

# ANOREKTAL MALIGN MELANOMLAR: İKİ OLGU SUNUMU

Dr. Bahar KILIÇARSLAN\*, Dr. M. Tekinalp GELEN\*, Dr. Gülay ÖZBİLİM\*, Dr. Şükrü AKTAN\*\*, Dr. Ayla BÜYÜKKEÇE\*\*

**ÖZET:** Malign melanomlar anorektal bölge malign tümörlerinin %0,25'ini oluştururlar (1). Anorektal malign melanomlar primer malign melanomların %0,2-1,6'sını oluştururlar. Anal kanal, deri ve gözden sonra en sık tutulan yerdir (2,3,4,5). Erkeklerde görme oranı kadınlardan biraz fazla olup, yaşla birlikte artmaktadır (2). Şimdiye kadar bildirilen olgular temel alınarak nadir olan bu tümörün histogenezisi, прогнозу ve tedavisi tartışıldı.

**ANAHTAR KELİMELER:** Melanom, anorektal

**SUMMARY:** ANORECTAL MALIGNANT MELANOMAS: REPORT OF TWO CASES: Malignant melanomas constitute approximately 0.25 percent of all malignant tumors of the anorectal area. Anorectal malignant melanomas account for about 0,2-1,6% of all primary malignant melanomas and they are the commonest form following cutaneous and ocular melanomas. Incidence is slightly higher in men than women and increases steadily with age. On the basis of the reported cases the main histogenetic, prognostic and therapeutic aspects of these rare tumors are discussed.

**KEY WORDS:** Melanoma, anorectal

Anorektal malign melanomlar bu bölgenin nadir tümörlerindendir. Anorektal malign melanomlar primer malign melanomların %0,2-1,6'sını oluştururlar. Anal kanal, deri ve gözden sonra malign melanomların en sık görüldüğü yerdir (1,2,3). Anorektal malign melanomlar ekstrakutanöz malign melanomların %1-3'nü oluştururlar (4).

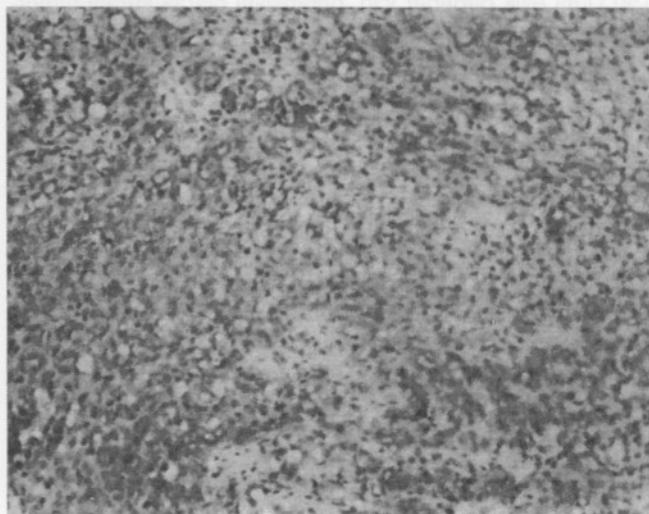
Bu çalışmada, yüksek malignite ve metastaz potansiyeline sahip, anorektal bölgenin nadir tümörleri olan malign melanomların tanı, tedavi ve прогнозу literatür ışığında tartışılmaktadır.

