

# CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

## Genel Cerrahi

## Anorektal Malign Melanoma

*Prof.Dr.Ali Naki ULUSOY\**

Dergimizin daha önce çıkan sayılarında malign melanomaların özellikleri, tedavisi ve prognozu hakkında genel bilgileri içeren yazılar yayınlanmıştır. Bu yazımızda Moore tarafından 1857 yılında ilk kez tanımlanmasından bu yana İngilizce yazılı literatürde yaklaşık 600 olgu raporunun yayınlandığı (1-19) nadir görülen, fakat belirtileri çoğunlukla benign anorektal hastalıklarla benzerlik gösteren, ancak anorektal malign tümörler içinde en agresiv seyirli olarak kabul edilen anorektal malign melanomaların özellikleri, tedavisi ve prognozu hakkındaki görüşler özetlenmeye çalışılacaktır.

Deri ve gözden sonra sık görüldüğü yerlerden birisi anorektum olmakla beraber, tüm melanomaların %1'den daha azı bu bölgeden kaynaklanır ve anal kanalın malign tümörlerinin ancak %0.5-1 kadarını teşkil ederler (1-4,20-22).

25-93 yaş arasında rastlanıldığı bildirilmekle beraber, 50-80 yaşlar arası hastalığın en sık görüldüğü dönemdir. Her iki cinste de görülme sıklığı birbirine eşittir. Siyah ırkta fevkalade nadirdir. Yaş ile hastalığın seyri arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (2,4,11,23,24).

Hastalığın kendisine has bir belirlisi yoktur. Tümörün dış görünümündeki çeşitli varyasyonlar, hemen hemen yarısının apigmente oluşu, sıklıkla anorektal benign lezyonlarla birlikte bulunması, semptomlarının bu bölgenin benign hastalıklarından ve skuamöz karsinomasından farklı olmaması gibi nedenlerle klinikte erken ve doğru tanıyı güçleştirmektedir (5). Tanıda gecikme hastalığın tipik bir özelliğidir (3). Rektal kanama, ağrı, anal çıkışta kille,

tenezm, dışkılama alışkanlığında değişiklikler en sık görülen belirtileridir. Anal orifisten tümörün prolapsusu nadir değildir (1).

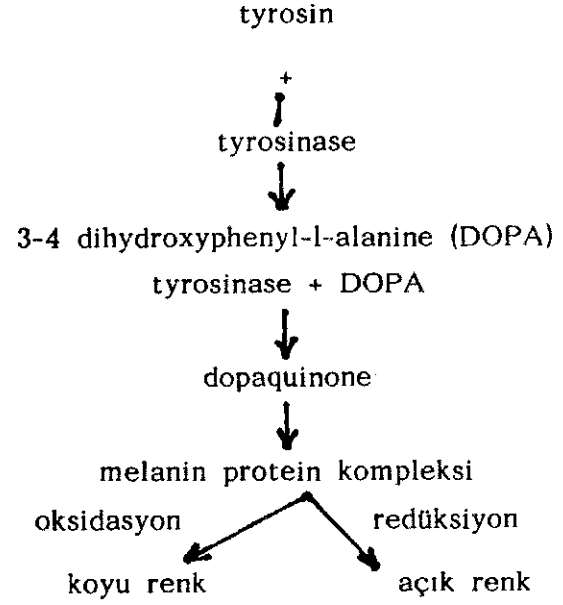
Anorektal melanomaların %90'ı anal kanaldan kaynaklanırlar ve rektuma doğru submukozal planda yayılmaya eğilim gösterirler, geri kalanları ise anüsten, nadiren de rektum ve rektosigmoidden kaynaklanırlar (9,10,23,25-27). Anal kanal lümenine veya anal orifisten dışarıya doğru prolabe olan mavi-siyah renkte tromboze hemoroidden veya rektal polipten ayrılmayan lezyonlar şeklinde oldukları gibi geniş tabanlı veya saplı, soliter, ülsere polipoid veya papillamatöz görünümlü ncoplastik yapıda da olabilirler. İlerlemiş olgularda masiv anal tümöre genellikle inguinal lenfadenopatiler de eşlik ederler (3,10,12,23,26). Tanı konulduğunda hastaların 1/2'sinde metastazlar da tespit edilmektedir (2). Semptomların süresiyle prognoz arasındaki ilişki zayıftır, okült yerleşimlerinden dolayı çoğunlukla lezyonlar ileri aşamalarında farkedilirler (3,24). Erken metastatik yayılma epidermoid karsinomada olduğu gibi inguinal, pelvik, perirektal yakın lenfatiklere olmaktadır. Uzak metastazlar ise en çok karaciğer, akciğer, uzun kemikler, pelvis, vertebra ve deride görülmektedir. Primcr tümör çok küçük boyutlardayken bile hızlı lenfatik ve hematojen yayılım gösterdiğinden pratikte inkürabil kabul edilmektedir.

