

Primer Anorektal Malign Melanom: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Primary Anorectal malignant melanoma: Five years of experience at a single center

Murat Çakır, Tevfik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Metin Belviranlı

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Yazışma adresi: Murat ÇAKIR, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, S Blok 2. Kat Akyokuş/ Meram/ KONYA Tel: 0332 2236395

E-mail: drmuratacakir@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.11.2012

Kabul tarihi / Accepted: 13.02.2013

Özet

Amaç: Gastrointestinal sistemde Malign Melanom beklenmedik bir durumdur fakat nadir değildir. Primer Malign melanom anorektol bölgede nadir görülür. Uzun dönem yaşam beklentisi nadirdir. Çoğu hasta tedavi edilemeyen sistemik hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Bu çalışmada Malign Melanomla ilgili klinik deneyimlerimizi aktararak, tanı ve tedavisi ile ilgili güncel literatür bilgilerini paylaşmayı amaçladık.

Materyal ve metot: 2006-2011 tarihleri arasında cerrahi girişimde bulunulan ve patolojik tanısı Malign Melanom olan 10 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, klin görünüm, metastaz varlığı, immünohistokimyasal özelliği, takip süreleri ve uygulanan cerrahi girişimin açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 4'ü kadın, 6'si erkek olup yaş ortalaması 67,7 (50-83)' idi. Beş hastada cerrahi tedavi ile kür sağlandı. Dört hasta inoperable olarak tespit edildi. Tüm vakalarda S-100 pozitif. Hastalar ortalama 15 (5-24) ay takip edildi.

Sonuçlar: Primer anorektal malign melanom, anorektal tümörlerin ayırıcı tanısında nadir bir nedendir. Tercih edilen tedavi seçeneği cerrahidir. Palyatif amaçlı kemoterapi ve immünoterapi kullanılır. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, bu tümörün prognozu halen kötüdür.

Anahtar kelimeler: Habis melanom, tümörler, rektal, anal kanal, tedavi

Abstract

Background: Malignant melanoma in the gastrointestinal tract is uncommon but not rare. Primary malignant melanoma is a rare entity in the anorectum. Long-term survival is rare, as most patients die of disseminated systemic disease regardless of treatment. In this study we are aiming to share the most up to date knowledge about diagnosis and treatment of these tumors by transferring our clinical experience about malignant melanoma.

Methods: The 10 patients who was operated and pathologic examination were reported as malignant

melanoma between 2006–2011 years have been viewed retrospectively. Patients' age, sex, clinical, presence of metastasis, survival and immunohistopathologic features and treatment methods were evaluated.

Results: Four of patients were women and 6 of them were men whose age averages were 67,7 (50-83). With a surgical intervention 5 of them had been cured. 4 cases accepted as an inoperable. S-100 was positive in our all cases. Patients had been observed for 15 (5-24) months.

Conclusions: Primary anorectal malignant melanoma is a rare cause in the differential diagnosis of anorectal tumors. Surgery remains the therapy of choice. Chemotherapy and immunotherapy are principally used in a palliative setting. Despite advances in therapy, the prognosis of this tumor entity remains unfavorable.

Key Words: Malignant melanoma, neoplasms, rectal, anal canal, treatment

Giriş

Gastrointestinal sistemin primer malign melanomu (MM) nadir görülen bir hastalıktır. Malign melanom deri ve gözden sonra en sık anorektal bölgeyi tutmaktadır (1). Agresif seyir gösteren bir tümördür. MM anorektal bölge malignitelerinin %1-8'ini oluşturmaktadır. Vücutta görülen MM'ların % 0,7'si anorektal bölgede görülmektedir (2). Her iki cinste eşit görülen bir tümördür. Anorektal bölgenin diğer tümörlerinden farklı olmaksızın hematokezya, anal kitle, dışkılama alışkanlığında değişiklik gibi semptomlara neden olur (3). Genellikle hayatın 5. ve 6. dekatlarında ortaya çıkmaktadır. MM'un anal bölge ve rektumdaki epitel yapıları arasında yer alan melanositik hücrelerin proliferasyonu sonucu geliştiği tahmin edilmektedir. Anorektal bölgenin nadir tümörlerinden olan MM tanısıyla tedavi ettiğimiz olgular hakkında deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Materyal Metot

