

Görme Yakınması Olmaksızın, Asit ve Karaciğerde Kitle ile Seyreden Uveal Malign Melanom Vakası; Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A CASE OF UVEAL MALIGN MELANOMA ASSOCIATED WITH HEPATIC MASS AND ASCITES NOT COMPLAINING OF VISUAL PROBLEM; CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

İlyas TUNCER*, Cumhuri DÜLGER*, Mustafa KÖSEM**, Ömer ETLİK***, Şaban ŞİMŞEK****, M.Kürşat TÜRKDOĞAN*****

- * Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Yrd.Doç.Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji BD,
*** Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,
**** Doç.Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
***** Doç.Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, VAN

Özet

Giriş: Karaciğer lokalizasyonu, kanlanması ve anatomik yapısı nedeniyle malign tümörlerin en sık metastaz yaptıkları organdır. Klinikte primer tümörün semptomları, metastatik semptomlardan daha ön planda görülmektedir. Nadiren de asemptomatik primer tümörlerde metastaza ait semptomlar kliniğe ilk başvuru nedeni olmaktadır.

Olgu: Halsizlik, kilo kaybı ve karında şişlik nedeniyle müracaat eden erkek hastada asit ve karaciğerde kitle tespit edildi. Kitlenin histopatolojik incelemesi malin melanom metastazı ile uyumlu bulundu. Görme yakınması olmasına rağmen metastazın uveal melanomdan kaynaklandığı saptanan hasta, tek kür kemoterapi sonrası kaybedildi.

Sonuç: Uveal malin melanomlar erişkin yaş grubunda en sık saptanan intraoküler malinitelerdir. Bazen görme şikayeti olmaksızın ekstraoküler metastaz bulguları ile müracaat edebilirler. En sık metastaz yaptıkları organ karaciğer olması nedeniyle, metastatik karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında uveal malign melanomlar dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğerde kitle, Asit, Uveal malign melanom

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:205-208

Summary

Introduction: Liver is the organ which is most common target of metastasis by malignant tumors because of its localization, circulation and anatomical structure. Generally symptoms of primary tumor are more prominent than these of metastasis. Rarely primary tumors are asymptomatic and patients are presented only with the symptoms of metastasis.

Case: The patient presented with weight loss, fatigue and abdominal distention and the examinations revealed ascites and a liver mass. Histopathological examination disclosed malignant melanoma metastasis. The primary site of origin was detected to be an uveal melanoma which was completely asymptomatic without any visual impairment. The patient died after the first cure of chemotherapy.

Result: Uveal malignant melanomas are the most frequent intraocular neoplasms of adults. Some may present with extraocular metastasis without visual symptoms. The most common site of metastasis is liver therefore differential diagnosis of metastatic liver lesions must include uveal melanomas.

Key Words: Hepatic mass, Ascites, Uveal malign melanom

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:205-208

Karaciğer lokalizasyonu, kanlanması ve anatomik yapısı nedeniyle malign tümörlerin en sık metastaz yaptıkları organdır. Karaciğerin metastatik tümörleri, primer karaciğer tümörlerinden 20 kat daha fazla görülmektedir. Hepatik arter ve portal ven aracılığı ile kanlanan karaciğer; hem çift

kanlanması hem de malign hücrelerin parankime kolaylıkla geçişine izin veren sinuzoidler arasındaki fenestrasyonlar nedeniyle vücutta en fazla metastaza maruz kalan organdır (1,2). Tüm kanserlerin %40'ında karaciğer metastazı görülmektedir (2). Karaciğerin metastatik tümörleri çoğunlukla

multifokaldır. Nadiren soliter olabilirler. Akciğer, meme, pankreas, gastrointestinal ve biliyer sistem kanserleri, melanomlar ve nöroblastomlar karaciğere en sık metastaz yapan malign tümörlerdir. Klinikte, metastazın semptomlarından ziyade primer tümörün semptomları daha ön planda görülmektedir. Nadiren de asemptomatik primer tümörlerde metastaza ait semptomlar ilk başvuru nedeni olabilir (2).

Uveal sistemden (iris, silier cisim ve koroid) kaynağını alan melanomlar erişkinde en yaygın görülen primer göz kanserleridir. Sistemik metastazlar genellikle hematojen yolla olmaktadır ve karaciğer en sık tutulan organdır (3,4).

Bu makalede asit ve karaciğerde kitle nedeniyle tetkik edilen ve karaciğerin histopatolojik incelenmesi malign melanom ile uyumlu bulunan, görme yakınması olmamasına rağmen göz muayenesinde primer odağı saptanan bir uveal malign melanom olgusu, literatür bilgileri gözden geçirilerek sunuldu.