Histogenez: Anorektal malign melanomanın anal nevüsten kaynaklanıp kaynaklanmadığı tartışmalı olmakla beraber, anal mukozadaki melanositik hücrelerden geliştikleri bilinmektedir. Hızla çoğalan melanoma hücrelerinin ve reaktif len-

\*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, SAMSUN

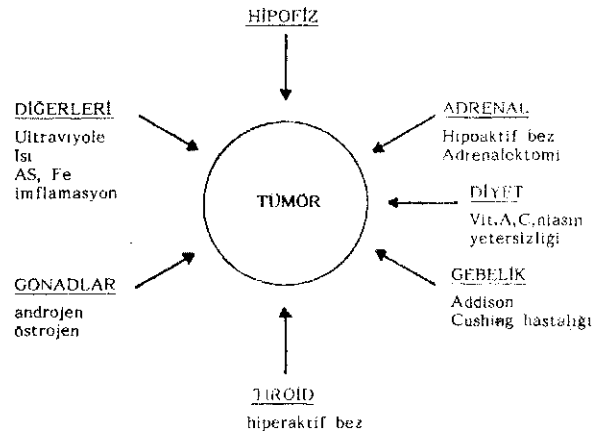
fositlerin lamina propriyaya ve proksimalde rektal submukozaya, sfinkter adalesine invazyonları tipiktir (12,23). Melanomanın nöroektodermal orijinli melanin yapan hücrelerin oluşturduğu, Mcisner pleksusu nöral hücrelerinin melanotik transformasyonu ile oluştuğu iddia edilmektedir (29). Tümörün histolojik yapısını genellikle belirgin eozinofilik, çok nükleuslu poligonol (epiteloid, novoid), nadiren de fusiform hücreler oluşturur. Çoğunda malign hücreler fibröz septalarla birbirinden ayrılan kümeler teşkil ederler. Bir kısım tümörlerde pleomorfizm çok belirgindir. Tümör hücresinde intrasitoplazmik melanin görülmesi tanısal değer taşır. Deri melanomalarında tanısal değer taşıyan "junctional" aktivite anorektal melanomada da nadir olmayarak görülmektedir (3,5,10).

Melanin matür melanosit veya immatür melanoblastlarca yapılır (Şekil 1). Bu hücrelerdeki melanin sentezi hipofiz, epidermis ve melanoblastik tümöral yapının kontrolü altındadır. Hipofiz intermediyet lobunun salgıladığı MSH (Melanosit Stimüle Edici Hormon) melanin sentezi için melanosit ve melanoblastları aktive eder. Öte yandan dokudaki sülfidril grupları melanin yapımını inhibe eder. Ultraviyole ışığı, ısı, arsenik, gümüş demir iyonları ve inflamasyon sülfidril gruplarını inaktive ederek melanin sentezini artırır (Şekil 2). Melanoma hücreleri ise 5,6-dhidroksiindol'ü okside ederek doğrudan melanin sentez edebilirler (23). Melanin siklusu Şekil 1'de özetlendiği üzere: Bir esansiyel aminoasit olan tirozin, tirozinaz enzimi ile katalize olarak 3-4 dehidroksifenil-l-alanin'e (DOPA) dönüşür, DOPA tirozinaz aracılığı ile DOPA-kinon'a dönüşür. DOPA-kinon polimerize olarak melanin-protein kompleksi oluşur. Bu kompleks oksitlenirse koyu renkli pigment, redükte olursa açık-kahve renkli pigment meydana gelir. Oksidasyon-redüksiyon derecesi melaninin değişik tonlardaki rengini tayin eder (23). Tirozinaz aktivitesi için ortamda bakır gereklidir. Bakırla kompetisyona giren maddeler doğal olarak tirozinazı inaktive ederler. Dokudaki sülfidril grupları bakırı bağlayıp tirozinazı inaktive ederek melanin sentezini önlerler. Ultraviyole ışını ise sülfidril gruplarını oksitleyerek inaktiv hale getirirler, böylece bakır, tirozinaz kompleksi ile tirozinden melanin sentezi uyarılmış olur. Bilindiği gibi MSH laboratuvarında sentez edilebilmektedir. Bu hormonun ACTH'ya benzer et-