Bu çalışma 2006-2011 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde anorektal MM tanısı almış ve tedavi edilen 10 primer olgunun retrospektif olarak analiz edilmesini

işlemektedir. Hastalar yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi girişim, rezektabilite, metastaz varlığı, immunohistopatolojik incelenmesi ve survi açısından değerlendirildi. Hastaların tümünde tanı fizik muayene ve bu esnada alınan spesmenin histopatolojik tetkiki ile konuldu, kesin tanı için bazı özel histokimyasal yöntemlerden faydalanıldı.

Bulgular

Hastaların 6'sı (%60) erkek 4'ü (%40) kadındı. Ortalama yaş 67,7 (50-83) idi. Hastaların başvuru esnasında 6'sında (%60) rektoraji ve 4'ünde (%40) ileus mevcuttu. Hastalarda ilk yakınma ile tanı konulması arasında geçen süre ortalama 5,8 (4-8) ay idi. MM tanısı konduğunda 4 (%40) hastada karaciğer ve akciğer metastazları, birinde (%10) inguinal lenfadenopati tespit edilirken 5'inde (%50) metastaz yoktu. Küratif cerrahi uygulanan hastalardan 3'üne (%30) Low Anterior Rezeksiyon (LAR); 2'sine (%20) Abdomino perineal rezeksiyon (APR) yapıldı. Bir hastaya palyatif amaçlı kanamayı durdurmak için transanal eksizyon uygulandı. Bir (%10) hastanın tanısı hemoroidektomi materyalinden konurken 9 (%90) hastanın tanısı biyopsi ile kondu. Kemoterapi ve immunoterapi, uygun olan 6 (%60) hastaya uygulandı. Bunlardan 1'ine (%10) neoadjuvan kemoterapi başlandı. Dört

(%40) hastanın ileri yaş ve genel durum düşüklüğü nedeni ile kemoterapi ve immunoterapi verilemedi. Ortalama takip süreleri 15 (5-24) aydı. Takip esnasında hastaların 1'inde 2. ayda, 1'inde 5. ayda ve 1'inde de 20. ayda karaciğer ve akciğer metastazı tespit edildi. Üç hasta hastaliksız olarak takip edilmektedir. Beş hasta (%50) takip esnasında kaybedildi. Histopatolojik makroskopik incelemede ortalama tümör çapı 4.4 cm (2-8 cm) olarak saptandı. Hastaların tümünde tümör anal verge'den 1-5 cm proksimalde saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede S-100 proteini tüm hastalarda (%100), vimentin 8'inde (%80), HMB-45 ise 5'inde (%50) pozitif olarak bulunmuştur. Hastalara ait tüm veriler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Anorektal MM'lar oldukça nadir görülen tümörlerdir. Gastrointestinal sistem içerisinde MM ensık anorektal bölgede görülür. Literatürde bildirilen olgu sayısı 600'den azdır (4). Anorektal bölge pektinat çizgideki geçiş zonu ve distal rektumuda içine alan farklı epitelyal doku içeren bir bölgedir. MM primeri bu bölgede bulunan melanositlerden köken alan agresif seyirli bir tümördür (5). Brady ve ark. larının yayınladıkları 85 olguluk en geniş seride anorektal MM olgularının 7'sinin (%8) rektal, 78'inin (%92) ise anal kanal veya sınırda yerleştiği bildirilmiştir (6). Mason ve ark. primer rektal MM tanısı için tümörün anal orifisten en az 4 cm proksimalde yerleşmesinin gerekli olduğunu ifade etmiştir (7). Anorektal MM'lar her yaşta görülse de genellikle ileri yaş grubunda (5 ve 6 dekattan sonra) ve kadınlarda daha sık (%54-76) görüldüğü bildirilmiştir (8, 9). Literatürle uyumlu olarak kendi serimizde de ileri yaş grubunda sık

görölmüştür. Olguların yaş ortalaması 67,7 idi. Ancak literatürün aksine kadınlar daha az görölmüştür.

