

Anorektal malign melanom: Üç olgu sunumu

Anorectal malignant melanoma: Report of three cases

Damlanur SAKIZ¹, Ayten LİVAOĞLU², Tuğba TAŞKIN¹, Tülay BAŞAK¹, Fevziye KABUKÇUOĞLU¹

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı¹, Erzurum Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı²

ÖZET

Anorektal yerleşimli malign melanom ender görülen ve agresif seyirli bir tümördür. Bu bölgedeki malignitelerin %0.8-1'ini, tüm malign melanomların ise %0.7'sini oluşturur. Bu tümörlerin anüste çok katlı yassı epitel, transizyonel epitel ve rektumda kolumnar epiteldeki melanositler ya da melanositik proliferasyon zemininde geliştiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, 2001-2003 yılları arasında rektal kanama yakınması ile hastanemize başvuran sırasıyla 62, 62, 55 yaşlarında bir kadın ve iki erkek üç anorektal malign melanom olgusu incelendi. Olguların rektal biyopsilerinden biri indifferansiye karsinom, diğerleri malign melanom olarak rapor edildi. Tüm olgulara Miles operasyonu uygulandı. Her üç tümör de makroskopik olarak pektinat çizgiye bitişik, yer yer ülserle polipoid kitleler şeklindeydi. Tümörlerin en büyük boyutları sırasıyla 5,5, 6 ve 10 cm idi. Bütün olgularda tümör hücreleri HMB45, S100 proteini ve Melan-A ile immünreaktivite gösterirken, pansitokeratin ile reaksiyon gözlenmedi.

Anorektal malign melanomun ender görülen bir tümör olması ve morfolojik bulguların indifferansiye karsinom ve mezenkimal tümörlerle karışabilmesi nedeniyle, özellikle endoskopik biyopsilerin değerlendirilmesinde immünhistokimyasal inceleme tanıya yönlendirici olabilir.

Anahtar sözcükler: Anorektal kanal, malign melanom, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Anorectal malignant melanoma, originating from the anorectal canal, is a very aggressive and rare tumor. They account for 0.8-1% of malignant tumors of this region and 0.7% of all malignant melanomas. It is claimed that malignant melanomas of this region originate from the melanocytes or melanocytic proliferation among the stratified squamous epithelium, transitional epithelium of anus or the columnar epithelium of rectum.

In this study, one female and two male patients, aged 62, 62 and 55, admitted to our hospital between years 2001 and 2003 with rectal bleeding and diagnosed as malignant melanoma are discussed. The diagnosis of the rectal biopsy of one patient was undifferentiated carcinoma, and malignant melanoma in the other two, initially. Miles operation was performed. All the tumors were adjacent to the dentate line and they were polypoid masses with partial ulcerations. The greatest diameters of these masses were 5,5, 6 and 10 cm, respectively. Tumor cells showed positive immunoreactivity with HMB45, S100 protein and Melan-A, but immunoreactivity with pancytokeratin was not detected.

Anorectal malignant melanoma is a rare tumor whose morphological features can mimic undifferentiated carcinomas and mesenchymal tumors and especially immunohistochemical examinations of endoscopic biopsy specimens can be helpful in differential diagnosis.

Key words: Anorectal canal, malignant melanoma, differential diagnosis

GİRİŞ

Malign melanomlar agresif seyirli tümörlerdir. Gastrointestinal sistemde primer malign melanom görülmesi oldukça enderdir. Malign melanomlar deri ve gözden sonra üçüncü sıklık-

ta anorektal bölge yerleşimi göstermektedir (1-5). 1857 yılında Moore tarafından tanımlanan ilk hastadan bu yana 400'den fazla anorektal malign melanom olgusu yayınlanmıştır (3,5-8). Anorektal malign melanomların insidansı ile ilgili geniş bir aralık söz konusudur. Ortalama olarak anorektal malignitelerin %0.8-1'ini, tüm malign melanomların 0.7'ini oluştururlar (3,7). Yetişkinlerde, sıklıkla 5-6. dekatta görülürler.

Bu çalışma 16. Ulusal Patoloji Kongresinde (29-31.05.2003, Konya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Damlanur Sakız, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, PK: 34710 İstanbul

Kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşittir (7). Bu tümörler rektal kanama, anal kitle, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler gibi klinik semptomlar ile karşımıza çıkar (3,7,9).