### Melanin biyokimyası

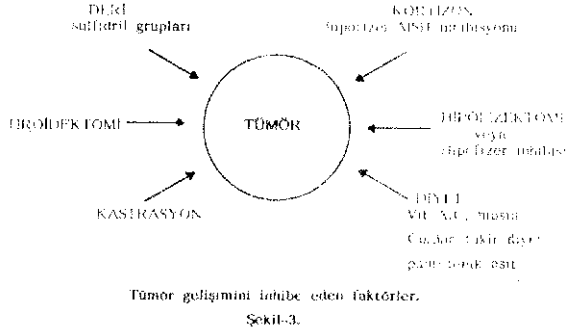
Şekil-1.



Tümör gelişimini artıran faktörler.

Şekil-2.

kisi olmadığı halde, ACTH'nın MSH'ya benzer etkisi vardır. MSH'nın melanosit ve melanoblastlar üzerindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. MSH yapımı hipofiz, adrenal, testis, över ve tiroid bezi tarafından kontrol edilmektedir. Stres, gebelik, Addison, Cushing hastalığı ve malign melanomada hipofizer uyarım ile buradan MSH salgılanmasının



arttığı bilinmektedir. Buna karşın dışardan verilen kortizon MSH yapımını azaltmaktadır. Androjenin, östrojenin, tiroksinin pigmentasyonu artırdığı, melanoma dokusunda da östrojen, progesteron, androjen, kortikosteroid reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca gonadal ve tiroid hormonlarının hipofizer MSH stimülasyonu yaptığı bilinmektedir. Niasin, A, C hipovitaminozunun sülfidril gruplarını okside ederek veya hipofizer MSH'yı artırarak pigmentasyonu artırdığı, melanomanın seyri hızlandırdığı gösterilmiştir (23,10) (Şekil 3).

### Tedavi ve Prognoz

Anal kanalda papiller dermiş bulunmadığından deri melanomalarında değerli olan Clark kalifikasyonu anorektal melanomalarda uygun bir değerlendirme kriteri olarak kullanılmamaktadır. Bunun yerine anorektal melanomaların değerlendirilmesinde Breslow'un (31) milimetrik olarak tümör kalınlığının ölçümüne dayanan derecelendirme metodu tavsiye edilmektedir (10,12,28). Buna göre: I. derece (level)'de tümör kalınlığı 0.75 mm ve daha ince, II. derece tümör kalınlığı 0.76-1.50 mm kadardır. III. derecede 1.51-2.25 mm kalınlıkta olup apidoz doku ve adeleye penetre olmuştur. IV. derecede ise tümör kalınlığı 3 mm'den daha fazladır. Araştırmalar hastalığın klinik seyri ile lezyonun invazyon kalınlığı arasında önemli korelasyonun olduğunu göstermektedir (32). Tedavi sonrası yaşam süresinde en önemli faktörün uygulanan tedavi şeklinden çok tümörün derecesinin olduğu genellikle kabul edilmektedir (14,27,33).

Melanoma radyorezistandır. Primer hastalığa cerrahi tedavi uygulanan olgularda bölgesel lenf nodülü metastazlarını önlemek için adjuvant olarak

ayrıca uzak metastazlı olgularda Palyatif olarak kemoterapi yapılabilir. Bu amaçla Dacarbazine (DTIC) ve DTIC'in içinde bulunduğu Vinca alkaloidleri, Nitrosourea gibi kombinasyonları ile cevap %35'e kadar çıkarılabilmişse de kemoterapinin hastalarda yaşam süresini anlamlı bir şekilde uzattığı gösterilememiştir.