MM'lar tipik olarak kendini rektal kanama ve kitle ile belli eder. Anorektal bölgedeki MM'lar makroskobik olarak polipozis veya ülsere lezyonlar şeklinde olabilir (8). Tümörün hızlı seyri nedeniyle şiddeti değişen ağrı ortaya çıkar, ağrı diğer rektal kanserlere nazaran daha erken görülür. Hızlı büyüyen tümöre bağlı rektal prolapsusa neden olabilir. Anorektal MM genellikle lümenin uzunlamasına büyüdüğü için barsak tıkanıklığı yapmazlar (9). Bazı olgularda palpafl inguinal lenf bezi, diğer bölgesel lenf metastazı ya da uzak organ metastazı ile başvururlar. Tanı çoğu kez geç konulur ve en sık hemoroid hastalık sanılarak geç tanı olmasıdır (8, 9). Hastaların yaklaşık olarak %40-70'inde ilk tanı anında uzak ya da bölgesel lenf nodlarına metastaz bulunur.⁹ Bölgenin lenf akımının yoğunluğu ve karmaşıklığı nedeniyle inguinal ve mezenterik lenf bezlerine de olabilir. Mezenterik lenf nodlarına yayılım inguinal alana nazaran daha siktir, en sık uzak metastaz akciğerler, karaciğer, kemik ve beyine olur. Hastalarımızın 6'sı (%60) rektoraji, 4'ü (%40) ileus şikâyeti nedeniyle kliniğimize başvurdu. Olgularımızda ağrı ön planda değildi. Serimizde sık görülen şikâyetlerin biride ileusa neden olmasıdır. İleus oluşan 3 hastanın lezyonu polipoid şeklindeydi. Kanamalı olan hastaların 5'inde ülsere; 2'sinde polipoid şeklinde tümöral lezyon izlendi. Bir olguda yanlışlıkla hemoroid tanısı konup hemoroidektomi yapılmış ve histopatolojik inceleme ile MM tanı konmuştur. Hastalarımızın 4'inde (%40) daha ilk tanıda uzak organ metastazı vardı. Bir olgu da çevresel lenf nodu metastazı

vardı. Olgularımızda dikkati çeken bir diğer özelliği de hastaların yakınmaları başlamasından uzun bir süre sonra başvurmaları ve tümör çapının büyük olmasıdır.

Anorektal malign melanomların prognozları aynı bölgede yerleşen diğer kanserlere göre belirgin ölçüde daha kötü seyreder. Agresif seyirli bir tümör olan MM'un 5 yıllık survisi yaklaşık %5'dir. Hastaların çoğu ilk 2 yıl içinde kaybedilirler (10-12). Uzun dönem survi MM olgularında nadirdir. Thibault ve ark. tarafından bildirilen 50 olguluk seride ilk tanıda uzak metastaz oranı %26 olarak verilmiş, bu hastalar ilk 12 ay içinde ölmüşlerdir (ortalama 6.3 ay) (13). Bu seride tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık yaşam %22 hastaliksız sağ kalım ise %16 olarak bildirilmiştir. Aytaç ve ark. 14 olguluk serilerinde, ilk tanı anında 11 olguda bölgesel lenf bezi metastazı, olguların tümünde ise uzak metastaz saptamışlar ve ortalama yaşam süresini 8,7 ay (en uzun 29 ay) olarak bildirmişlerdir (14). Prognozu belirleyen faktörler; tümör invazyonunun derinliği ve tanı sırasında bölgesel lenf bezi ve uzak metastazların varlığıdır. Prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biri de tanı anında saptanan metastaz varlığıdır (1). Olgularımıza tanı koyduğumuzda 4'ünde (%40) organ metastazı; 1'inde (%10) inguinal bölgede lenf nodu metastazı vardı. Pek çok hasta hastalığının metastazları nedeni ile kaybedilmektedir. Olgularımızda 5 yıllık yaşam oranına ulaşan hasta şu anda yoktur. Ancak hastaliksız takip ettiğimiz 24 ayı dolduran olgularımız mevcut.

