

## Bölüm 21

### ÜVEAL MELANOM

Emine DOĞAN<sup>1</sup>

Oküler melanomlar tüm melanomların %5'ini oluşturur. Üveal melanomlar primer göz içi tümörlerinin en sık görülen malignitesi olup; %90'ı koroidde, %8'i siliyer cisimde, %2'si iriste ortaya çıkmaktadır (Singh, Turell & Topham, 2011).

#### ÜVEAL MELANOMLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

##### İnsidans

Üveal melanomun bildirilen insidansı yılda milyonda 5.3-10.9 vaka arasında olup; erkeklerde milyonda 4,9, kadınlarda ise milyonda 3,7 olarak görüldüğü bildirilmiştir (Virgili & ark. 2007). Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup; ortalama tanı yaşı 60'tır. Üveal melanomun yaşa göre düzeltilmiş yıllık insidansı son 50 yıldır sabit kalmıştır.

##### Predispozan Faktörler

Üveal melanomun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; gelişiminde bireye ve çevreye ait bazı faktörler rol almaktadır. Genetik yatkınlık, beyaz ırk, açık ten ve açık iris rengi, koroidal nevüs, okülodermal melanositoz, kutanöz nevüs gibi melanomla ilişkili bazı melanositik lezyonların varlığı bireye ait risk faktörleridir (Egan & ark. 1988; Weis & ark. 2011).

Koroidal nevüs 30 yaş üstü bireylerde %3 oranında görülmekte olup; her yıl bu olguların 8.845'te 1'inde koroidal melanoma dönüşüm olmaktadır (Singh, Kalyani & Topham, 2005). Okülodermal melanositozis episklara, üvea ve derinin hiperpigmentasyonu ile karakterizedir. Bu olguların 400'de 1'inde üveal melanom gelişebileceği bildirilmiştir (Shields & ark, 2013).

Cilt melanomlarının güneş ışınları ile ilişkisi bilinmesine rağmen, ultraviyole ışınların üveal melanomların sıklığını artırdığı kesin değildir (Shah & ark 2005).

#### ÜVEAL MELANOMLARIN KLİNİĞİ

Üveal melanomların klinik prezantasyonu kitlenin yerleşimine (iris, siliyer cisim, koroid), boyutuna, eşlik eden hemoraji, inflamasyon, retina dekolmanına, sklera dışı yayılımına bağlıdır.

<sup>1</sup> Op. Dr. Emine DOĞAN, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi. dremined@yahoo.com

tastatik hastalık tedaviye dirençlidir ve 5 yıllık sağ kalım oranı primer tedavilerle değişmemiştir. Bu nedenle metastaz riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve bu olgularda primer tedavinin yanısıra mikrometastazlara yönelik sistemik tedavilerin uygulanması faydalı olabilir.

Sistemik tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, hormon tedavisi, immünoterapi, biyolojik tedavi ve hedef tedaviler bulunmaktadır. Sistemik kemoterapi önceleri metastatik melanomun tedavisinde ilk seçeneken, günümüzde geleneksel kemoterapi kürleri ilk basamak tedavi olarak kullanılmamaktadır.

Melanom tedavisinde immünoterapi de kullanılan ajanlar arasında immünomodülatör etkili ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab; sitokinlerden interferon alfa-2a, peginterferon alpha-2b yer almaktadır. Bu ajanlarla yapılan çalışmaların bir kısmında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte, halen bu ajanlar üzerine çalışmalar devam etmektedir (Silva & Long,2017).

Metastaz gelişiminde risk faktörleri arasında klinik, histopatolojik risk faktörlerinin yanısıra sitogenetik anormallikler (kromozom anormallikleri, gen ekspresyon profili) önem kazanmıştır. Günümüzde melanomda bu genlere yönelik hedef tedaviler uygulanmaktadır. Gen ekspresyon profili analizinde BAP1 mutasyonu saptanan hastaların yüksek risk grubunda olduğu ve bu hastaların HDAC inhibitörleri (valproik asit ) ile tedavi edildiğinde metastaz riski düşük olan gruba dönüştüğü bildirilmektedir (Triozi & Singh 2015).Mutasyona uğramış veya aktive olmuş B-RAF gen mutasyonu olan olgularda oral B-RAF inhibitörleri dabrafenib ve vemurafenib ve oral MEK inhibitörü trametinib kombine olarak kullanılabilir (Silva & Long,2017). İnvitro yapılan bir çalışmada siklooxigenaz -2 inhibitörü olan amfenac ile tedavi edilen melanom hücrelerinin, daha radyosensitif olduğu saptanmıştır (Fernandes & ark 2008).

