

BÖLÜM 36

ÜVEAL VE OKÜLER MALİGN MELANOM

Ülviye OFLAS¹

GİRİŞ

Oküler melanomlar, kutanöz melanomdan sonra 2. en sık görülen malign melanomdur ve erişkinlerde en sık görülen primer intraoküler malign tümördür. Büyük çoğunluğu üveal melanomdan oluşurken, konjonktival malign melanom daha az sıklıkta görülmektedir.

ÜVEAL MALİGN MELANOM

Giriş

Göz melanomlarının yaklaşık %85'i üveadan (iris, siliyer cisim ve koroid) kaynaklanmakta ve geri kalanı ise konjonktiva veya nadiren orbitada ortaya çıkmaktadır. Gözün üveal melanomları koroid, siliyer cisim ve iristen oluşur. Tüm melanomların yaklaşık %5'ini oluşturur. Kutanöz, üvea, konjonktiva ve diğer melanomlar arasında önemli klinik ve genomik farklılıklar vardır. Tedavi seçenekleri kısıtlı olup çalışmalar devam etmektedir.

Epidemiyoloji

Yetişkinlerde en sık görülen intraoküler melanom, üvea melanomudur. Ortalama tanı yaşı 60 civarındadır (1). Üvea melanomlarının yaklaşık %90'ı koroidden, %7'si siliyer cisimden, %2'si ise irisden kaynaklanır (2). Risk faktörleri arasında açık ten rengi, açık göz rengi, kutanöz nevüs, iris nevüsleri, oküler/okülodermal melanositoz, ailesel üveal melanom (BAP-1, PALB-2, MBD4, NF-1'deki germ-line mutasyonlar) vardır (1, 3-5). Ultraviyole ışığa maruziyetin rolü gösterilememiştir(6).

Klinik

Klinik tümörün konumuna ve boyutuna bağlıdır. Hastalar genellikle asemptomatikler ve rutin göz muayenesi sırasında saptanırlar. Semptomatik olanlarda

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ulvyeoflas@hotmail.com

Tanı-Tedavi

Tümör hücresi ekimini önlemek için insizyonel biyopsiden kaçınılmalıdır. Tanıda histopatoloji altın standarttır ve eksizyonel biyopsi ile tanı konulur. Ultrason biyomikroskopi, ön segment ve ultra yüksek çözünürlüklü optik koherans tomografisi kullanılabilir (37).

Erken evre konjonktival melanom tedavisi geniş lokal eksizyon, sonrasında sınırlara kriyoterapi ve adjuvan tedavidir. Adjuvan tedavide, brakiterapi, kriyoterapi, eksternal ışın radyoterapi, proton ışın radyoterapi, mitomisin C, interferon alfa-2b kullanılır (44, 45). En yaygın metastaz bölgeleri lenf nodları, karaciğer, akciğer, cilt ve beyindir(46). Lokal olarak ilerlemiş konjonktival melanom ve metastatik hastalıkta hedefe yönelik tedavilerden BRAF inhibitörleri ve in vitro MEK inhibitörleri tedavide fayda gösterir (47).

PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PDL-1 (avelumab, atezolizumab) ve CTLA4 (ipilimumab) immün kontrol noktası inhibitörlerinin de metastatik yayılımı azalttığı ve nüks olmadan sağ kalımı arttırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (48, 49).

KAYNAKLAR

1. Tarlan B, Kıratlı H. Üveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. Turk J Ophthalmol. 2016;46(3):123-37.
2. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of üveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. Retina. 2012;32(7):1363-72.
3. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of üveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. JAMA Ophthalmol. 2013;131(8):993-1003.
4. Martorano LM, Winkelman RR, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the BAP1 hereditary cancer syndrome: implications for the dermatologist. Int J Dermatol. 2014;53(6):657-63.
5. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. Nat Genet. 2011;43(10):1018-21.
6. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and üveal melanoma: a meta-analysis. Ophthalmology. 2005;112(9):1599-607.
7. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(7):1230-44.
8. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of üveal melanoma in Finland. Br J Ophthalmol. 2002;86(3):333-8.
9. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Nonrandom chromosomal abnormalities in primary üveal melanoma. J Natl Cancer Inst. 1990;82(22):1765-9.
10. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. Clin Cancer Res. 2010;16(24):6083-92.
11. Maat W, Kilic E, Luyten GP, de Klein A, Jager MJ, Gruijs NA, et al. Pyrophosphorolysis detects B-RAF mutations in primary üveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(1):23-7.
12. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in üveal melanoma and blue naevi. Nature. 2009;457(7229):599-602.

13. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2191-9.
14. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24(6):525-34.
15. Onken MD, Worley LA, Long MD, Duan S, Council ML, Bowcock AM, et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(12):5230-4.
16. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science.* 2010;330(6009):1410-3.
17. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet.* 2013;45(8):933-6.
18. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1428.
19. Kalkanlar JA KC. Göz İçi Tümörleri. Bir Atlas ve Ders Kitabı. 2. Edition ed. JA K, editor. Philadelphia, PA, ABD: Lippincott Williams ve Wilkins; 2008.
20. Henderson E, Margo CE. Iris melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):268-72.
21. Verschueren KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijnsen FL, Haeseker BI, et al. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol.* 2010;95(3):332-8.
22. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Böhringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):867-80.
23. Bustamante P, Piquet L, Landreville S, Burnier JV. Uveal melanoma pathobiology: Metastasis to the liver. *Semin Cancer Biol.* 2021;71:65-85.
24. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer.* 2016;122(15):2299-312.
25. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1270-4.
26. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, Grossniklaus HE, Kivelä TT. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res.* 2022;90:101041.
27. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196-206.
28. Luke JJ, Olson DJ, Allred JB, Strand CA, Bao R, Zha Y, et al. Randomized Phase II Trial and Tumor Mutational Spectrum Analysis from Cabozantinib versus Chemotherapy in Metastatic Uveal Melanoma (Alliance A091201). *Clin Cancer Res.* 2020;26(4):804-11.
29. Homsí J, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ, Mahoney SL, et al. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(6):507-10.
30. Bedikian AY, Plager C, Papadopoulos N, Eton O, Ellerhorst J, Smith T. Phase II evaluation of paclitaxel by short intravenous infusion in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2004;14(1):63-6.
31. Johnson DB, Bao R, Ancell KK, Daniels AB, Wallace D, Sosman JA, et al. Response to Anti-PD-1 in Uveal Melanoma Without High-Volume Liver Metastasis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(2):114-7.
32. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):599-607.
33. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118564.
34. Pópulo H, Soares P, Rocha AS, Silva P, Lopes JM. Evaluation of the mTOR pathway in ocular (uvea and conjunctiva) melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(2):107-17.

35. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, Milhem MM, Joshua AM, Kudchadkar RR, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in üveal melanoma: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(23):2397-405.
36. Kaštelan S, Mrazovac Zimak D, Ivanković M, Marković I, Gverović Antunica A. Liver metastasis in üveal melanoma - treatment options and clinical outcome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(2):72.
37. Wong JR, Nanji AA, Galor A, Karp CL. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014;9(3):185-204.
38. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:61-71; discussion -2.
39. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(2):167-75.
40. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):142-52.
41. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(11):1497-507.
42. Larsen AC. Conjunctival malignant melanoma in Denmark: epidemiology, treatment and prognosis with special emphasis on tumorigenesis and genetic profile. *Acta Ophthalmol*. 2016;94 Thesis 1:1-27.
43. Swaminathan SS, Field MG, Sant D, Wang G, Galor A, Dubovy SR, et al. Molecular Characteristics of Conjunctival Melanoma Using Whole-Exome Sequencing. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(12):1434-7.
44. Zeng Y, Hu C, Shu L, Pan Y, Zhao L, Pu X, et al. Clinical treatment options for early-stage and advanced conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):461-70.
45. Koç İ, Kiratlı H. Current Management of Conjunctival Melanoma Part 2: Treatment and Future Directions. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(6):362-70.
46. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):75-82.
47. Mor JM, Heindl LM. Systemic BRAF/MEK Inhibitors as a Potential Treatment Option in Metastatic Conjunctival Melanoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;3(2):133-41.
48. Hong BY, Ford JR, Glitza IC, Torres Cabala CA, Tetzlaff M, Prieto VG, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy as an Eye-Preserving Treatment for Locally Advanced Conjunctival Melanoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(1):e9-e13.
49. Sa HS, Daniel C, Esmali B. Update on Immune Checkpoint Inhibitors for Conjunctival Melanoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(3):405-12.