Melanomalarda spontan remisyon diğer tümörlere oranla daha sık görülmektedir. Dissémine olan veya lenf nodülünde metastazı saptanan olguların %4'ünde primer lezyon bulunmamaktadır. Bu olgularda primer lezyonun iyileştiği kabul edilmektedir. Tümöre ilişkin antijenler (TİA) son yirmi yıl içinde lenfoma, lösemi, sarkoma yanında melanomalarda da gösterilmiştir. TİA'lar antijen olduklarına göre organizmadaki hümmoral ve hüresel immün sistemi uyarması gerekmektedir. Gerçekten de yapılan çalışmalar bu antijenlerin böyle bir özelliğinin olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar tümör atılımının daha çok hüresel immüniteyle ilgili olduğunu, hümmoral immünitenin aktivasyonunun tümörün gelişmesi lehine olduğu sonucuna varılmıştır. Bir kanser hüresinin antijenik yapısı ne kadar güçlüyse o kadar kuvvetli immünite meydana gelecek, kanserin yayılması o denli zayıf olacaktır. Hüresel immünitenin etkisi normal hücelere göre kanser hüceleri üzerinde etkilidir. Bu şekilde tümörün büyümesi önlenmektedir. Ayrıca immün yanıtın zayıf olduğu durumlarda tümörün hızlı büyüdüğü görülmüştür. Bu nedenle hüresel immüniteyi stimüle eden yöntemlerle alınan cevap tümörün geleceğini tayin etmekte, immün yanıt zayıf ise tümör büyümekte, kuvvetli ise önlenmektedir. Bu sonuçlar immün stimülasyonun tedavide etkin olabileceği kanısını doğurmuştur. İlk kez 1971 yılında BCG aşısı bu amaçla kullanılmıştır. Takip eden yıllarda geliştirilen ve "Biologic Response Modifier" adı altında toplanan çok sayıda ajanlarla deneysel ve sınırlı sayıda da klinik araştırmalar sürdürülmektedir. Bunlar içinde İnterlukin-2 (IL-2), Tümör Nekrozis Faktör (TNF), interferon (IFN), transfer faktör, monoklonal antikor, lezyon içine BCG, Lymphokine injeksiyonu önde gelen spesifik olmayan aktif ve pasif nitelikli BRM'leridir. Ayrıca melanoma spesifik aşısı geliştirilmiş, deneysel olarak etkin olduğu gösterilmişse de insanlarda henüz araştırma aşamasındadır (42,43). Bu bakımdan erken evrede tanı ve radikal cerrahi tedavi hastalığın kütatif tedavisinde tek şansa olmaya devam

etmektedir (1,5,15,23,34-35). Hastalığın içinde bulunduğu aşamaya göre lokal eksizyondan radikal abdominoperineal rezeksiyon, yüksek inferiyor mezenterik, hipogastrik damar ligasyonu, inguinal, abdünopelvik lenfadenektomiye kadar çeşitli cerrahi tedavi metotları uygulanmaktadır. Küratif cerrahi tedavide lokal geniş eksizyon mu, yoksa abdominoperineal rezeksiyonun mu en uygun yöntem olacağı halen tartışılmaktadır. Abdominoperineal rezeksiyon yapılan hastalarda lokal veya geniş eksizyon yapılanlara göre tedavi sonrası yaşam süresinin daha uzun, rekürens oranının daha düşük olduğu iddia edilmektedir (5). Bazı araştırmacılar abdominoperineal rezeksiyon ile birlikte inguinal ve pelvik lenfadenektomiye tavsiye etmekte, tedavi sonrası 5 yıl ve daha fazla yaşayan hastaların çoğunun bu grupta olduğunu bildirmektedirler (3,5,12,13,36). Bazı araştırmacılar ise konservalif ve radikal cerrahi sonuçları arasında önemli fark olmadığını iddia etmektedirler (2,15,37). İki grup arasında median yaşam süreleri bakımından önemli bir fark olmamakla beraber, uzun süreli yaşayan hastaların hemen hepsine radikal cerrahi tedavi yapılmış olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca lokal eksizyon sonrasında rekürens oranının da yüksek olduğu görülmektedir (34,38,40). Lokal eksizyon sonrası uzun yaşayanların çoğunun polip veya hemoroidek-

