

## Bölüm 35

# NADİR GÖRÜLEN MALİGN MELANOMLARA YAKLAŞIM

Samed RAHATLI

### GİRİŞ

Malign melanom normal melanositlerin anormal olarak çoğalması sonucu gelişen agresif ve metastaz kabiliyeti oldukça yüksek olan bir kanser çeşididir. Melanositler nöral krest kökenli olup , tüm kutanöz ve çoğu mukozal alanlara geniş bir şekilde dağılmışlardır. Ayrıca beyin tabanı ve beyin kökünü saran leptomeninkslerde de melanosit bulunmaktadır. Bu nedenle malign melanom deri, mukoza, leptomeninks ve genitoüriner yollarda oluşabilmektedir. Malign melanom en sık deriden kaynaklı olduğundan, nadir görülen malign melanomlar denilince akla deri dışındaki tutulum yerleri gelmektedir<sup>1,2,3</sup>. Primer malign melanom gastrointestinal sistemde özefagus, anorektum ve ince bağırsakta, baş boyunda nazal-paranasal sinüsler, dil ve tonsiller fossada, santral sinir sisteminde pons, serebellum, serbellar pedinküllerde, frontal, temporal, oksipital lobda, genital yolda vulva vajina, serviksde nadir de olsa görülmektedir<sup>4,5,6,7</sup>. Malign melanom vücutta hemen her dokuya metastaz yapabilmekte, metastatik süreçte cerrahi olarak tedavi şansını kaybetmiş hastalarda kötü prognozlu olmakta ve mortal seyretmektedir. Her ne kadar immunoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, Mek inhibitörleri ve bu ilaçların kombinasyonlarının kullanımı yaygınlaşmış olsa da her hasta aynı şekilde bu tedavilerden fayda görmemekte hasta alt gruplarının iyi bir şekilde değerlendirilip hangi tedaviden daha çok fayda görebileceği ortaya konulmalıdır. Genetik inceleme mutasyonların değerlendirilmesi adına önem kazanmakta ve neredeyse artık her hastanın patolojisi bu şekilde analiz edilmektedir. Patolojik incelemede mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, nodal tutulum ve tümör kalınlığı belirtilmelidir.

Malign melanom gelişiminde bazı risk faktörleri ortaya konulmuş olup bunlar; deri tipi (açık ten), çevresel faktörler (ultraviyole maruziyeti), genetik zemin (CDKN2A gen mutasyonu), önceden var olan melanositik nevus sayısı, displastik

## METASTATİK HASTALIKTA SİSTEMİK TEDAVİ

Evre IV metastatik melanomlara yaklaşım deri melanomları ile benzerlik göstermektedir. Kanser hücreleri çeşitli mekanizmalar ile immün sistemden korunmaktadır ve kendilerini T lenfositlere normal bir hücreymiş gibi tanıtmaktadırlar. Malign melanom en immunojenik tümörlerden bir tanesidir. Kemorezistan olması nedeniyle daha önceleri malign melanom tedavisinde kullanılan hidroksiüre, dakarbazin, temozolamid gibi kemoterapiler yerini immunoterapötik ilaçlara bırakmıştır. İpilimumab, immünoglobulin (Ig) G1 yapısında bir insan monoklonal CTLA-4 antikorudur. Metastatik hastalığı olanlarda, gp100 peptid aşısı, ipilimumab, gp100 peptid aşısı ile birlikte ipilimumab kullanımları karşılaştırılmış ve ipilimumab alan hasta grupları ile kıyaslanmıştır. İpilimumab tek başına alan grupta ortalama sağkalım 10 ay, ipilimumab ve gp100 peptid aşısı alan grupta ortalama sağkalım 10,1 ay iken sadece gp100 peptid aşısı alan grupta ortalama sağkalım 6,4 ay olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç ile ipilimumab 2011'de FDA onayı almıştır<sup>18</sup>. Nivolumab ve pembrolizumab, IgG4 yapısına sahip, insan anti PD-1 antikorlarıdır. Nivolumab ile dakarbazin bir çalışmada karşılaştırılmış, 1 yıllık sağkalım, nivolumab kolunda %72,9, dakarbazin grubunda %42,1 olarak bulunmuştur<sup>19</sup>. Bir faz 2 çalışmada, ipilimumab tedavisi sonrası progresyon gözlenmiş metastatik malign melanom hastalarında 3 haftada bir, intravenöz pembrolizumab 2 mg/kg veya 10 mg/kg ve kemoterapi karşılaştırılmıştır. Altı aylık progresyonsuz sağkalım sırası ile %34, %38 ve kemoterapi kolunda da %16 olarak tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Pembrolizumabın 10 mg/kg her 2 veya 3 haftada bir uygulanması ile ipilimumabın karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, 12 aylık sağkalım oranları pembrolizumab 2 haftada bir uygulama ile %74,1, 3 haftada bir uygulama ile %68,4 ve ipilimumab ile %58,2 olarak gösterilmiştir. Altı aylık progresyonsuz sağkalım sırası ile %47,3, %46,4 ve %26,5 olarak tespit edilmiştir<sup>21</sup>. Aktive edici BRAF mutasyonları ileri evre melanomaların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır. En sık gözlenen mutasyon V600E, V600K'dır<sup>22</sup>. BRAF inhibitörü iki ajan (vemurafenib ve dabrafenib) BRAF mutasyonu taşıyan ileri evre melanomalı hastalarda etkinliklerini faz 3 çalışmalarla göstermişlerdir<sup>23,24</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Xavier R, Paiva A, Ribeiro da Silva P, et al. Primary malignant melanoma of the palatine tonsil: a case report. J Laryngol Otol 1996; 110:163-166.
2. Vanzieleghem BD, Lemmerling MM, van Coster RN. Neurocutaneous melanosis presenting with intracranial amelanotic melanoma. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:457-460.
3. Das P, Kumar N, Ahuja A, et al. Primary malignant melanoma at unusual sites: an institutional experience with review of literature. Melanoma Res. 2010; 20:233-239.
4. Kiel FW, Starr LB, Hansen JL. Primary melanoma of the spinal cord. J Neurosurg 1961; 18:616-629.

5. Christova S, Meinhard K, Mihailov I, et al. Three cases of primary malignant melanoma of the alimentary tract. *Gen Diagn Pathol* 1996; 142:63–67.
6. Kristiansen SB, Anderson R, Cohen DM. Primary malignant melanoma of the cervix and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1992; 47:398–403
7. Ghosh A, Pradhan S, Swami R, et al. Primary malignant melanoma of vagina – a case report with review of literature. *Nepal Assoc* 2007; 46:203–205.
8. Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172:33-47.
9. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, et al. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:599.
10. Baykal C, Ekinçi AP. Malign Melanoma: Risk Factors and Major Clinical Findings. *Turk J Dermatol* 2015; 1: 1-7.
11. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83:1664.
12. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103:1000-1007.
13. Lotem M, Anteby S, Peretz T, et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol* 2003; 88:45.
14. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80:1373.
15. Stang A, Streller B, Eisinger B, et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol* 2005; 96:216.
16. Tchelebi L, Guirguis A, Ashamalla H. Rectal melanoma: epidemiology, prognosis, and role of adjuvant radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142:2569.
17. Wong JR, Nanji AA, Galor A, et al. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol* 2014; 9:185.
18. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150-2157.
19. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330.
20. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908-918.
21. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532.
22. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2780-2788.
23. Tang T, Eldabaje R, Yang L. Current Status of Biological Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *Anticancer Res* 2016; 36:3229-3241.
24. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15:323-332.