## Olgı 1:

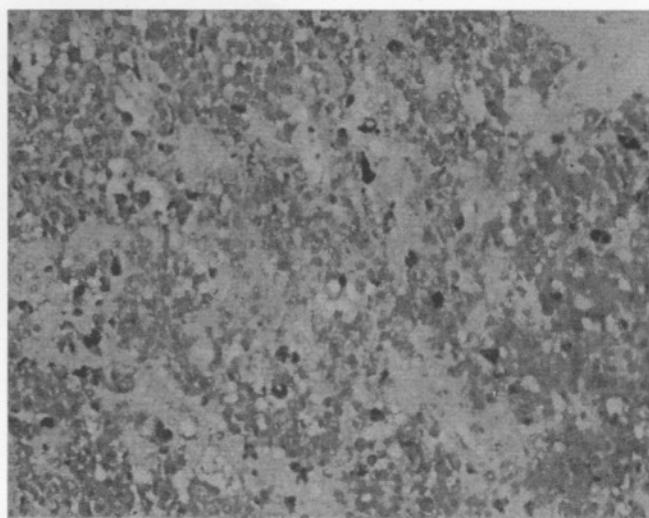
Aralık 1993 tarihinde bir aydır aralıklı olarak meydana gelen rektal kanama şikayeti ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran 67 yaşındaki erkek hastaya yapılan rektal muayenede küçük bir kitle palpe edildi. Fleksibl sigmoidoskop ile yapılan muayenede 3x2 cm. boyutlarında sesil polipoid yapı görüldü, pigmentasyon fark edilmedi. Kitleden yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yuvarlak oval nükleuslu, belirgin nükleoluslu, çok sayıda atipik mitoz taşıyan, geniş eozinofilik sitoplazmali epitelioid görünüşlü solid tümör görüldü. Ayırıcı tanı amacıyla yapılan immüfenotipik incelemede, S-100, vimentin antikorları ile pozitif sitoplazmik boyanma görüldü (Resim 1). CEA, LCA, p53 (DO-7) ile boyanma saptanmadı. Olgu amelanotik malign melanom tanısı aldı. Daha sonra yapılan kolonoskopide, dermatolojik ve oftalmolojik taramada, ileri tetkik amacıyla yapılan akciğer grafisi, tüm vücut tomografisi, karaciğer, kemik, dalak sintigraflerinde başka bir kitle saptanmadı.

## Olgı 2:

Nisan 1990 tarihinde bir ay önce fark ettiği kanla karışık dışkılama ve hemoroid şikayeti ile cerrahi polikliniğine başvuran 52 yaşındaki erkek hastaya yapılan rektal tuşede kitle palpe edildi ve fleksibl sigmoidoskopide bir sapla tutunmuş 3x3 cm. boyutlarında pigment kitle görüldü. Kitleden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yuvarlak oval nükleuslu, çok sayıda atipik mitoz taşıyan, sitoplazmasında kahverengi granüler görünümdede pigment bulunan hücrelerden oluşan tümör dokusu görüldü. Masson Fontana histokimya boyası ile tümör hücrelerinin sitoplazmasında bulunan pig-



Resim 1. Birinci olguda S-100 ile pozitif boyanmış malign melanom hücreleri (S-100 x400).



Resim 2. İkinci olguda S-100 ile pozitif boyanmış malign melanom hücreleri (S-100 x400).

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

\*\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANTALYA  
Bu çalışma XIII. Ulusal Patoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

mentin siyah renkte, granüler tarzda boyandığı izlendi. İmmünenotipik incelemede tümör hücrelerinin sitoplazmasının S-100 ve vimentin antikoru ile pozitif, CEA, LCA, p53 (DO-7) ile negatif boyandığı görüldü (Resim 2). Bu bulgular üzerine olguya malign melanom tanısı konuldu. Hasta dermatoloji ve oftalmoloji polikliniği tarafından incelendiğinde başka bir malign melanom odağına rastlanmadı. Hastaya abdomino-perineal rezeksiyon yapıldı ve 5-Florourasil tedavisi verildi. Onbir ay sonra solunum sıkıntısı gelişen hastada tüm vücud tomodografisinde akciğer dışında metastaz görülmeli. Hasta ameliyattan bir yıl sonra kaybedildi.

## TARTIŞMA

Malign melanomlar deri ve gözden sonra üçüncü sıklıkta anorektal bölgede görülür (5). Anorektal bölgede görülen her 250 adenokarsinom veya 8 yassi epitel hücreli karsinoma karşılık 1 malign melanom görülür (4). Erkeklerde görülme oranı kadınlardan biraz fazla olup yaşla birlikte artmaktadır (3).