Ender olarak görülmeleri ve pek çok malign tümöre morfolojik olarak benzerlik göstermeleri nedeniyle klinikte ve histopatolojik incelemede ayırıcı tanıda zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu çalışmada üç anorektal malign melanom olgusu histopatolojik özellikleri ve ayırıcı tanı kriterleri ile incelenmiştir.

OLGU SUNUMU

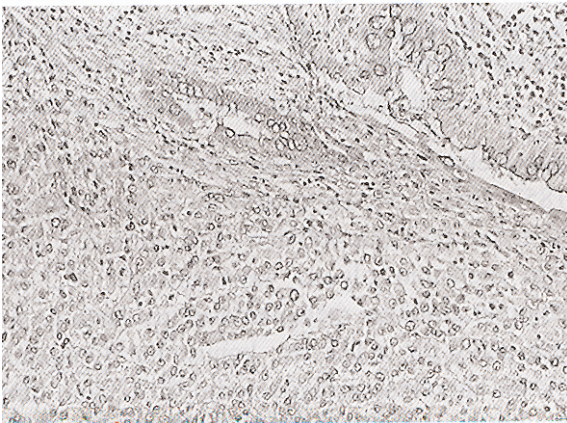
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda 1998-2003 yılları arasında tanı alan toplam 67 adet anorektal malign tümör olgusu içinde, tespit edilen üç anorektal malign melanoma ait biyopsi ve abdominoperineal rezeksiyon materyali değerlendirilmeye alındı. Hastaların yaşları sırasıyla 62, 55 ve 62 olup, iki olgu erkek bir olgu ise kadındı. Her 3 olgu için de başvuru nedeni rektal kanamaydı. Endoskopik incelemede tüm tümörler yer yer ülserasyon alanları içeren polipoid kitleler şeklindeydi. Tümör boyutları sırası ile 6x5x2 cm, 10x7x5 cm ve 5,5x4,5x3,5 cm olup, her üçü de pektinat çizgiye bitişik ve ana kitle pektinat çizginin proksimalinde yerleşmekteydi.

Birinci olgunun endoskopik biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, yer yer iğsi

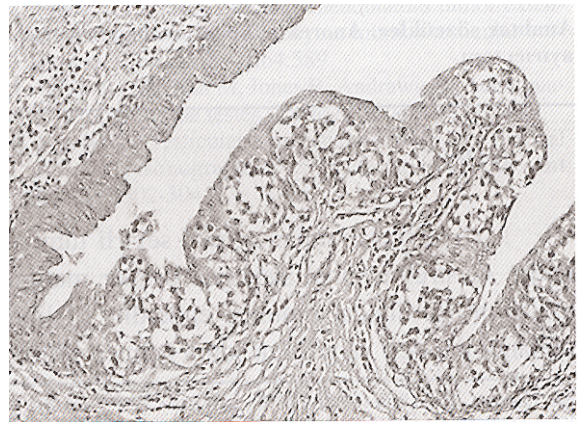
yer yer de epitelioid hücrelerden oluşan tümör infiltrasyonu mevcut olup, immünohistokimyasal çalışmada pansitokeratin, LCA, vimentin, EMA, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanma izlenmedi. Olgu indifferansiye karsinom olarak rapor edildi. Olguya abdominoperineal rezeksiyon uygulandı. Histopatolojik incelemede tümör hücreleri oldukça pleomorfik nükleuslu, iğsi ve epitelioid şekilli olup, sık mitotik aktivite izlendi (Resim 1). Tümörün epitel içinde yuvalanmalar oluşturduğu gözlemlendi. Tümör hücrelerinde S-100, HMB45 ve Melan-A ile boyanma mevcuttu. Bu bulgularla malign melanom tanısı verildi.

İkinci olgunun endoskopik biyopsi materyalinde tümör iğsi hücrelerden oluşuyordu. İmmünohistokimyasal olarak S-100, HMB45 ile boyanma izlendi. Bu bulgularla olgu malign melanom olarak rapor edildi. Abdominoperineal rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesinde bir kısmının sitoplazmasında kahverengi pigment bulunan iğsi hücrelerden oluşan infiltrasyon görüldü. Epitel içinde tümör hücrelerinden oluşan yuvalar izlendi (Resim 2). Tümör hücrelerinde HMB-45, Melan-A, vimentin ve S-100 ile yaygın boyanma görülürken pansitokeratin, kas spesifik aktin ve düz kas aktini ile boyanma saptanmadı.

