

Malign Melanom Akciğer Parankimi ve Plevra Tutulumu: Farklı Klinik Gidişler Gösteren Dört Olgu

The Pulmonary Paranchimal and Pleural Involvement of Malignant Melanoma: Four Cases with Various Clinical Features

Dr. Hatice ALICI,^a
 Dr. Soner GÜRSOY,^a
 Dr. Ahmet ÜÇVET,^a
 Dr. Şeyda ÖRS KAYA,^a
 Dr. Ahmet Emin ERBAYCU,^a
 Dr. Sülün ERMETE^b

^aGöğüs Cerrahisi Kliniği,

^bTıbbi Patoloji Kliniği,

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ahmet Emin ERBAYCU

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
 drerbaycu@yahoo.com

ÖZET Malign melanomlar, deri ve mukozaların pigment hücrelerinden kaynaklanan melanositik tümörlerdir. Bazı hastalar ilk olarak metastazla başvurmaktadır. Metastaz riski, lezyon büyüdükçe artmakta ve pulmoner metastazlar sık görülmektedir. İki rezeksiyon ikisi tanılmal amaçlı olmak üzere cerrahi işlem uygulanan dört akciğer metastazlı malign melanom hastası sunuldu. Primer malign melanom teşhisi sonrasında, hastaların ikisinde iki yıl, birinde 4 yıl sonra akciğer metastazı teşhis edilmiş idi. Bir hastada ise eş zamanlı akciğer ve beyin metastazı hastalığın ilk klinik bulguları olarak ortaya çıkmış ve primer tümör yeri tespit edilememiş idi. Malign melanom multidisipliner yaklaşım gerektiren bir malignitedir. Metastaz gelişen hastalarda prognoz kötüdür. Metastazektomi yapılan hastalarda yaşam beklentisi daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Melanom; ölüm oranı; soliter pulmoner nodül

ABSTRACT Malignant melanomas are melanocytic tumors formed of pigment cells of skin and mucosa. Some patients are referred firstly with metastasis. The risk of metastasis increases with the larger lesions and pulmonary metastasis is frequently seen. Four cases of malignant melanoma with pulmonary metastasis, who had been performed surgical procedure, for resection in two, for diagnosis in two, were presented. After the diagnosis of primary malignant melanoma, pulmonary metastasis was diagnosed two years after the diagnosis in two cases and four years in one case. In one case, there were pulmonary and cranial metastasis concurrently as the initial clinical features of the disease and the localization of the primary tumor could not be found. Malignant melanoma is a malignity requiring multidisciplinary approach. The prognosis is bad in patients with metastasis. The expectation of survival is better in patients performed metastatectomy.

Key Words: Melanoma; mortality; solitary pulmonary nodule

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2010;11(1):26-30

Malign melanom, primer lezyonu tanımadaki güçlük yaşanabilen, hızlı klinik seyire sahip bir malignitedir. Metastaz riski, lezyon büyüdükçe artmakta ve pulmoner artere ulaşan tümör embolileri nedeniyle pulmoner metastazlar sık görülmektedir.^{1,2}

Malign melanomlar, tüm cilt kanserlerinin %4'ünü oluşturmalarına karşın, cilt kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumludurlar. Akciğer metastazlarında yaşam süresi malign melanomun diğer organ metastazlarına göre daha iyi bulunmuştur.^{1,2}

Bu yazıda kliniğimizde malign melanom metastazı nedeniyle metastazektomi uyguladığımız dört hasta, genel özellikleri, uygulanan cerrahi prosedürler ve takip sonuçları ile sunulmaktadır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Altmış iki yaşında kadın hastaya, iki yıl önce, sol servikal bölgedeki cilt lezyonuna eksizyonel biyopsi uygulanmış ve HMB-45 ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucu malign melanom olarak teşhis edilmiş idi (Tablo 1). Operasyon sahası genişletilerek tümör eksizyonu, radikal boyun diseksiyonu ve sol oksipital greft uygulanmasının ardından interferon α 2b tedavisine başlanmış idi. Operasyondan yaklaşık bir yıl sonra aynı bölgede nüks saptanması üzerine radikal boyun diseksiyonu uygulanmış idi. Takip sırasında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'de sağ akciğerde soliter nodül saptandı.

Fizik muayenede tüm sistem bakıları olağan idi. Rutin kan testleri ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda idi.