Melanin pigmenti yapımından sorumlu olan melanositler fetal hayatın birinci trimes trinde nöral kristada oluşup matürasyon takiben deri, sinir, genital organlardaki müköd membranlar ve göze göç ederler (6).

Sindirim kanalının son kısmı olan anal kanal yaklaşık 4 cm uzunlukta olup 3 histolojik zona böülünebilir. En proksimaldeki kolorektal zon olaral bilinir ve kolonik mukoza ile örtülüdür. Distal skuamöz zondur, çok katlı yassi epitelle kaplıdır. Bu iki bölge arasında transizyonel zon olarak bilinen alan skuamöz epitel, müsin üreten kolumnar epitel veya ürethelyuma benzeyen stratifiye epitelle kaplı olabilir. Malign melanomlar en sık transizyonel ve skuamöz zondan kaynaklanır (6). Anal kanal malign melanomlarının anoderminden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Daha sonraları rektuma malign melanom çıkabileceğini bildirilmesine rağmen, bunun anorektal hattan köken alan malign melanomun rektuma, subepitelial yayılımı ile ortaya çıktıği ileri sürülmektedir.

Anorektal bölge tümörlerin %0,25'ni oluşturan malign melanomlarda semptomların çoğu bizim olgularımızda da olduğu gibi kanamadır, diğer semptomlar ağrı, hemoroid ve anal bölgede şişliktir.

Makroskopik olarak düzgün yüzeye kaplı, koyu pigmentli tek veya birden fazla pediküllü kitle şeklinde görülebilir. Birinci olgumuzda olduğu gibi pigmentasyon izlenmeyebilir. Makroskopik olarak olguların %30'u amelanotiktir (9). Lezyonun çevresindeki mukozada pigmentin mukoza altında yayılması karakteristik özelliğidir. Bazı olgularda fokal düzensiz kenarlı, koyu pigmentle plak benzeri lezyon şeklinde de görülebilir (1). Lezyonun hasta tarafından gözle görülemeyen yerde olması asemptomatik dönemde doktora gidilmesini engeller.

Tümör mikroskopik olarak epiteloid veya iğsi hücreli olabilir. İğsi hücrelerin baskın olduğu desmoplastik tipteki malign melanomla, leiomyosarkom ve diğer tipteki sarkomların ayrıcalı tanısını yapmak önemlidir (10). Ayrıca ayrıcalı tanıda poligonal ve yuvarlak hücrelerden baskın indiferansiyel karsinom ve lenfoma da düşünülmelidir. Genellikle uygun histokimyasal boyalarla doğru tanıya varmak mümkündür. Bunun dışında in situ malign melanomlar, anüsün Paget hastlığı ile karışabilir. Malign melanomlardaki sitolojik özellikler, müsin negatifliği, immünenotipik incelemede EMA ve keratin antikorunun negatif, S-100 antikorunun pozitif olmasıyla Paget hastlığından ayrıcalı tanısı yapılır (6).

Bizim malign melanom tanısı alan olgularımızın immünenotipik değerlendirmesinde LCA ve CEA ile tümör hücrele-

rinde boyanma olmamış, S-100 ve vimentin antikoru ile kuvvetli sitoplazmik boyanma saptanmıştır. İkinci olguda Masson Fontana histokimya boyasında tümör hücrelerinin sitoplazmasında siyah renkte granüler boyanma izlenmiştir.

Anorektal malign melanomlarda bölgesel lenf düğümü metastazı olan olgularda прогнозun daha kötü olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca anorektal bölgenin lenfatik ve damar dan zengin olması tümörün agresif davranışına neden olmaktadır. Malign melanomlar kan yoluyla en sık karaciğer, akciğer, beyin ve iskelet sistemine metastaz yapar. Lenfatik yoluyla yayılımı ise en sık iliak ve inguinal lenf düğümlerine dir (12,13).