Olgu

S.E, 40 yaşında erkek hasta; halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve karında şişlik nedeniyle başvurdu. Yakınmaları 25 gün önce başlamış. Başlangıçta iştahsızlık ve halsizlik yakınması olan hastanın son bir haftadır karında şişlik yakınması başlamış. Geçen zaman içinde hastanın 9 kg kilo kaybı olmuş. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmayan olgunun fizik muayenesinde; hasta kaşektik görünümde olup, karaciğer midklaviküler hatta kot kenarını 15 cm geçiyordu. Karaciğer sert, yüzeyi engebeli ve kenarı küntleşmiş olarak palpe ediliyordu. Göbek çukurluğu silinmiş, göbek hizasında açıklığı yukarı bakan matite mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 12.6 g/dL, hematokrit: %37.8, Lökosit: 12.900/mm³ (%63 polimorf nüveli lökosit), trombosit: 320.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı; 39mm/h, ALT: 28 U/L, AST:62 U/L, ALP: 897 U/L, Glukoz: 87 mg/dL, LDH: 4250 U/L, Protrombin zamanı: 14.7 sn (kontrol:12 sn), Alfa-fetoprotein; 1.5 IU/mL idi. Diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Periferik yaymada; %63 nötrofil, %32 lenfosit, %4 monosit tespit edildi. Asit sıvısının incelenmesin-

de; lökosit: 2500 /mm³ (%27 lenfosit), serum-asit albumin farkı: 1.5 olarak bulundu. Asit sıvısının biyokimyasal incelemesinde; glukoz: 165 mg/dL, total protein: 3 g/dL, albumin: 1.5 g/dL, LDH: 1654 U/L, amilaz: 20 U/L, asit sıvıda CA-125 >500 U/L olarak tespit edildi. Asit sıvısının sitolojik incelemesinde malign hücreye rastlanmadı ve asit sıvısının kültüründe üreme tespit edilmedi. HBsAg ve Anti-HCV negatif bulundu. PA akciğer grafisi normal olarak yorumlanan hastanın batın ultrasonografisinde ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de; asit, hepatomegali ve karaciğerde multipl solid kitleler tespit edildi (Resim 1). Karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsisinde; karaciğer parankiminin tümör dokusu tarafından invaze edildiği, tümör dokusunun desmoplastik bağ dokusu stroması içersinde yerleşmiş, yer yer sinüzoidal mesafeyi infiltre etmiş, bol miktarda melanin üreten bir kısmı iğ şeklinde, bir kısmı epiteloid karakterde tümör hücrelerinden oluştuğu görüldü (Resim 2). Primer odağa yönelik yapılan gövde, ekstremitte, baş ve boyun muayeneleri, endoskopik olarak yapılan anorektal ve üst gastrointestinal sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın görme yakınması olmamasına rağmen yapılan göz dibi incelenmesinde; arka kutupta, optik diskin 1.5 mm nasalinde, makuler bölgeyi tutmuş 1 cm boyutunda koroid melanom ile uyumlu soliter kitle-lezyon tesbit edildi (Resim 3). Metastatik uveal malign melanom olarak değerlendirilen ve dakarbazine (200 mg/ m²/gün) tedavisi başlanan

Resim 1. Batın MRI'da; asit, hepatomegali ve karaciğerde multipl solid kitleler

Resim 2. Bol miktarda melanin üreten tümör dokusu (sağda). Tümör tarafından invaze edilmiş karaciğer parankimi (solda) (H&E X 125)

Resim 3. Optik diskin 1,5 mm nasalinde, makuler bölgeyi tutmuş 1 cm boyutunda koroid melanom ile uyumlu soliter kitle-lezyon

hasta tedavinin 4. gününde ani gelişen solunum ve kardiyak arrestle kaybedildi.

Tartışma

İntraoküler malign melanom erişkinde en yaygın görülen intraoküler malignite olup, primer göz malignitelerinin %70'ini oluşturmaktadır (5). Uvea ekstra-kütanöz melanomun en sık görüldüğü yerdir. Değişik göz içi yapılardan orijinini alabilir. Olguların %50'si metastazlar sonucu kaybedilmek-

tedir. Yıllık insidensi erişkin yaş grubu için 7/1.000.000 dır (6).

Uveal melanomların %80'ni posterior uveada, %20'si anterior uveadadır (7). Uveal melanom ilk teşhis edildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda metastatik hastalığın bulgusuna rastlanmaz. Ancak 5 yıl içinde olguların %20-35'inde metastazlar ortaya çıkmaktadır (5). Cilt melanomunun aksine uveal melanomda sistemik metastazlar genellikle hematojen yolla olmaktadır ve karaciğer en sık metastazın görüldüğü organdır (5,6). Karaciğer metastazı uveal melanomda en önemli ölüm nedenidir ve ölüm esnasında uveal melanomların %95'inde karaciğer metastazı mevcuttur (6,8). Orijini bilinmeyen hepatik metastazlarda, uveal malign melanom ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır (9). İleri yaş (>60 yaş) ve çapı >10mm olan lezyonlarda sistemik metastaz sıklığı oldukça yaygındır (10). Büyüklüğü 7 mm'den küçük olan lezyonlardan metastaz veya metastaza bağlı ölüm oranı oldukça düşüktür (11).