Toraks BT'de sağ üst lob anterior segmentte, altı ay önceki tetkiklerde izlenmeyen 2 cm çaplı radyolojik olarak metastaz ile uyumlu nodüler opasite saptandı (Resim 1). Nodül pozitron emisyon tomografisi (PET-CT)'de hipermetabolik (SUV=2,6) olarak değerlendirildi. Görüntüleme eşliğinde uygulanan trans torasik iğne aspirasyon biyopsisi "malign melanoma metastazı" ile uyumlu bulundu.

Sağ üst lob anterior segmentte saptanan intraparakimal, düzgün sınırlı, yaklaşık 3x2 cm ebatlarındaki lezyona, mini torakotomi ile wedge rezeksiyon uygulandı. Patolojik inceleme sonucu "malign melanom metastazı" olarak rapor edildi.



RESİM 1: Toraks BT'de sağ üst lob anterior segmentte metastaz ile uyumlu opasite.

Hasta postoperatif ikinci ayında, sorunsuz olarak ve haftada üç kez 9 MIU interferon tedavisi ile takip ediliyor.

OLGU 2

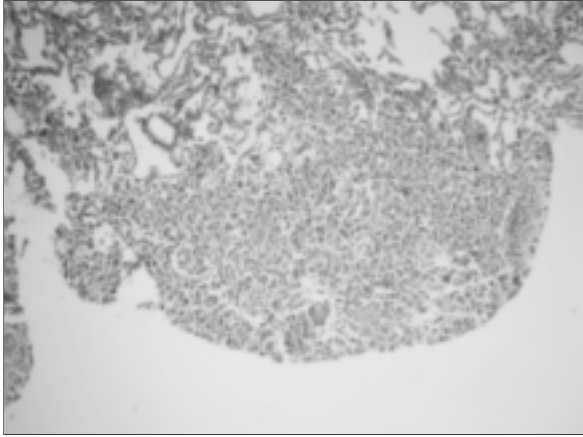
Dört yıl önce sırtta malign melanoma teşhisi ile rezeksiyon uygulanmış olan 42 yaşında erkek hasta, kontrol tetkiklerinde, toraks BT'de sol akciğerde soliter nodül saptanması üzerine başvurdu. Özgeçmişinde özellik yok idi. Fizik muayene ve rutin kan testleri olağan idi. Toraks BT'de sol akciğer üst lob linguler segmentte 2 cm çaplı nodüler lezyon saptandı. Hastaya sol torakotomi ile wedge rezeksiyon uygulandı. Patolojik inceleme sonucu "malign melanoma" ile uyumlu idi (Resim 2 ve Resim 3). Hasta halen sekiz aydır hastaliksiz olarak takip ediliyor.

OLGU 3

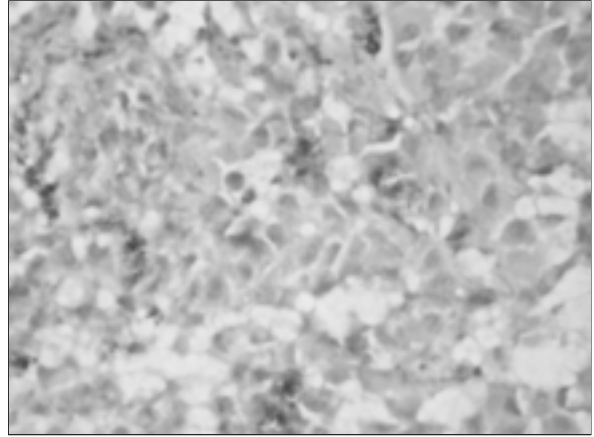
Altmış dört yaşında erkek hastada, bilinç bulanıklığı, ataksi ile başvurduğu merkezde beyin manyetik rezonans incelemesinde sol serebellar, supratentoriyel, sol oksipital loblarda çapı 3 cm'ye ulaşan çok sayıda metastatik lezyon saptanmış idi (Resim 4). Toraks BT'de de her iki akciğer parankiminde diffüz olarak dağılmış, çapları 0,5-2,5 cm arasında değişen nodüller izlenmiş idi (Resim 5). Palyatif kranial radyoterapi sonrasında akciğer lezyonlarına yönelik tanısal girişim için başvurdu. Özgeçmişinde otuz yıl önce apendektomi ve yedi yıl önce herni onarımı operasyonları dışında özellik saptanmadı. Fizik muayene, rutin kan testleri

TABLO 1: Hastaların genel ve hastalıkla ilgili özellikleri.