Sonuç olarak üveal melanom tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen; metastaz oranı hala yüksektir Bu olgularda tümörün sitogenetik yapısının daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedaviler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

## **KAYNAKLAR**

- Almeida A, Kaliki S & Shields CL. (2013). Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol*, 24 (3), 222-232. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835f8ba1.
- Bartlema YM & ark. (2003). Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol*, 87 (11), 13701373.
- Bechrakis NE & ark. (2010). Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*, 94 (4), 460-466. doi: 10.1136/bjo.2009.162487

- Boldt HC & ark. (2008). Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*, 115 (8), 1390-1397. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.015
- Callender GR. (1931). Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*,36(1),131– 142.
- Damato BE & ark. (2007). Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*,114 (10), 1925-1931.
- Damato BE. (2014). Management of Patients with Posterior Uveal Melanoma, Singh AD, Damato BE (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology* (2nd ed, pp:159-172). London: Springer.
- Damato BE. (2012). Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*, 49 (1),6680. doi: 10.1159/000328261
- Damato BE & Groenewald C. (2014). Resection Techniques, Singh AD, Damato BE (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology* (2nd ed, pp:217-228). London: Springer.
- Desjardins L & ark. (2012). Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*, 49 (1),41-57. doi: 10.1159/000328257
- Diener-West M & ark. (2001). Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*, 119 (7), 951-965.
- Diener-West M & ark. (2005). Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*, 123 (12),1639-1643.
- Diener-West M & ark. (2001). Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*,119 (7),969-982.
- Egan KM & ark. (1988). Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*,32(4),239–51.
- Fernandes BF & ark. (2008). Amfenac increases the radiosensitivity of uveal melanoma cell lines. *Eye*, 22 (5),701-6.
- Harbour JW & ark. (2013). Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet*,45 (2), 133-135. doi: 10.1038/ng.2523
- Harbour JW & ark. (2010). Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*, 330 (3),1410-1413. doi: 10.1126/science.1194472
- Khan S & ark. (2012). Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. *Arch Ophthalmol*, 130 (1), 57–64. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.286.
- Maat W & ark. (2008). Pyrophosphorolysis detects B-RAF mutations in primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 49 (1) 23-27. doi: 10.1167/iovs.07-0722.
- Margo CE. (2004). The collaborative ocular melanoma study: An Overview. *Cancer Control*, 11 (5), 304-9.
- Martin M & ark. (2013). Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet*, 45, (8), 933-936. doi: 10.1038/ng.2674
- McLean IW & ark. (1983). Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*, 96 (4),502-509.

- Murali R, Wiesner T & Scolyer RA. (2013). Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*,45 (2),116-126. doi: 10.1097/PAT.0b013e32835d0efb.
- Prescher G, Bornfeld N & Becher R. (1990). Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst*,82 (22),1765-1769.
- Prescher G & ark. (1996). Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*, 347 (9010):1222-1225.
- Schalensbourg A & Zografos L. (2014). Uveal Melanoma: Clinical Features. Singh AD, Damato BE (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology* (2nd ed, pp:89-98). London: Springer.
- Shah CP & ark. (2005). Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*,112 (9),1599-1607.
- Shields CL & ark. (2001). Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology*,108 (1),172-8.
- Shields CL & ark. (2012). Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS*, 16 (1), 10-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.10.012.
- Shields CL & ark. (2013). Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*, 131(8):993-1003. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.129.
- Shields CL & ark. (2012). Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*, 32(7), 1363-1372. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
- Shields CL & ark. (2012). Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol*, 130(7), 850-856. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1135.
- Shields CL & ark. (2002). Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 109 (2), 225-234.
- Shoushtari AN & Carvajal RD. (2014). GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res*, 24 (6):525-534. doi: 10.1097/CMR.000000000000121.
- Silva IP & Long GV. (2017). Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol*, 29 (6),484-492. doi: 10.1097/CCO.0000000000000405.
- Singh AD, Kalyani P & Topham A. (2005). Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*, 112 (10),1784-1789.
- Singh AD & ark. (2008). Primary transpupillary thermotherapy of “small” choroidal melanoma: is it safe? *Br J Ophthalmol*, 92 (6),727-728. doi: 10.1136/bjo.2007.133249.
- Singh AD, Turell ME & Topham AK. (2011). Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*,118(9),1881-5. doi: 10.1016/j.ophtaha.2011.01.040.
- Singh AD & Damato BE. (2014). Iris melanoma, Singh AD, Damato BE (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology* (2nd ed, pp:137-158). London: Springer.
- Sisley K & ark. (1997). Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 19(1),22-28.
- Puusaari I & ark. (2003). Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*,110 (11), 2223-2234.
- Tarlan B & Kıratlı H. (2016). Uveal Melanoma; Current Trends in The Diagnosis and Management. *Turk J Ophthalmol* 46 (3),123-137.

*Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları 1*

- Torres V & ark. (2011) Circulating tumor cells in uveal melanoma. *Future Oncol.* 2011,7 (1),101-109. doi: 10.2217/fon.10.143
- Trionzi PL & Singh AD. (2015). Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol.* 1 (1),54-62. doi: 10.1159/000367715
- Tunç M. (2015). Ön segment ve üvea tümörleri, Akova Y (Ed), *Temel göz hastalıkları.* (s:1111-21) .Ankara: Güneş tıp kitabevleri.
- Virgili G & ark. (2007). Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 114 (12),2309-2315.
- Weis E & ark. (2006). The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol,* 124 (1),54-60.