İntraoküler melanomun prognozu ile hücre tipi arasında korelasyon vardır. İğ şeklinde hücreler ihtiva eden tümörlerde prognoz, ihtiva etmeyenlere göre daha iyidir (5,11). Posterior uveal sistemden orijinini alan melanomlar sitolojik olarak daha malindirler, geç saptanırlar ve sık metastaz yaparlar. Yayılım ya lokal genişleme ya da kan yoluyla olmaktadır (9). Ekstraskleral yayılım ekseriyetle kötü prognoz göstergesidir. Metastaz durumunda bir yıllık yaşam ortalama %13'dür (8).

Koroid ve silier cisimden orjinini alan melanomlar, pupil dilatasyonu yapılarak klinik muayene ile kolaylıkla teşhis edilebilirler. Fundus fotoğrafı küçük melanomları teşhis etmede ve tümör büyüme hızını belirlemede yararlıdır (13).

Erken evrede mevcut cerrahi yöntemler ile küçük ve lokalize göz içi melanomlarda tedavi şansı yüksektir. Opere edilen olguların çoğunluğunda görme olayı mümkün olmaktadır (3,4). Metastatik olgularda cerrahi ve sistemik kemoterapinin yararı sınırlıdır (5). Metastatik olgularda ortalama yaşam süresi; tedavi almayan olgularda 2 ay, tedavi alan olgularda 5.5 aydır (8). Metastaz saptanan olgularda sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır. Dakarbazin

bu amaçla kullanılan ilaçlardan biridir. Dakarbazine cevap lenf nodu ve deri metastazlarında %20 iken, visseral ve kas metastazlarında bu oran %5'in altındadır (14). Son zamanlarda, bir nitrosourea derivesi olan fotemustin'nin intra arteriyel uygulaması, karaciğer metastazı olan olgularda %40'luk bir cevap oranı sağlamıştır (5,15). İlave olarak, interferon alfa ve kemoterapi rejimi ile birlikte kemoimmünoterapi yaşamın uzamasına katkıda bulunmaktadır. Özellikle interferonun ile intra-arterial fotemustine kombinasyonu uveal melanomun tedavisinde ümit verici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir (5). Küratif karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda kemoterapi ile birlikte yaşam 22 aya kadar uzamaktadır (16). Karaciğerdeki lezyonu besleyen damarın embolizasyonu veya hepatic arter içine lokal intra-arterial kemoterapi gibi yeni tedavi seçenekleri prognoz üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır (15). Olgumuza dakarbazine monoterapisi başlandı. Ancak hasta tedavinin 4. günü kaybedildi.

Sonuç olarak, uveal malign melanomlar erişkin yaş grubunda en sık saptanan intraoküler malignitelerdir. Bir kısmı görme şikayeti olmaksızın ekstraoküler metastaz bulguları ile muracaat edebilirler. En sık metastaz yaptıkları organ karaciğer olması nedeniyle, metastatik karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında uveal malign melanomlar dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kew CM. Hepatic tumors and cysts. In: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1577-602.
2. Goodman ZD. Nonparanchymal and metastatic malignant tumors of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:2488-500.
3. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, Hawkins BS, Diener-West M, McLaughlin JA. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1000-4.
4. Günalp İ, Batoğlu F. Posterior uvea malign melanomları. *Oftalmoloji* 1995; 1:47-54.
5. Pyrhonen S. The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:27-30.
6. Ma D, Gerard RD, Li XY, Alizadeh H, Niederkorn JY. Inhibition of metastasis of intraocular melanomas by adenovirus-mediated gene transfer of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in an athymic mouse model. *Blood* 1997; 90:2738-46.
7. Yiğitsubay U, Pazarlı H, Oğuz V. Benign ve malign koroid melanomlarında görme alanı. *Oftalmoloji* 1993; 3: 188-90.
8. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991; 98:383-9.
9. Bomanji J, Hungerford JL, Granowska M, Britton KE. Radioimmunosintigraphy of ocular melanoma with 99mTc labelled cutaneous melanoma antibody fragments. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:651-8.
10. Sato T, Babazono A, Shields JA, Shields CL, De Potter P, Mastrangelo MJ. Time to systemic metastases in patients with posterior uveal melanoma. *Cancer Invest* 1997; 15: 98-105.
11. Barr CC, Sipperley JO, Nicholson DH. Small melanomas of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1580-2.
12. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60: 161-82.
13. Fine SL, Straatsma BR, Earle JD, Hawkins BS, McLaughlin JA. Failure of preenucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality. The Collaborative Ocular melanoma Study Steering Committee. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:440-2.
14. Wagner RF, Casciato AD. Skin cancers. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. *Manual of clinical oncology*, fourth edit. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, 2000: 336-48.
15. Jackel A, Bock M, Deichmann M, Waldmann V, Naher H. Therapy of metastatic malignant uveal melanoma. *Hautarzt* 2001; 52:98-103.
16. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:127-30.

Geliş Tarihi: 14.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.İlyas TUNCER
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, 65300 VAN
iltuncer@yahoo.com