Hasta/Yaş/ Cinsiyet	Primer tümör - metastaz		Akciğer Metastazı Sonrası	
	gelişimi arasındaki süre	İmmünohistokimya	Yaşam Süresi	
1/62/Kadın	2 yıl	HMB-45	2ay / Yaşiyor	
2/42/Erkek	4 yıl	yok	8 ay / Yaşiyor	
3/64/Erkek	Bilinmiyor	HMB-45	6 ay	
4/63/Erkek	2 yıl	yok	18 ay	



RESİM 2: Akciğer parankiminde malign melanom infiltrasyon alanı (HEx100).



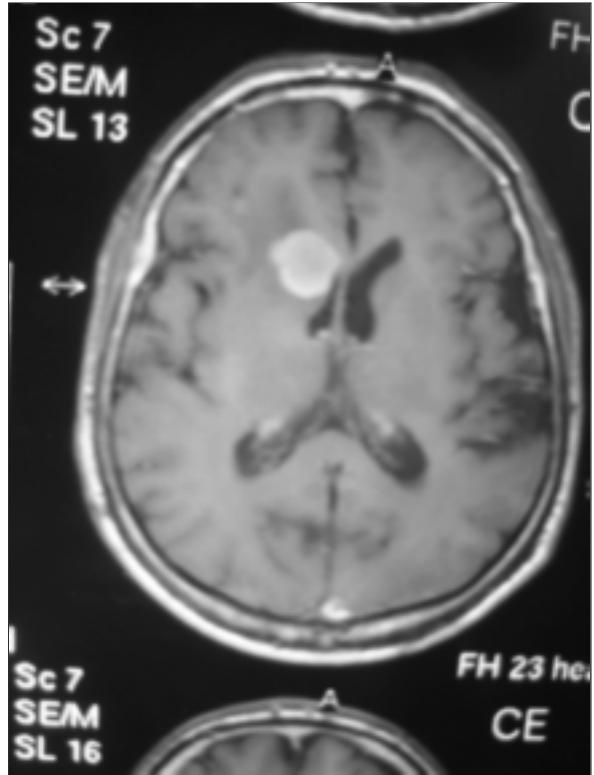
RESİM 3: Alveoler formasyonda büyük epiteloid tipte tümör hücre infiltrasyonu ve bazı tümör hücrelerinde melanin izlenmekte (HEx400).

ve tümör markerları normal sınırlarda saptandı. Abdominal ultrasonografi olağan idi.

Video yardımcı torakoskopik girişim uygulandığında akciğerin plevral yüzeyinin çeşitli büyüklüklerde nodüllerle kaplı olduğu görüldü. Bu nodüllerden alınan biyopsinin immunhistokimyasal olarak incelenmesi ile malign melanom metastazı teşhisi konuldu. Primer odağın araştırılmasına yönelik muayene ve tetkiklerden sonuç alınamadı. Hasta kemoterapi programına alındı, ancak genel durum bozukluğu nedeniyle tedaviye devam edilemedi. Operasyondan altı ay sonra kaybedildi.

OLGU 4

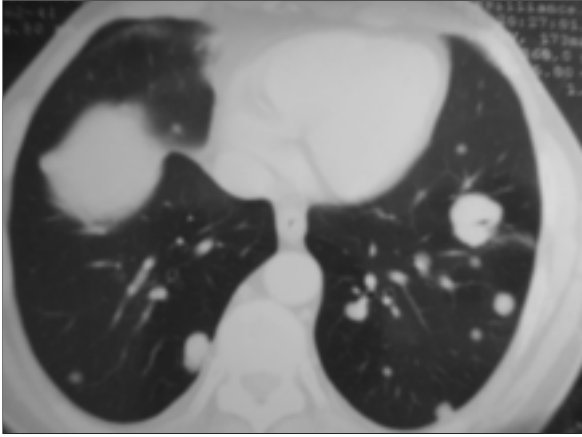
İki yıl önce malign melanom nedeni ile opere olan 63 yaşında erkek hasta, iki aydır devam eden göğüs ağrısı yakınması ile başvurdu. Akciğer grafisinde bilateral plevral sıvı saptandı. Toraks BT'de akciğer parankim lezyonu saptanmadı. Plevral sıvı sitolojisi ve kapalı plevra biyopsisi ile teşhis konulamaması ve plevral sıvının antibiyotik tedavisine rağmen artması üzerine video yardımcı torakoskopik cerrahi ile plevra biyopsisi uygulanmasına karar verildi. Operasyonda göğüs duvarı ön yüzünde 7-8 cm'lik bir alanda yama tarzında koyu kahverengi renk değişikliği saptandı. Bu bölgeden alınan plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesi "malign melanoma metastazı" ile uyumlu olarak rapor edildi. Hastaya 4 kür kemoterapi uygulandı. Operasyondan 18 ay sonra beyin metastazı gelişimi sonrasında kaybedildi.