p53 protein 17. kromozomun kısa kolunda lokalize p53 geninin bir ürünüdür. DNA tamiri hücre proliferasyonunun kontrolü ve apoptozisin düzenlenmesinde anahtar görevi üstlenir (14,15). p53 geni inaktive olduğunda malign hücre transformasyonuna ve tümör gelişimine neden olmaktadır. Son yıllarda malign tümörlerin bir çoğunda p53 gen mutasyonu ve tümöral dokularda immünhistokimyasal yöntemlerle p53 proteininin aşırı üretimi gösterilmiştir (16,17,18). Literatürde malign melanomlarda tümörün ortaya çıkış, invazyonun derinliği ve progresyonun belirlenmesinde p53 proteinin ekspreşyonunun önemi olduğu belirtilemektedir. Bartek ve Stretch malign melanomlarda metastaz gösteren ve Clark'a göre düzeyi yüksek olan olgularda p53 protein ekspreşyonunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (16,19). Fakat olgularımızda bu amaçla yaptığımız p53 (DO-7) immunhistokimya boyası ile boyanma saptanmadık.

Anorektal malign melanomlar için kabul edilen tek tedavi yöntemi erken cerrahi müdahaledir. Konservatif cerrahi (lok al eksizyon) veya radikal cerrahi (abdomino-perineal rezeksiyon) uygulanabilir. Wanebo ve arkadaşları (4) abdomino-perineal rezeksiyon ile lokal eksizyon arasında 5 yıllık sağ kalım açısından bir fark bulmamıştır. Genellikle tümör kalınlığı 2 mm'den fazla olan olgularda abdominoperineal rezeksiyon tercih edilmektedir (4,12). Lezyon kalınlığının 3 mm'den fazla olduğu olgularda lokal eksizyon ile abdomino-perineal rezeksiyon arasında sağ kalım açısından fark bulunamamıştır. Başlangıçta cerrahiye ek olarak radyoterapi uygulanmasına rağmen bunun yararının olmadığı kabul edilmektedir. Kemoterapiye de genellikle direnç gösterdiği bildirilmektedir (2).

Sonuçta anal kanal malign melanomları nadir fakat erken metastaz potansiyeline sahip tümörlerdir. Tedavisi doğru ve erken tanıya izleyerek uygulanacak cerrahi tedavidir. Buna rağmen yüksek malignite gösteren bu tümörlere nadir rastlanması ve yayının genellikle olgu sunumu şeklinde olması nedeniyle hastalıklarındaki risk faktörleri, cerrahideki yöntemler, radyoterapi ve kemoterapinin etkileri, nüks ve progozoa, ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur.

## KAYNAKLAR

- Wood D.A. Tumors of the intestine. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967, pp: 222-226.
- Siegel B, Cohen D, Jacob ET. Surgical treatment of anorectal melanomas. Am J Surg 1983; 146 (3): 336-338.
- Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. Gastroenterology 1993; 104:174-178.
- Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, Quan SH. Anorectal melanoma. Cancer 1981; 47: 1891-1894.
- Mason JK, Helwig EB. Anorectal melanoma. Cancer 1966; 19:39-50.
- Mooi WJ, Krausz T. Biopsy pathology of melanocytic disorders. 1st ed. London: Chapman&Hall; pp: 1-16.
- Gamick M, Lakich JJ. Primary malignant melanoma of the rectum: Rationale for conservative surgical management. J Surg Oncol 1978; 10:529-531.
- Bolivar JC, Harris JW, Branch W, Sherman RT. Melanoma of the anal region. Surg Gynecol Obstet 1982; 154: 337-341.

9. Owen DA, Kelly JK. Large intestine and anus. In: Damjanow I, Linder J, editors. *Anderson's Pathology*. 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby Year Book; 1996, pp: 1741-1778.
10. Ackerman DM, Polk HC Jr, Schroat GR. Desmoplastic melanoma of the anus. *Human Pathol* 1985;16:1277-1279.
11. Banner WP, Quan SH, Woodruff JM. Malignant melanoma of the rectum. *Surgical Rounds* 1990; 13: 28-32.
12. Karakuosis CP, Emrich LJ, Driscoll DL, Raou U. Survival after groin dissection for malignant melanoma. *Surgery* 1991; 109(2): 119-126.
13. Conti DG. Hyperthermic isolation limb perfusion for malignant melanoma: a review. *Cancer Invest* 1992; 10:227-284.
14. Cristofolini M, Boi S, Girlando S et al. p53 protein expression in nevi and melanomas. *Acta Dermatol* 1993; 129:739-743.
15. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-455.