tomu sonrası incelemelerinde melanoma tanısı almış hastalar olduğu görülmektedir (11,23,39). Tümörün derecesinin prognozu tayin eden majör faktör olduğu, tedavi sonrası uzun yaşayan hastaların tamamına yakınının çok yüzeysel lezyonlu hastalar olduğu bildirilmiştir (5,27). Tümör penetrasyon derinliğinin 2 mm'nin üzerinde olduğu hastaların hiçbirinin 5 yıl yaşamadıkları Stearns (28), Quinn (19), Quan (3) tarafından bildirilmiştir. Wanebo (12) tümör derinliği 3 mm'den az olanlarda abdominoperineal rezeksiyonun küratif nitelik taşıyabileceğini, perirektal lenf bezi pozitif olanlarda pelvik lenfadenektomi, yüksek inferiyor mezenterik, hipogastrik damar ligasyonunun ilave edilmesinin gerekli olduğunu vurgulamış, 3 mm'den daha fazla tümörlerde ve inguinal lenf bezi tutulumu olanlarda ek olarak kemoterapi, immünoterapi ve lokal radyoterapinin iyi sonuçlar vereceğini bildirmiştir. Inguinal lenf bezi tutulumu negatif olanlarda inguinal lenfadenektomi tavsiye edilmemektedir. Bütün bunlara rağmen anorektal malign melanoma sinsi ve önceden tahmini çok güç bir klinik seyir gösteren prognozu fevkalade kötü bir tümördür. Birçok seride radikal tedavi sonrası 5 yıl yaşayan hastaların oranının %10'un çok altında olduğu görülmektedir (1,10,12,13,22,23,28,32,40,41, 43).

## KAYNAKLAR

1. Waugh DL: Anal and perianal malignancies. Surg. Clin. North Amer. 1986, 66:841-44.
2. Siegal BD, Cohen LT, Jacob: Surgical treatment of anorectal melanomas. Amer. J. Surg. 1983, 146:336-38.
3. Quan SHQ: Anal and para-anal tumors. Surg. Clin. North Am. 1978, 58:591-603.
4. Mason JK, Illewig LB: Anorectal melanoma. Cancer 1966, 19:39-50.
5. Bolivar JC, Harris JW, Branch W: Melanoma of the anorectal region. Surg. Gynecol. Obstet. 1982,154:337-41.
6. Klausner S, Rosin R, Merav A: The surgical treatment of malign melanoma. Harefuah 1978,95:49-51.
7. Ravan RW: Anorectal malignant melanoma, Proc. R. Soc. Med. 1948,41:469-74.
8. Das Gupta TK, Brasfield RD, Paglia MA: Primary melanomas in unusual sites. Surg. Gynecol. Obstet. 1969, 128:841-8.
9. Giler S, Kesler II, Kot I: Malignant melanoma of the rectum. Report of a case and review of the literature. Harefuah 1978,95:337,
10. Chiu YS, Unni KK, Bcart RW: Malignant melanoma of the anorectum. Dis. Colon Rectum. 1980, 23:1224.
11. Quan SHQ, White JE, Dcddish MR: Malignant melanoma of the anorectum. Dis. Colon. Rectum. 1959, 2:275-83.
12. Wanebo JJ, Woodruff JM, Quan SHQ: Anorectal melanoma. Cancer. 1981, 47:1891-7.
13. Pack GT, Oropeza RA: A comparative study of melanoma and epidermoid carcinoma of the anal canal: A review of 20 melanomas and 29 epidermoid carcinomas (1930 to 1965) Dis. Colon Rectum 1967, 10: 161.
14. Winawer SJ, Enker WE, Lightdale JJ: Malignant tumors of the colon and rectum. In: Bockus Gastroenterology, Berk, JE (ed) W.B. Saunders Co. Philadelphia 4 th. ed. 1985, 2568-69.
15. Ilusa A, Hoehcrstedt K: Anorectal malignant melanoma. A report of 14 cases. Acta. Chir. Scand. 1974, 140:68-72.
16. Pickard R, McBride CM: Anorectal melanoma. In: Neoplasm of the skin and Malignant melanoma: A collection of papers presented at the 20 th. Annual Clinical Conference on Cancer, 1975 at the University of Texas System Cancer Center Houston Texas. Year Book Publisher, 1976.