RESİM 4: Beyin manyetik rezonans incelemesinde metastatik lezyon.

TARTIŞMA

Genel olarak akciğere metastaz yapmış tümörlerde 5 yıllık sağkalım %20-30 iken, malign melanomlu hastalarda bu oran %4'tür. Metastazektomi yapılanlarda ise %20'lere ulaşabilmektedir.² Plevral efüzyonun eşlik ettiği plevral metastazlı hastalarda morbidite ve mortalite oranları daha da yükselir.¹



RESİM 5: Toraks BT'de de her iki akciğer parankiminde metastatik nodüller.

Melanomlu hastaların evrelemesi önemlidir. Bölgesel lenf nodu klinik olarak belirgin, metastatik nodal hastalığı olan melanom hastalarında, lenf nodlarının terapötik eksizyonu ve histopatolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Olası uzak metastaz varlığını ortaya koymak amacıyla tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, abdomen, pelvis, toraks, boyun BT ve PET, beyin manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi planlanmalıdır.¹⁻³

Vücudunda çok sayıda nevüsü olan hastalarda primer melanom odağını klinik muayene ile saptamak zordur. Dermatoloji, yeni bir yöntemdir ve nevüsleri cerrahi olarak çıkartmaya gerek kalmadan yüksek oranda tanı koydurucudur.³

Sık olarak atipik metastazlar yapması nedeniyle malign melanomlu hastalar dikkatli değerlendirilmeyi gerektirir. Primer lezyon saptandıktan belli bir süre sonra metastazlar saptanabileceği gibi, hasta metastaza bağlı semptomlar ile de başvuru olabilir. Bir hastamızda (Olgu 3) malign melanom metastazlarının saptandığı dönemde primer malign melanom lokalizasyonu bilinmiyordu. Bu hastada klinik olarak ön planda beyin metastazına bağlı semptomlar mevcut idi ve sonrasında akciğer metastazı tespit edilmiş idi.

Metastazları ile tanı alan malign melanom hastalarında bazen primer tümör çeşitli nedenler ile bulunamayabilir. Primer melanom, doğrudan lenf bezlerindeki ektopik melanositlerden köken almış

olabilir ve metastaz yaptıktan sonra tamamen kaybolabilir. Ayrıca, kolayca ulaşılamayacak anatomik yerleşim yerlerinde olması durumunda tespit edilemeyebilir.⁴ Primer pulmoner melanoma olarak adlandırılan ve erken fetal dönemde, primitif barsaktan trakeobronşial ağaca göç eden melanositlerden köken aldığı düşünülen bir grup da mevcuttur. Olgu 3'de de primer tümör saptanamadı. Bu hastada primer tümöre yönelik olarak, gastrointestinal sistem, göz dibi muayeneleri, PET-CT gibi, tam bir tarama yapılamamış idi.

Malign melanoma bağlı metastazların histopatolojik tanılarındaki tümör hücrelerinin içerisindeki melanin pigmentinin varlığı ve eş zamanlı primer tümörün bulunması oldukça önemlidir. Ancak, melanin pigmentinin bulunmadığı durumlarda immunohistokimyasal yöntemler gerekebilmektedir. Bu amaçla, PNL2, MART-1, T311, HMB45 ve MITF gibi markerler tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir.⁵ Bizim hastalarımızın ikisinde (Olgu 1 ve 3) tanıyı doğrulamak için HMB45 kullanıldı.

Malign melanomun bir diğer özelliği de hemorajik metastazlar yapabilmesidir.⁶ Karabulut ve ark.'nın serisinde en sık metastaz yeri akciğer (%26) ve kemik (%10) ve beyindir (%8).⁷ Beyin metastazlarıyla başvuran hastamızda (Olgu 3) metastazlar hemorajik özellikte idi. Radyoterapiyle klinik düzelme saptandı.

