

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 görülme oranı kadınlardan biraz fazla olup, yaşla birlikte artmaktadır (2). Şimdiye kadar bildirilen olgular temel alınarak nadir olan bu tümörün histogenezisi, prognozu ve tedavisi tartışıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: 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 ekstrakütanöz malign melanomların %1-3'nü oluştururlar (4).

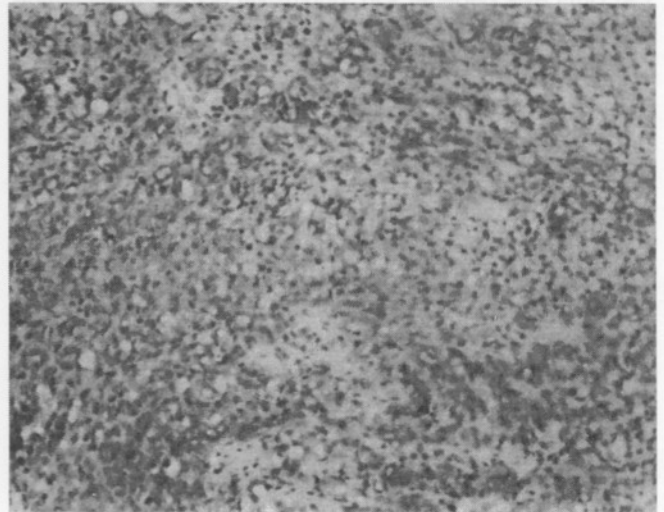
Bu çalışmada, yüksek malignite ve metastaz potansiyeline sahip, anorektal bölgenin nadir tümörleri olan malign melanomların tanı, tedavi ve prognozu literatür ışığında tartışılmaktadır.

Olgu 1:

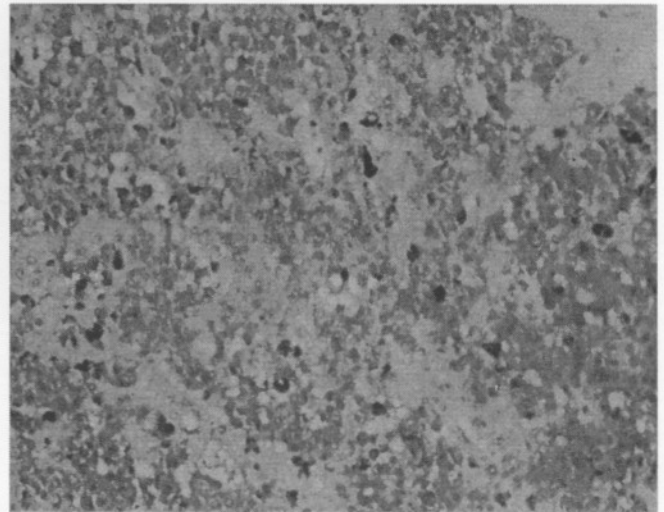
Aralık 1993 tarihinde bir aydır aralıklı olarak meydana gelen rektal kanama şikayeti ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran 67 yaşındaki erkek hastaya yapılan rektal muayenede küçük bir kitle palpe edildi. Fleksibl sigmoidoskopi ile yapılan muayenede 3x2 cm. boyutlarında sesil polipoid yapı görüldü, pigmentasyon fark edilmedi. Kitleden yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yuvarlak oval nükleuslu, belirgin nükleoluslu, çok sayıda atipik mitoz taşıyan, geniş eozinofilik sitoplazmalı epiteloid görünüşlü solid tümör görüldü. Ayırıcı tanı amacıyla yapılan immümfenotipik 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 sintigrafilerinde başka bir kitle saptanmadı.