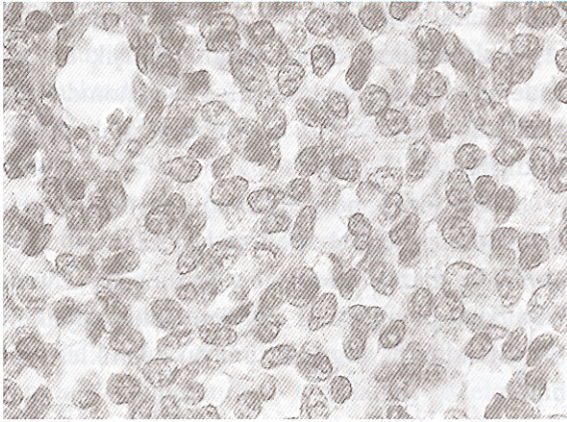
Üçüncü olgunun başka bir merkezde yapılan endoskopik biyopsisi laboratuvarımıza konsültasyon için getirildi. İncelemede yuvarlak şe-



Resim 1. Epitelioid görünümlü tümör hücreleri (HE x100).



Resim 2. Transizyonel epitel birleşme bölgesinde atipik melanositik proliferasyon (HE x100).



Resim 3. Küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör alanı (HEx400).



Resim 4. Üçüncü olgunun makroskopik görünümü.

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş	62	55	62
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın
Endoskopik /insizyonel biyopsi tanıları	İndiferansiye karsinom	Malign melanom	Malign melanom
Makroskopik görüntüm	Polipoid	Polipoid	Polipoid
Ülserasyon	+	+	+
Tümör çapı/derinliği (cm)	6 /2,3	10 /5	5,5 /3,5
Makroskopik pigmentasyon	-	+	-
Mikroskopik pigmentasyon	-	+	-
Baskın hücre tipi	İğsi-epiteloid hücre	İğsi hücre	Küçük yuvarlak hücre
Epitelde atipik melanositik proliferasyon varlığı	+	+	-
İnvazyon derinliği	Perirektal yağlı dokuya invaze	Perirektal yağlı dokuya invaze	Muskülaris propriaya invaze
Metastatik lenf bezi sayısı (total sayıya oranı)	5/9	3/14	7/25
Tümörü infiltre eden lenfosit	+	++	-
Mitotik aktivite	+++	+++	+++
Yaşam süresi	3 ay sonra kaybedildi	17 ay sonra yaşıyor	6 ay sonra kaybedildi

Tümörü infiltre eden lenfosit yoğunluğu ve mitotik aktivite +/+++ şeklinde semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

killi, pleomorfik nükleuslu hücrelerin tabakalar ve adalar oluşturduğu görüldü (Resim 3). İmmünohistokimyasal incelemede S-100, HMB-45, Melan-A, NSE ile tümör hücrelerinde boyanma olması, sitokeratin, LCA ile boyanma görülmemesi nedeni ile malign melanom tanısı aldı. Üçüncü olguya hastanemizde abdominoperineal rezeksiyon uygulandı. Makroskopik incelemede tümör polipoid şekilde olup, ülser alanları içermekteydi (Resim 4). Mikroskopik incelemede tümör, biyopsi örneğine benzer morfolojiye sahipti. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada HMB-45, S-100, Melan-A ile pozitif immünreaktivite izlenirken LCA, sitokeratin ile immün-

Tablo 2. Olguların immünohistokimyasal değerlendirilmesi

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
HMB45	+	++	+
S100 PROTEİN	++	++	++
MELAN-A	+++	+	++
PANSİTOKERATİN	-	-	-
VİMENTİN	-	++	Uygulanmadı

İmmünohistokimyasal boyanma oranı +/+++ şeklinde semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

reaktivite saptanmadı.

Bulgular Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Tüm olgularda deri ve diğer mukozaya muayenelerinde özellik görülmedi.

TARTIŞMA

Anüs anal kanal, pektinat çizgideki geçiş zonu ve distal rektumu içine alan ve farklı epitel örneklerini barındıran özel bir bölgedir. Özellikle geçiş zonu transizyonel, çok katlı kolumnar, skuamöz ve mikst yapıda epitel içerir. Anorektal bölgedeki malign melanomlar ise dentat çizginin altındaki keratinize olmayan çok katlı yassı epitel veya transizyonel epiteldeki melanositlerden gelişebilmektedir. Primer rektum mukozasındaki melanositlerden köken alan malign melanom ise oldukça enderdir (10,11). Brady ve ark.'ları 1929-1993 yılları arasında en geniş seriyi sundukları retrospektif çalışmada 85 anorektal malign melanomun 7'sinin (%8) rektal, 78'inin (%92) anal kanal veya sınırda yerleştiğini göstermiştir (12).