16. Bartek J, Bartkova J, Voitesek B et al. Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 1991; 6: 1699-1703.
17. Cambell C, Quinn AG, Angus, B, Rees JL. The relation between p53 mutation and p53 immunostaining in nonmelanoma skin cancers. *Br J of Dermatol* 1993; 129: 235-241.
18. Weiss J, Schwechheimer K, Cavenee WK et al. Mutation and expression of the p53 gene in malignant melanoma cell lines. *Int J Cancer* 1993; 54(4): 693-699.
19. Rhim KJ, Hong SI, Hong WS et al. p53 gene product in malignant melanoma. *J Korean Med Sci* 1994; 9(5): 376-381.
20. Sparrow LE, Soon R, Dawkins HJ et al. p53 gene mutations and expression in nevi and melanomas. *Melanoma Res*, 1995;5: 93-100.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the immunohistochemical expression of p53 protein in benign and malignant melanocytic lesions of the skin and to correlate this finding with the presence of p53 gene mutations. We studied 26 cases of benign melanocytic lesions (nevus) and 15 cases of malignant melanoma. Immunohistochemical staining for p53 protein was performed with monoclonal antibody DO-1. The results showed that 12 (46%) benign melanocytic lesions and 13 (87%) malignant melanomas were positive for p53 protein. There was no significant difference between the two groups in terms of p53 protein expression (p=0.09). Moreover, we detected p53 gene mutations by sequencing polymerase chain reaction (PCR) products from 11 benign melanocytic lesions and 10 malignant melanomas. We found p53 gene mutations in 2 (18%) benign melanocytic lesions and 4 (40%) malignant melanomas. The mutations were located at codon 161 (T>C), codon 171 (T>C), codon 248 (G>A), codon 270 (T>C), codon 273 (G>T), codon 282 (G>A), codon 313 (T>C), codon 315 (G>A), codon 317 (G>A), codon 337 (G>A), codon 350 (G>A) and codon 358 (G>A). There was no significant difference between the two groups in terms of the presence of p53 gene mutations (p=0.50). Our results indicate that p53 protein expression is frequently observed in both benign and malignant melanocytic lesions and that p53 gene mutations are not significantly associated with p53 protein expression.

Amansız dokuların p53 proteinin immunohistokimyasal ifade düzeyi ve p53 gen mutasyonlarının varlığı ile ilişkisi değerlendirilmek amacıyla 26良性 melanositik doku (nevus) ve 15 karsinom melanomu (KMD) hastasından örnek alınmıştır. İlgili hücrelerdeki p53 proteinin immunohistokimyasal ifade düzeyini göstermek için monoclonal DO-1抗体 ile inceleme yapılmıştır. İncelemelerin sonuçları, benign melanositik dokuların 12'inde (46%), karsinom melanomlarının 13'ünde (87%) p53 proteinin ifade düzeyi pozitif olduğunu göstermektedir. İkinci bir grup arasında p53 proteinin ifade düzeyinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır ( $p=0.09$ ). Ayrıca 11 benign melanositik doku ve 10 karsinom melanomundan p53 gen mutasyonları bulmak amacıyla PCR ürünlerini sırasıyla dörtlü dizi sentezli polimeraz zinciri reaksiyonu (DSZ) ile inceleyenmiş ve 18'inde (18%) benign melanositik dokular ve 40'ında (40%) karsinom melanomlarında mutasyonlar tespit edilmiştir. Tespit edilen mutasyonlar 161. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 171. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 248. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 270. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 273. kodon ( $G \rightarrow T$ ), 282. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 313. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 315. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 317. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 337. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 350. kodon ( $G \rightarrow A$ ) ve 358. kodon ( $G \rightarrow A$ ) konumlarında yer almaktadır. İkinci bir grup arasında p53 gen mutasyonlarının varlığı istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır ( $p=0.50$ ). Sonuçlar, benign ve karsinom melanositik dokular arasında p53 proteinin ifade düzeyi benzer bir şekilde ve p53 gen mutasyonları p53 proteinin ifade düzeyiyle ilişkisiz olduğunu göstermektedir.