Olgu 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 pigmente kitle görüldü. Kitleden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yuvarlak oval nükleuslu, çok sayıda atipik mitoz taşıyan, sitoplazmasında kahverengi granüler görünümde 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. İmmünfenotipik 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-Fluorourasil tedavisi verildi. On bir ay sonra solunum sıkıntısı gelişen hastada tüm vücut tomografisinde akciğer dışında metastaz görülmedi. 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 yassı 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 matürasyonu takiben deri, sinir, genital organlardaki müköz membranlar ve göze göç ederler (6).

Sindirim kanalının son kısmı olan anal kanal yaklaşık 4 cm uzunlukta olup 3 histolojik zona bölünebilir. En proksimaldeki kolorektal zon olaral bilinir ve kolonik mukoza ile örtülüdür. Distal skuamöz zondur, çok katlı yassı epitelle kaplıdır. Bu iki bölge arasında transizyonel zon olarak bilinen alan skuamöz epitel, müsün üreten kolumnar epitel veya ürethel-yuma 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 rektumda malign melanom çıkabileceği bildirilmesine rağmen, bunun anorektal hattın köken alan malign melanomun rektuma, subepitelial yayılımı ile ortaya çıktığı 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 yüzeyle 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 pigmente plak benzeri lezyon şeklinde de görülebilir (1). Lezyonun hasta tarafından gözle görülemeyen yerde olması asemptomatik dönemde doktora gidilmesini engeller.

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

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

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

Anorektal malign melanomlarda bölgesel lenf düğümü metastazı olan olgularda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca anorektal bölgenin lenfatik ve damardan zengin olması tümörün agresiv davranmasına neden olmaktadır. Malign melanomlar kan yoluyla en sık karaciğer, akciğer, beyin ve iskelet sistemine metastaz yapar. Lenfatik yoluyla yayılımı ise en sık ilia ve inguinal lenf düğümlerindedir (12,13).

p53 proteini 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 çıkışı, invazyonun derinliği ve progresyonunun belirlenmesinde p53 protein ekspresyonunun önemli olduğu belirtilmektedir. Bartek ve Stretch malign melanomlarda metastaz gösteren ve Clark'a göre düzeyi yüksek olan olgularda p53 protein ekspresyonunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (16,19). Fakat olgularımızda bu amaçla yaptığımız p53 (DO-7) immunhistokimya boyası ile boyanma saptamadık.

Anorektal malign melanomlar için kabul edilen tek tedavi yöntemi erken cerrahi müdahaledir. Konservatif cerrahi (lokal 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 bulunmamıştır. 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 tanıyı izleyerek uygulanacak cerrahi tedavidir. Buna rağmen yüksek malignite gösteren bu tümörlere nadir rastlanması ve yayınların genellikle olgu sunumu şeklinde olması nedeniyle hastalık hakkındaki risk faktörleri, cerrahideki yöntemler, radyoterapi ve kemoterapinin etkileri, nüks ve prognoza, ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Wood D.A. Tumors of the intestine. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967, pp: 222-226.
2. Siegel B, Cohen D, Jacob ET. Surgical treatment of anorectal melanoma. Am J Surg 1983; 146 (3): 336-338.
3. Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. Gastroenterology 1993; 104:174-178.
4. Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, Quan SH. Anorectal melanoma. Cancer 1981; 47: 1891-1894.
5. Mason JK, Helwig EB. Anorectal melanoma. Cancer 1966; 19:39-50.
6. Mooi WJ, Krausz T. Biopsy pathology of melanocytic disorders. 1st ed. London: Chapman&Hall; pp: 1-16.
7. Gamick M, Lakich JJ. Primary malignant melanoma of the rectum: Rationale for conservative surgical management. J Surg Oncol 1978; 10:529-531.
8. 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. Karakousis CP, Emrich LJ, Driscoll DL, Raou U. Survival after groin dissection for malignant melanoma. *Surgery* 1991; 109(2): 119-126.
13. Cont 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. *Nat-*

- ture 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, Swceceheimer K, Cavennee WK et al. Mutation and ekspresion 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 gen mutations and expression in nevi and melanomas. *Melanoma Res*, 1995;5: 93-100.