



Bölüm 49

Malign Melanom

Duygu SEZEN¹ Nülfifer KILIÇ DURANKUŞ²

Epidemiyoloji/Risk Faktörleri

Malign melanom en agresif ve tedaviye dirençli kanserler arasında yer almaktadır. Tüm dünyada yıllık 232 100 (tüm kanser olgularının %1.7'si) olgu kutanöz melanoma tanısı almakta, 55 500 kutanöz melanoma bağlı ölüm gözlenmektedir [1]. Ortanca tanı yaşı 60'tır. Hastalık 50 yaş altında kadınlarda, 50 yaş üstünde ise erkeklerde daha sık gözlenmektedir.

Güneş ışınlarına bağlı ultraviyole radyasyon (UV) maruziyeti, aile öyküsü, çoklu melanositik ya da displastik nevus varlığı, Xeroderma pigmentosum öyküsü, immunsupresyon bilinen risk faktörleri arasındadır.

Malign melanom cildin herhangi bir bölgesinde daha sıklıkla da güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkar. Erkeklerde en sık tümör yerleşimi sırasıyla sırt ve baş boyun bölgesi iken kadınlarda tümör en sık ekstremitelerde ve ardından gövdede gözlenmektedir.

Tanı/ Gerekli Tetkikler/Tedavi Seçenekleri

Malign melanomlar melanositlerden köken almaktadır. Prekürsör lezyonlardan (lentigo maligna, displastik nevus) ya da normal ciltten gelişebilir. Horizontal ve vertikal büyüme paternine bağlı olarak kutanöz melanomlar 4 alt tipe ayrılır. En sık görülen varyant yüzeysel yayılan malign melanomdur, çoğunlukla uzun yıllar içinde ve düşük UV maruziyeti olan alanlarda gelişir. Nodüler melanomlar gövdede ve baş-boyun bölgesinde ortaya çıkma eğilimindedir. Lentigo maligna melanomlar olguların %10'unu oluşturur, yüz ve boyun gibi kronik güneş hasarı ve yüksek UV maruziyeti olan bölgelerde sıktır. Ayrıca desmoplastik melanoma (DM) da en yüksek oranda bu alt tipe ilişkilidir. DM olgularının %30'u nörotropizm gösterir. Kutanoz melanoma dışında mukozal ve orbital melanomlar da daha nadir görülen melanomlardır [2].

Tanıda; cildin tamamının ve bölgesel lenf nodlarının melanom açısından risk oluşturabilecek lezyonlar yönünden ayrıntılı şekilde incelenmesi önemlidir. Şüpheli, pigmente bir lezyon

¹ Dr. Duygu SEZEN, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., dsezen@kuh.ku.edu.tr

² Dr. Nülfifer KILIÇ DURANKUŞ, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., nkdurankus@kuh.ku.edu.tr

Radyoterapi ve Immunoterapi Çalışmaları

*Malign melanomda radyasyon ve immunoterapi etkileşimi üzerine ok sayıda prelinik çalışma olmasına rağmen klinik tarafta veriler daha sınırlı ve faz I-II çalışmalar düzeyindedir.

Hiniker ve ark.[19]	Prospektif klinik çalışmanın primer amacı Evre IV melanom olgularında ipilimumab ile radyoterapi kombinasyonunun etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktır. İkincil amacı ise antimelanom immun yanıtın laboratuvar verileri ile doğrulanmasıdır. Yirmi iki olguya 4 kür ipilimumab ve palyatif radyoterapi uygulanmıştır. Ortanca 55 haftalık izlemde kombinasyon tedavisi ile 11 hastada (%50) klinik fayda (tam, parsiyel yanıt ya da stabil hastalık) sağlanmıştır. Analizlerde CD8 T hücrelerindeki artış ile yanıt arasındaki ilişki gösterilmiştir.
Knisely ve ark.[20]	Prospektif olarak beyin metastazı nedeniyle radyocerrahi uygulanan 77 melanom olgusunun ipilimumab ve klinik katkısı açısından retrospektif değerlendirmesi. Hastaların %35'i ipilimumab almıştır. İpilimumab alan hastalarda ortanca sağkalım 21.3 ay, almayan hasta grubunda 4.9 ay olarak bulunmuştur.
Murphy ve ark.[21]	Immunoterapi ve beyin metastazlarına dönük stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulanan 26 olgu (90 lezyon) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Eşzamanlı SRS ve immunoterapi verilen kolda, eşzamanlı uygulanmayan kola göre intrakranial progresyonsuz sağkalım istatistiksel anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (19 aya karşılık 3.4 ay, P<0.0001)

Kaynaklar

- Schadendorf, D., et al., *Melanoma*. Lancet, 2018. **392**(10151): p. 971-984.
- Nour Kibbi, H.K.a.J.N.C., *Clinical Presentations, in Melanoma*, J.M.M. Howard L.Kaufman, Editor. 2016, Springer. p. 107-130.
- Breslow, A., *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1970. **172**(5): p. 902-8.
- Clark, W.H., Jr., et al., *The developmental biology of primary human malignant melanomas*. Semin Oncol, 1975. **2**(2): p. 83-103.
- Cancer Genome Atlas, N., *Genomic Classification of Cutaneous Melanoma*. Cell, 2015. **161**(7): p. 1681-96.
- Marabondo, S. and H.L. Kaufman, *High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma: safety considerations and future directions*. Expert Opin Drug Saf, 2017. **16**(12): p. 1347-1357.
- Gershenwald, J.E., et al., *Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(6): p. 472-492.
- Ballo, M.T., et al., *Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1789-96.
- Henderson, M.A., et al., *Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1049-1060.
- Beadle, B.M., et al., *Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(5): p. 1376-82.
- Chang, D.T., et al., *Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 1051-5.
- Guadagnolo, B.A., et al., *The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma*. Cancer, 2014. **120**(9): p. 1361-8.
- McArthur, G.A., 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**(3): p. 323-32.
14. Hauschild, A., et al., *Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.* Lancet, 2012. **380**(9839): p. 358-65.
 15. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
 16. Ascierto, P.A., et al., *Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial.* JAMA Oncol, 2019. **5**(2): p. 187-194.
 17. Wolchok, J.D., et al., *Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma.* N Engl J Med, 2017. **377**(14): p. 1345-1356.
 18. Schachter, J., et al., *Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).* Lancet, 2017. **390**(10105): p. 1853-1862.
 19. Hiniker, S.M., et al., *A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **96**(3): p. 578-88.
 20. Knisely, J.P., et al., *Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival.* J Neurosurg, 2012. **117**(2): p. 227-33.
 21. Murphy, B., et al., *Concurrent Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibition: Improving Regional Intracranial Control for Patients With Metastatic Melanoma.* Am J Clin Oncol, 2019. **42**(3): p. 253-257.