Anorektal malign melanomlarda öncü lezyon olarak epitel hücresi ve bazal membran arasındaki birleşme bölgesindeki (junctional bölge) melanositik proliferasyonlar sorumlu tutulmakta ve öncü lezyonların yakalanabilmesi için, tümöre komşu mukozadan bol örneklem yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır (10,11). Bu proliferasyonlar sitolojik olarak benign ya da atipik olabilir. Malign melanomun tanısında epitel birleşme bölgesindeki değişiklikler önemli olmakla birlikte, tümörün hızlı büyümesi ve ülserasyonun varlığı bu bulguların ortadan kalkmasına yol açar (8). Chiu ve ark.'ları 34 anorektal melanomlu hastadan yalnızca 3'ünde birleşme bölgesinde melanositik proliferasyon saptayabilmıştır (13). Sunulan birinci ve ikinci olguda tümöre komşu alanlarda epitel bazal membranı aşmayan, atipik melanositik proliferasyon saptandı. Özellikle endoskopik biyopsilerde indifferansiye görünümde malign tümöre komşu atipik melanositik proliferasyonun varlığı malign melanom açısından uyarıcı olabilir.

Mason ve Helwig primer rektal malign melanom tanısı için tümörün anal orifisten en az 4 cm proksimalde yerleşmesinin gerekli olduğunu vurgulamaktadır (1). Bu kriterler ile primer rektal yerleşimli tümör insidansı azalmaktadır.

Üç olgumuz da dentat çizgi proksimalinde yerleşmekle birlikte, dentat çizgiye bitişik olması nedeniyle primer rektal malign melanomdan ziyade anorektal malign melanom olarak değerlendirilmiştir.

Anorektal bölgede malign melanomlar makroskopik olarak polipoid görünümlü lezyonlardır, bazen ülserasyon görülebilir. Tümör boyutları genellikle 2 cm'den daha büyüktür (9). Sunulan üç olgu da tüm bu özelliklere sahiptir.

Genellikle tümör epitelioid hücrelerden oluşmakla birlikte bazı tümörlerde lenfositlere benzer, atipik, küçük yuvarlak hücreler (küçük yuvarlak hücreli melanomlar) ya da sarkomatöz morfolojide fasiküller oluşturan iğsi hücreler de karşımıza çıkabilir (7). Sunulan iki olguda (olgu 1 ve 2) iğsi hücreli komponent baskındı. İğsi hücreli komponentin baskın olduğu olgular endoskopik biyopsilerde mezenkimal tümörlerle karışabilmektedir. Üçüncü olguda ise tümör, küçük yuvarlak hücrelerden oluşmaktaydı. Bu özellikteki olgularda ayırıcı tanıda lenfoma ve indifferansiye karsinomların göz önüne alınması gerektiği vurgulanmaktadır (10).

Olgulardan ikisinde (olgu 1 ve 3) makroskopik ve mikroskopik pigment saptanmadı. Anorektal malign melanomların %25-30'u amelanotik karakterde olup, bu durum ayırıcı tanıda güçlükler yol açmaktadır (7,9).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri S100 protein, HMB45 ve Melan-A (MART-1) ile immünreaktivite gösterirler. S-100 protein malign melanomun tanısında önemli bir immünohistokimyasal belirleyici olmakla birlikte, spesifik olmamasının yanı sıra, ender olarak da S-100 protein negatif melanomların varlığı göz önüne alınmalıdır. S-100 protein malign melanomun indifferansiye karsinom ile ayırımında yardımcı olmakla birlikte iğsi hücreli melanomların mezenkimal tümörlerden ayırımında problem oluşturabilir. HMB45 ise, S-100 proteinden daha az sensitif ama spesifik bir belirleyicidir. İğsi hücreli melanomlarda sensitivitesi daha da azalmaktadır. Melan-A yeni tanımlanan ve tercih

edilen bir belirleyici olup, epitelioid melanomlarda duyarlı iken iğsi hücreli tiplerde duyarlılık azalmaktadır (14). Küçük yuvarlak hücreli melanomlar S100 protein ile HMB45'den daha fazla immünreaktivite gösterirler (7). Bu bilginin aksine, üçüncü olguda küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör tespit etmemize rağmen, S100 protein ile az sayıda hücrede zayıf pozitif immünreaktivite saptadık. Bu nedenle anorektal bölgede endoskopik biyopside malign melanomdan şüphelenilen olgularda, Melan-A, HMB45 ve S100 proteinini de içeren geniş bir immünohistokimyasal panel yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Metastatik malign melanomlar poliklonal antikorlar kullanıldığında CEA pozitifliği sergileyebilirler, bu immünreaktivite monoklonal antikor kullanıldığında görülmez (7).