17. Quan SHQ, Deddish MR: Noncutaneous melanoma. CA. 1966, 16:111-14.
18. Morson BC, Volkstadt II: Malignant melanoma of the anal canal. J. Clin. Pathol. 1963, 16:126.
19. Quinn D, Sclah C: Malignant melanoma of the anus: Report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum. 1977, 20:267-9.
20. Weston SD, Marren M: Malignant melanoma of the rectum. J. Int. Coll. Surg. 1952, 17:403-16.
21. Allen AC, Spitz S: Malignant melanoma. A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953, 8:1-45.
22. Braastad EW, Dockerty MB, Ixon CF: Melanoepithelioma of the anus and rectum. Report of a cases and review of the literature. Surgery 1949, 25:82-5.
23. Mikal S: Malignant melanoma of the anus and rectum. Amer. J. Surg 1962, 103:191-96.
24. Smith ES Jr.: Early detection and diagnosis of malignant melanoma pathology. Postgraduate Course 10. Am. College of Surgeons pp. 1977, 123-5.
25. Alexander RM, Cone LA: Malignant melanoma of the rectal ampulla Report of a case and review of the literature. Dis. Colon Rectum 1977, 20:53-5.
26. Goligher JC: Carcinoma of the anal canal and anus. In: Surgery of the Anus Rectum and Colon. Goligher JC (Ed.) Third ed. Bailliere Tindall, London, pp. 825-6, 1975.
27. Storer EII, Goldberg SM, Nivotvonga S: Neoplasm of the anus. In: Principles of Surgery. Schwartz SI, Shires, TG, Spencer, EC. Storer EII (eds) Mc. Graw-Hill Book Co. New York 184, 1236-37.
28. Stearns MW, Urmacher C, Sternberg S: Cancer of the anal canal. Curr. Probl. Cancer. 4:1-44, 1980.
29. Chandler AB, Jones GE: Malignant melanoma of the gastro-intestinal tract. Am. Surg. 1951,17:719-21.
30. Briele IIA, Das Gupta TK: Natural history of malignant melanoma. World. S. Surg 1979, 3:255-70.
31. Breslow A: Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg. 1970, 172:902.
32. Shackelford RT: Anorectal Neoplasm. In: Surgery of the Alimentary Tract. Shackelford RT, Zuidema GD (eds.) Second Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1982, 3:533-35.
33. Wolf BG, Dozois RR, Behrs Oil: Anal cancer: Squamous and melanoma In: Current Surgical Therapy 1984-1985, Cameron, J.L. (cd.).
34. Abaas JS, Karakousis CP, Holyoke DE: Anorectal melanoma: Clinical features recurrence and patient survival. It. Surg. 1980, 65:423-6.
35. Pack GT, Martins EG: Treatment of anorectal malignant melanoma. Dis. Colon Rectum 1960,3:15-24.
36. Berkley JI: Melanoma of the anal canal: Report of a case of five year survival after abdominoperineal resection. Dis. Colon Rectum 1960, 3:159-61.
37. Granick M, Ixich JJ: Primary malignant melanoma of the rectum Rationale for conservative surgical management. J. Surg. Oncol. 1978, 10:529-31.
38. Behars OIL Wilson SM: Carcinoma of the anus. Ann. Surg. 1976, 84:422.
39. Grodsky L: Unsuspected anal cancer discovered after minor anorectal surgery. Dis. Colon rectum 1967,10:471-77.
40. Iluguier M, Luboinski J: Les melanomas malins ano rectaux. Arch. Er. Mai. App. Dig. 1973, 62:579.
41. Boey J, Choi TK, Wong S: The surgical management of anorectal malignant melanoma. Aust. NZ. J. Surg. 1981, 15:132-38.
42. Ishihara K, Ilayasaka K, Yamazaki N: Current status of melanoma treatment with Interfejon, Cytokines and other Biologic response Modifiers. J.Invest. Dermatol. 1989, 92:326-28.
43. Wagner RE, Ix>witz BB, Casciato DA: Malignant melanoma in Manual of Clinical Oncology. Casciato DA, Lowitz BB (Ed.) Second Ed. Little, Brown and Co. Boston, pp. 253-59, 1988.