceptivelor orale [CO] și a terapiei de substituție hormonală [HRT] și CSS nou diagnosticat [9,20]. În plus, utilizarea CO legate de CBC nou diagnosticat și utilizarea CO cât și HRT au fost asociate cu histologie agresivă a CBC. Nu au fost observate asocieri clare pentru factorii legați de estrogenii endogeni, inclusiv momentul menarhei, vârsta sau tipul menopauzei și paritatea [20].

Un studiu mare de cohortă din Regatul Unit nu a găsit nicio asociere între utilizarea de CO și „cancerul de piele non-melanomic” [prezumat CBC și CSC combinate]. Deși lotul era mare [n = 529.875], populația evaluată era tânără [cu vârsta cuprinsă între 25 și 39 de ani] și a avut doar 83 de cazuri de CK [20].

Expunerea fiziologică crescută la hormonii sexuali măsurată prin numărul de ani de ovulație, vârsta la prima sarcină și numărul de sarcini au fost implicate în unele tipuri de cancer la femei, deși efectele asupra CK nu este bine documentată. Un singur studiu din literatură a raportat că un număr mare de nașteri [10] a fost asociat cu o incidență redusă a CBC la o populație finlandeză [13]. O meta-analiză a constatat că femeile cu prima sarcină la vârstă târzie prezentau un risc crescut de melanom, în timp ce avea mai mult de un copil a dus la un risc mai scăzut [13,20].

CK, CBC și CSC sunt cele mai frecvente tipuri de cancer de piele, cu toate acestea incidența lor depinde de vârstă. Persoanele albe vârstnice (65-79 de ani) sau foarte vârstnice ( $>80$  de ani) prezintă cea mai mare creștere a ratelor de incidență a CBC și a CSC [22]. Incidența CK în sarcină este necunoscută, dar considerăm că apare cu aceeași frecvență ca și la femeile tinere care nu sunt însărcinate [13].

Vârsta de naștere întârziată între 30 și 40 de ani poate duce la o creștere a incidenței CK în sarcină [23]. În ceea ce privește comportamentul tumoral, studiile indică faptul că CBC asociat sarcinii are o evoluție agresivă, incluzând metastaze în timpul sarcinii. Există, de asemenea, o raportare a creșterii rapide pe parcursul unei luni în timpul gestației cu gemeni, în contrast cu nicio creștere semnificativă a CBC în cazul a două sarcini anterioare cu făt unic [24].

## DISCUȚII

Cancerul în timpul sarcinii este o afecțiune complexă care are un impact uriaș asupra calității vieții mamei și a viitorului copil. Preluarea controlului asupra acestor suferințe necesită o abordare multidisciplinară [7,24]. Tratamentul bazat pe dovezi al melanomului metastatic în timpul sarcinii este o provocare din cauza lipsei de dovezi de nivel înalt [7,12]. Tratamentul bolii primare nu este diferit pentru pacienta gravidă [24]. Trebuie să subliniem că, înainte de tratament, rolul screening-ului este primordial, mai ales atunci când este o procedură noninvazivă precum dermatoscopia [19].

Biopsia excizională permite analiza prognosticului histopatologic și este potențial curativă. Acesta este un pas fundamental în obținerea de informații care să ghideze managementul bolii în contextul sarcinii [24].

## CONCLUZII

Leziunile pigmentate borderline ale pielii, cum ar fi nevi atipici, melanomul sau CK, pot apărea în timpul sarcinii. Majoritatea nevilor preexistenți se pot mări și pot suferi modificări dermatoscopice. Toate aceste modificări ale leziunilor melanocitare par să se datoreze susceptibilității lor la hormonii de sarcină. Leziunile precum melanomul sau CK, deși rare, se comportă de obicei mult mai

agresiv. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de aceste leziuni ca un contributor semnificativ la morbiditatea și mortalitatea maternă.

La fel de bine trebuie subliniat și aspectul screening-ului, managementului și urmăririi. Dermatoscopia tradițională sau digitală în mâinile unui specialist instruit oferă șansa depistării precoce și asigură o modalitate neinvazivă de diagnosticare. Orice leziuni suspecte la dermatoscopie trebuie excizate și apoi efectuat un examen histopatologic. În stadii avansate, cum ar fi melanomul metastatic, este necesară îngrijirea multidisciplinară.