Leo ve ark.'nın çalışmasında⁸ hastaliksız geçen sürenin 36 aydan kısa olması ve multipl metastaz bulunması kötü prognoz işareti olarak kabul edilmiştir. Bizim hastalarımızdan sadece birinde (Olgu 2) ilk metastaz primer tümör teşhisinden dört yıl sonra ve tek odakta gelişmişti. Bu hastamız halen beşinci yılında hastaliksız olarak yaşamını sürdürüyor. Lokal ileri evrede tanı almalarına rağmen, malign melanomlu hastalarda cerrahi girişimler ve adjuvan tedaviler ile uzun süreli sağkalım elde etmek olasıdır. Leo ve ark.; malign melanom ve akciğer metastazı tanı 328 hastaya metastazektomi uygulamışlardır. Beş ve 10 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %22 ve %16 olarak bildirilmiştir. İnkomplet rezeksiyon uygulanan ya da 36 aydan kısa sürede multipl metastaz gelişen hastalarda bu oranlar %6 ve %0'dır. Bu nedenle, metastazı 36 aydan

sonra gelişen ve tek lezyonu olan hastalarda 5 yıllık survinin %29'lara ulaştığı göz önüne alınarak bu gruptaki hastalar mutlaka cerrahiye yönlendirilmeli ve ayrıca adjuvan tedaviler eklenmelidir.⁸ Bizim hastalarımızdan sadece birinde (Olgu 2) ilk metastaz primer tümör teşhisinden dört yıl sonra ve tek odakta gelişmişti. Bu hastamız halen beşinci yılında hastalısız olarak yaşamını sürdürüyor.

Serum LDH yüksekliği sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biridir. Ancak bunun için 24 saat aralıklarla en az üç kez LDH yüksekliği görülmelidir.⁹ Tüm hastalarımızda LDH seviyeleri normal sınırlarda idi.

Biyokemoterapi; kemoterapi ve interferonun bir arada kullanımıdır ve ardışık kullanımdan daha iyi sonuçlar vermiştir. %40-60 yanıt ve bazı hastalarda 5 yılı aşkın tam remisyonlar bildirilmiştir.^{10,11}

Takip ettiğimiz bu dört hastanın takip süreleri genel bir değerlendirme için yeterli olmamakla beraber; geç dönemde yaygın metastazlarla gelen ve sadece tanısal amaçlı biyopsi uygulanabilen hastalarımızda yaşam süresi 6 ve 18 ay ile sınırlı idi. Malign melanom multidisipliner yaklaşım gerektiren bir malignitedir. Tedavide yeni seçeneklerin eklenmesine rağmen halen hastaların yaşam süresinde belirgin uzama sağlayacak tatmin edici bir tedavi yöntemi yoktur. Erken dönemde progresyon izlenmesi ve birden fazla metastaz olması kötü prognoz işaretidir. Tanı, takip ve tedavisi tüm basamaklarda dikkat gerektirmektedir. Akciğer metastazlarının nadir olmaması nedeniyle zincirin bir halkasını da göğüs cerrahisi oluşturmaktadır. Endikasyon olan hastalarda uygulanan metastazektomi, hastalarda yaşam beklentisini yükseltmektedir.

KAYNAKLAR

1. Radovic-Kovacevic V, Pekmezovic T, Adanja B, Jarebinski M. Survival analysis in patients with cutaneous malignant melanoma. *Srp Arch Celok Lek* 1997;125(5-6):132-7.
2. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(4):743-8.
3. Carli P, De Giorgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Giannotti B. Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000;14(5):353-69.
4. Chorost MI, McKinley B, Tsohi M, Ghosh BC. The management of the unknown primary. *J Am Coll Surg* 2001;193(6):666-77.
5. Busam KJ, Kucukgol D, Sato E, Frosina D, Teruya-Feldstein J, Jungbluth AA. Immunohistochemical analysis of monoclonal antibody PNL2 and comparison with other melanocyte differentiation markers. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):400-6.
6. Er Ö, Coşkun H Ş, Özkan M. [A case of malignant melanoma with disseminated hemorrhagic metastases]. *Erciyes Medical Journal* 2004;26(2):86-9.
7. Karabulut B, Sezgin VC, Göksel G, Şanlı UA, Uslu R, Göker E. [The efficacy and tolerability of intermediate high dose interferon alpha 2B treatment as an adjuvant therapy of high risk malignant melanoma]. *Int J Hematology Oncology* 2005;15(1):6-14.
8. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Goldstraw P. [Lung metastases from melanoma: When is surgical treatment warranted?]. *Br J Cancer* 2000;83(5):569-72.
9. Oğuz H, Duranyıldız D, Çamlıca H, Taş F, Yasasever V, Topuz E. The role of IL-6 in metastatic malignant melanoma. *Turkish J Oncology* 2004;19(3):83-6.
10. Pavlick AC. Chemotherapy approaches to melanoma. *Dermatol Clin* 2002;20(4):709-12.
11. Taşdöğen N, Bilaçeroğlu S, Çelikten E, Yücel N. [Pleural and Pulmonary Metastases Due to Malignant Melanoma (Case Report)]. *Akciğer Arşivi* 2003;4:151-4.