Hastalarda tanı anında genellikle organ metastazı olduğu için radikal cerrahi şansını yitirirler (1). Küratif cerrahi hastanın tek tedavi seçeneğidir. Erken dönemde metastaz yapmadan yakalanan

hastalara geniş lokal eksizyon, low anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi ve immunoterapiden fayda gören hastalar bildirilmiştir (15). Günümüzde olgu sayısının az olması nedeniyle anorektal malign melanomların standartlaşmış bir tedavi algoritması yoktur (16). Adjuvan tedavilerin yetersizliği nedeniyle cerrahi girişimler küratif tedavi yöntemi olma özelliğini devam ettirmektedir. Bunun yanında optimum cerrahi metot konusundaki tartışmalar devam etmekte olup, literatürde bu konu hakkında henüz net bir fikir birliği de yoktur. APR'nin geniş lokal eksizyona nazaran yaşam süresini iyileştirdiğine dair pek çok yayın mevcuttur.^{6,12} Çalışmaların retrospektif olması ve gruplar arası tam bir karşılaştırma yapmanın güçlüğüne rağmen, literatürde bildirilen toplam 428 olguluk bir metaanalizde ise APR ile geniş eksizyon arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (8, 17). Yap ve ark. 17 olguluk serilerinde APR'yi sadece lokal eksizyonun mümkün olmadığı ya da tıkaçıcı, büyük tümörlerde yapılmasını tavsiye etmişlerdir (18). Ameliyat süresinin kısa olması, iyileşmenin hızlı olması, stoma gerekmemesi, barsak fonksiyonlarının fazla etkilenmemesi ve hastanede kalış süresinin kısa olması geniş lokal eksizyonun diğer üstün taraflarıdır. Buna karşılık bazı yazarlar ise geniş lokal eksizyon yapılan olgularda yüksek lokal nüks oranları bildirmişlerdir (8). Neticede büyük ve/veya duvarı çepeçevre tutan tümörlerin tedavisinde radikal cerrahi önerilmektedir.⁸ Beklendiği üzere anorektal melanomların cerrahi tedavisinde negatif sınırlarla sfinkter fonksiyonlarının korunması amaçlanır (19). Lenf bezi

metastazlarının varlığı prognozu belirleyen önemli parametrelerdendir. Lokal lenf nodu metastaz (inguinal bölge gibi) varlığında lenf nodu eksizyonu önerilmektedir. Olgularımızın 3'üne LAR, 2'sine APR, 1'ine transanal eksizyon ve 3'üne biyopsi yaptık. Bir hastada başka merkezde kanamalı hemoroid pakeleri nedeniyle hemoroidektomi yapılmış. Piyesin histopatolojik incelemesinde cerrahi sınırların temiz olan MM rapor edildi. Aynı hastada inguinal bölgede yaygın Lenf nodu tutulumu olduğu için onkoloji kliniğine yönlendirildi ve kemoterapi başlandı. Hastalarımızın 5'ine küratif cerrahi uygulandı. Radikal cerrahiye uygun olan hastalarda LAR ve APR uygulamaktayız. Genel durumu kötü radikal

cerrahiye kaldıramayacak olgularımızda lokal eksizyon yapmaktayız. Böylece nüksün daha az olacağı kanısındayız.

Histopatolojik incelemede tümör hücrelerinin S-100 proteini, vimentin, HMB-45 ve melanin A ile immunoreaktivite göstergesi araştırılmaktadır (6). Olgularımızın tamamında S-100 proteini pozitif bulunmuştur. HMB-45 5'inde ve vimentin 8'inde pozitif.

Klinik olarak non-spesifik belirti veren hızlı ilerleyen bir hastalık olan MM anorektal hastalıklar içinde akla gelmelidir. Özellikle ileri yaş grubunda rektoraji şikâyeti olan hastaların tanısında MM'da düşünülmelidir.