### Conflict de interese

Autorii declară că nu există conflict de interese.

### Bibliografie

1. Friedman EB, Scolyer RA, Thompson JF. Management of pigmented skin lesions during pregnancy. *Aust J Gen Pract.* 2019 Sep;48[9]:621-624. doi: 10.31128/AJGP-04-19-48952.
2. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*, 2016, John Wiley & Sons Inc, ch112.5.
3. Foucar E, Bentley T J, Laube D W, Rosai J. A histopathologic evaluation of nevocellular nevi in pregnancy. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 350-354.
4. Nading, M. A., Nanney, L. B., Boyd, A. S., & Ellis, D. L. [2008]. Estrogen receptor  $\beta$  expression in nevi during pregnancy. *Experimental Dermatology*, 17[6], 489-497. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00667.x>.
5. Lea CS, Holly EA, Hartge P, Lee JS, Guerry D 4th, Elder DE, Halpern A, Sagebiel RW, Tucker MA. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2007 Mar 1;165[5]:505-13. doi: 10.1093/aje/kwk040.
6. Zampino MR, Corazza M, Costantino D, Mollica G, Virgili A. Are melanocytic nevi influenced by pregnancy? A dermoscopic evaluation. *Dermatol Surg.* 2006 Dec;32[12]:1497-504. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32362.x.
7. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, Dry SM, Walsh SJ, Gelineau JP, Grant-Kels JM. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Mar;36[3 Pt 1]:378-82. doi: 10.1016/s0190-9622[97]80212-5
8. Walker JL, Wang AR, Kroumpouzou G, Weinstock MA. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2016 May-Jun;34 [3]:359-67. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.008
9. 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 Aug;25[8]:e1209-e1220. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0747
10. Martins-Costa GM, Bakos R. Total Body Photography and Sequential Digital Dermoscopy in Pregnant Women. *Dermatol Pract Concept.* 2019 Apr 30;9[2]:126-131. doi: 10.5826/dpc.0902a08
11. Rubegni P, Sbrano P, Burrioni M, Cevenini G, Bocchi C, Severi FM, Risulo M, Petraglia F, Dell'Eva G, Fimiani M, Andreassi L. Melanocytic skin lesions and pregnancy: digital dermoscopy analysis. *Skin Res Technol.* 2007 May;13[2]:143-7. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00180.x
12. Borges V, Puig S, Malvehy J. Nevus, melanoma y embarazo [Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Nov;102[9]:650-7. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.02.004
13. Bieber AK, Martires KJ, Driscoll MS, Grant-Kels JM, Pomeranz MK, Stein JA. Nevi and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75[4]:661-666. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.060
14. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2017 Sep;10[3]:107-112. doi: 10.1177/1753495X17695001
15. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington, 2008, [www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/skin-cancer.html](http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/skin-cancer.html)
16. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer.* 2003; 97[9]:2130-3. doi: 10.1002/cncr.11342.
17. Nikolin BL, Sveljo, Olivera. Metastatic melanoma and pregnancy. *Arch Oncol.* 2005; 13: 31-34.
18. Berk-Krauss J, Liebman TN, Stein JA. Pregnancy and Melanoma: Recommendations for Clinical Scenarios. *Int J Womens Dermatol.* 2018 Mar 1;4[2]:113-115. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.11.006.
19. Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, Gossai A, Nelson HH, Karagas MR. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2016 Jul 15;139[2]:300-9. doi: 10.1002/ijc.30072.
20. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2015 Nov;56[4]:258-67. doi: 10.1111/ajd.12282.
21. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, Ricci F, Pallotta S, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2020 Oct 23;8[11]:449. doi: 10.3390/biomedicines8110449.
22. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief.* 2009 Aug;[21]:1-8. PMID: 19674536. Tierney E, Kroumpouzou G, Rogers G. Skin tumors. In: Kroumpouzou G, ed: *Text Atlas of Obstetric Dermatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:141- 151.
23. Fisher GH, Bangash SJ, Mones J, Geronemus RG. Rapid growth of basal cell carcinoma in a multigestational pregnancy. *Dermatol Surg.* 2006 Nov;32[11]:1418-20. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32316.x.
24. 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 Oct;24 Suppl 6:vi160-70. doi: 10.1093/annonc/mdt199.