## ÖZET

Araştırmanın amacı, dermanın melanositik dokularının p53蛋白inin免疫组织化学的表达水平 ve p53基因突变率について評価することである。26例の良性 melanositik 横断面と15例の恶性 melanoma 例から組織標本を採取した。DO-1抗体による免疫組織学的検査で、良性 melanositik 横断面の12例(46%)と恶性 melanoma の13例(87%)でp53蛋白の表达が陽性であった。二つの群間でのp53蛋白の表达レベルの差異は統計学的に有意ではなかった( $p=0.09$ )。また、11例の良性 melanositik 横断面と10例の恶性 melanoma 例からp53基因の突変を検出するため、PCR産物を用いてDSZ法によるDNA塗抹を行った。18例(18%)の良性 melanositik 横断面と40例(40%)の恶性 melanoma 例で突変が検出された。検出された突変は、161番目のコードン( $T \rightarrow C$ ), 171番目のコードン( $T \rightarrow C$ ), 248番目のコードン( $G \rightarrow A$ ), 270番目のコードン( $T \rightarrow C$ ), 273番目のコードン( $G \rightarrow T$ ), 282番目のコードン( $G \rightarrow A$ ), 313番目のコードン( $T \rightarrow C$ ), 315番目のコードン( $G \rightarrow A$ ), 317番目のコードン( $G \rightarrow A$ ), 337番目のコードン( $G \rightarrow A$ ), 350番目のコードン( $G \rightarrow A$ )と358番目のコードン( $G \rightarrow A$ )の位置にありました。二つの群間でのp53基因突変の有無の差異は統計学的に有意ではなかった( $p=0.50$ )。結果は、良性と恶性 melanositik 横断面におけるp53蛋白の表达レベルが似た傾向であり、p53基因突変率とp53蛋白の表达レベルとの関連性がないことを示す。

Amansız dokuların p53 proteinin immunohistokimyasal ifade düzeyi ve p53 gen mutasyonlarının varlığı ile ilişkisi değerlendirilmek amacıyla 26良性 melanositik doku (nevus) ve 15 karsinom melanomu (KMD) hastasından örnek alınmıştır. İlgili hücrelerdeki p53 proteinin immunohistokimyasal ifade düzeyini göstermek için monoclonal DO-1抗体 ile inceleme yapılmıştır. İncelemelerin sonuçları, benign melanositik dokuların 12'inde (46%), karsinom melanomlarının 13'ünde (87%) p53 proteinin ifade düzeyi pozitif olduğunu göstermektedir. İkinci bir grup arasında p53 proteinin ifade düzeyinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır ( $p=0.09$ ). Ayrıca 11 benign melanositik doku ve 10 karsinom melanomundan p53 gen mutasyonları bulmak amacıyla PCR ürünlerini sırasıyla dörtlü dizi sentezli polimeraz zinciri reaksiyonu (DSZ) ile inceleyenmiş ve 18'inde (18%) benign melanositik dokular ve 40'ında (40%) karsinom melanomlarında mutasyonlar tespit edilmiştir. Tespit edilen mutasyonlar 161. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 171. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 248. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 270. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 273. kodon ( $G \rightarrow T$ ), 282. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 313. kodon ( $T \rightarrow C$ ), 315. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 317. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 337. kodon ( $G \rightarrow A$ ), 350. kodon ( $G \rightarrow A$ ) ve 358. kodon ( $G \rightarrow A$ ) konumlarında yer almaktadır. İkinci bir grup arasında p53 gen mutasyonlarının varlığı istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır ( $p=0.50$ ). Sonuçlar, benign ve karsinom melanositik dokular arasında p53 proteinin ifade düzeyi benzer bir şekilde ve p53 gen mutasyonları p53 proteinin ifade düzeyiyle ilişkisiz olduğunu göstermektedir.