Tablo 1: Olguların tüm verileri

İsim	Cinsiyet	Yaş	Şikâyet	Ameliyat	Tanı anı metastaz	Takipte metastaz	Metastaz çıkma süresi	Sürvey (ay)	KT	Ölüm (ay)	S 100	Vimentin	HMB 45
MC	E	78	rektoraji	Biyopsi	KC+AC Metastazı	-	-	18	-	18	+	+	+
AA	K	67	rektoraji	hemoroidektomi	İnguninal LAP	KC ve AC	2 ay	12	+	12	+	+	+
MU	E	70	ileus	APR	Yok	KC ve AC	5 ay	18	+	18	+	+	+
MD	E	62	rektoraji	LAR	Yok	Metastaz yok	-	15	+	-	+	+	+
AT	K	67	ileus	APR	Yok	Metastaz yok	-	20	+	-	+	+	+
İi	E	78	rektoraji	Biyopsi	KC+AC Metastazı	-	-	6	-	-	+	+	-
CK	K	68	rektoraji	Biyopsi	KC+AC Metastazı	-	-	5	-	5	+	+	-
SE	E	83	rektoraji	Transanal eksizyon	KC+AC Metastazı	-	-	10	-	10	+	+	-
AA	E	50	ileus	LAR	Yok	KC ve AC	20 ay	22	+	-	+	-	-
MM	K	54	ileus	LAR	Yok	Metastaz yok	-	24	+	-	+	-	-

KT: Kemoterapi, KC: karaciğer, AC: Akciğer, LAR: Low Anterior Rezeksiyon, APR: Abdomino perineal rezeksiyon

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Meguerditchian AN, Meterissian SH, Dunn KB. Anorectal melanoma: diagnosis and treatment. *Dis Colon Rectum* 2011;54(5):638-44.
- 2) Damodaran O, Morgan A, Mendelsohn G. Primary malignant melanoma in the anorectum: an uncommon cancer. *N Z Med J* 2008;121(1270):66-8.
- 3) Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S, et al. Anorectal melanoma-an incurable disease? *Dis Colon Rectum* 1997;40(6):661-8.
- 4) Li XB, Shi L, Zhang SM. Anorectal malignant melanoma: diagnosis and treatment of 42 cases. *Chin J Cancer Res* 2010; 22: 176-80.
- 5) Tavusbay C, Atahan K, Hacıyanlı M, et al. Primary Malignant Melanoma of the Rectum: Analysis of 6 Cases and Review of the Literature. *Kolon Rektum Hast Derg* 2011; 21: 109-15
- 6) Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995;38(2):146-51.
- 7) Mason JK, Helwig EB. Ano-rectal melanoma. *Cancer* 1966;19(1):39-50.
- 8) Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg* 2003;46(5):345-9.
- 9) Che X, Zhao DB, Wu YK, et al. Anorectal malignant melanomas: retrospective experience with surgical management. *World J Gastroenterol* 2011;17(4):534-9.
- 10) Nicholson AG, Cox PM, Marks CG, Cook MG. Primary malignant melanoma of the rectum. *Histopathology* 1993;22(3):261-4.
- 11) Atıçıl AE, Özer İ, Bastoncu EB, Akoğlu M. Surgical Treatment of Anorectal Melanoma. *Kolon Rektum Hast Derg* 2009;19:146-51
- 12) Choi BM, Kim HR, Yun HR, et al. Treatment outcomes of anorectal melanoma. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27(1):27-30.
- 13) Malik A, Hull T, Floruta C. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis* 2004;19(2):121-3.
- 14) Aytac B, Adim SB, Yerci O, et al. Anorectal malignant melanomas: experience of Uludag University. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26(12):658-62.
- 15) Belli F, Gallino GF, Vullo SL, et al. Melanoma of the anorectal region. The experience of the National Cancer Institute of Milano. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(7):757-62.
- 16) Belbaraka R, Elharroudi T, Ismaili N, et al. Management of anorectal melanoma: report of 17 cases and literature review. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(1):31-5.
- 17) Pessaux P, Pocard M, Elias D, et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *British Journal of Surgery* 2004;91(9):1183-7.
- 18) Yap LB, Neary P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma. *Melanoma Res* 2004;14(2):147-50.
- 19) Weyandt GH, Eggert AO, Houf M, et al. Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. *Br J Cancer* 2003;89(11):2019-22.