Anorektal malign melanomların prognozları primer deri yerleşimli tümörlere göre daha kötüdür. Bunun sebepleri arasında tümörün tanısında ileri evrede olması, rektumun vaskülarizasyonunun zengin olması, ülseratif formun sık görülmesi ve tümörün yüksek biyolojik agresivitesi sayılabilir (3,6,9,15). Anorektal malign melanomlarda lenfositik yanıtın olmayışı immün yanıtın yetersizliğine ve prognozun kötü olmasına yol açabilir (9). Çalışmadaki üç olguda farklı yoğunlukta lenfositik yanıt söz konusuydu. Tümörün radyoterapiye cevap vermemesi, kemoterapinin ve immünoterapinin rolünün belirsiz olması nedeniyle, cerrahi rezeksiyon vakalarının büyük çoğunluğunda öncelikle seçilecek tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Uzun süre yaşayan hastaların hepsi 2 mm'den daha az derinlikte lezyona sahiptir (15). Ortalama sağ kalım süresi 25 ay, 5 yıllık sağ kalım oranı %6'dır (3,5,8). Operasyon tipinden ziyade evre ve erken tanı, yaşam süresini belirlemede önemlidir (3).

Sonuç olarak, anorektal bölge malign melanomları özellikle endoskopik biyopsilerde in-

diferansiye karsinom, mezenkimal tümörler ve lenfoid malignitelerle karışabilmektedir. Malign melanomun bu bölgede görülebileceği göz önüne alınarak ayrıntılı immünohistokimyasal panel uygulanmalı ve çevre mukozada olabilecek öncü melanositik proliferasyonlar araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mason JK, Helwig EB. Ano-rectal melanoma. *Cancer* 1966;19:39-50.
2. Ceccopieri B, Marcomin AR, Vitagliano F, Fragapane P. Primary anorectal malignant melanoma: report of two cases. *Tumori* 2000;86:356-358.
3. Wanebo HJ, Woodruff JM, Quan SH. Anorectal melanoma. *Cancer* 1981;47:1891-1900.
4. Bolivar JC, Harris JW, Branch W, Sherman TS. Melanoma of the anorectal region. *Surg Gynecol and Obstet* 1982;154:337-341.
5. Pantalone D, Taruffi F, Paolucci R, Liguori P, Rastrelli M, Andreoli F. Malignant melanoma of the rectum. *Eur J Surg* 2000;166:583-584.
6. Hazzan D, Reissman P, Halak M, Resnick MB, Lotem M, Shiloni E. Primary rectal malignant melanoma: report of two cases. *Tech Coloproctol* 2001;5:51-54.
7. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmerman GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Textbook* 2th ed., Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers, 1999. 1120-1125.
8. Ojima Y, Nakatsuka H, Haneji H, Kurihara T, Sadamoto S, Ohmoto T, et al. Primary anorectal malignant melanoma: report of a case. *Surg Today* 1999;29:170-173.
9. Antoniuk PM, Tjandra JJ, Webb BW, Petras RE, Milson JW, Fazio VW. Anorectal malignant melanoma has a poor prognosis. *Int J Colorect Dis* 1993;8:81-86.
10. Werdin C, Limas C, Knodell RG. Primary malignant melanoma of the rectum. *Cancer* 1988;61:1364-1370.
11. Nicholson AG, Cox PM, Marks CG, Cook MG. Primary malignant melanoma of the rectum. *Histopathol* 1993;22:261-264.
12. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995;38(2):146-151.
13. Chiu YS, Unni KK, Beart RW Jr. Malignant melanoma of the anorectum. *Dis Colon Rectum* 1980;23(2):122-124.
14. Banerjee SS, Haris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathol* 2000;36:387-402.
15. Delikaris P, Koutmeridis D, Tsonis G, Asimaki A, Moratidou D. Synchronous anorectal malignant melanoma and rectal adenocarcinoma, report of a case. *Dis Colon and Rectum* 1997;40:105-110.