

Serviksin Primer Malign Melanomu, Olgu Sunumu ve Kısa Literatür Derlemesi

Primary Malignant Melanoma of the Cervix, a Case Report and Brief Review of Literature

Mustafa Gazi UÇAR,^a
Tolgay Tuyan İLHAN,^a
Tansel ÇAKIR,^a
Ayhan GÜL,^a
Çetin ÇELİK^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 02.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 27.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa Gazi UÇAR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
mustafa_gazi_ucar@hotmail.com

ÖZET Serviksin primer malign melanomu (MM) oldukça nadirdir. MM çok agresif seyirlidir ve genel olarak kötü prognozludur. Henüz standardize edilmiş bir tedavi yöntemi yoktur. Bu çalışmada, primer servikal MM tanısı konulan 72 yaşındaki kadın olgu sunulmuştur. Vajinal kanama şikâyeti ile başvuran olgunun muayenesinde servikal pigmente, ekzofitik polipoid kitle izlendi. Klinik değerlendirme sonrasında servikal eksizyonel biyopsi uygulandı. Histopatolojik değerlendirme sonucu, MM olma ihtimali olan hipervasküler malign tümör olarak geldi. İmmünohistokimyasal inceleme ve diğer bölgelerde hastalığın gözlenmemesi sonucunda olguya primer servikal MM tanısı konuldu. Hastalığın FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics” evresi 2A1 olarak belirlendi. Daha sonra hastaya radikal hysterktomi, parsiyal vajinal rezeksiyon, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf adenektomi uygulandı. Hastaya adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulandı. Bu çalışmada nadir gözlenen primer servikal MM'nin tanı ve tedavi yaklaşımları literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Melanom; serviksin primer malign melanomu; serviks uteri; uterin servikal tümörler

ABSTRACT Primary malignant melanoma (MM) of the uterine cervix is an extremely rare neoplasm. It is a very aggressive tumour and the overall prognosis of patients with this disease is poor. Treatment of this condition is not yet standardized. In the present study, the case of a 72 years old female patient with a primary MM of the uterine cervix is reported. The patient was presented with abnormal genital bleeding; and physical examination reveals a pigmented, polypoid exophytic cervical mass. After the clinical assessment, cervical excisional biopsy was performed. The histopathological diagnosis revealed a malignant neoplasm with increased vascularity, indicating the possibility of a primary uterine cervical melanoma. Diagnosis of primary MM is confirmed by immuno-histochemical methods and by exclusion of any other primary site of melanoma. The tumor was identified as stage 2A1 using the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification (FIGO). The patient subsequently underwent a radical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, partial vaginectomy and pelvic-paraaortic lymph node dissection. She received adjuvant radiation therapy. Diagnostic approaches and therapeutic procedures on primary MM of the uterine cervix which is extremely rare condition are discussed following a review of the literature.

Keywords: Melanoma; primary malignant melanoma of the cervix; cervix uteri; uterine cervical neoplasms

Serviksin primer malign melanomu (MM), epiderminin bazal tabakasındaki melanositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen agresif seyirli, genelde deride gözlenen bir kanserdir. Deri kanserleri içerisinde en fazla ölüm potansiyeline sahip bu kanser türünün insidansı gide-

rek artmaktadır.¹ Genelde ultraviyole ışınına uzun süre maruz kalan açık tenli kişilerde ve ileri yaşlarda gözlenmektedir. Bununla beraber nadiren de olsa bu olguda olduğu gibi servikal melanositlerden köken alabilmektedir. İlk kez Cid, serviksın %3,5 oranında melanin hücreleri içerdiğini belirtmiştir.² Tüm melanomların %2'den daha azı kadın genital sistemi ile ilişkilidir.³ Genital bölge tutulumları en sık vulva-vajinal bölgede izlenmekle beraber; nadiren over, uterus ve servikal tutulumlar da olabilmektedir.⁴

Serviksın primer MM'si oldukça nadir gözlenmesi nedeni ile literatür bilgisi de sınırlıdır. Optimal tedavi için henüz bir fikir birliği oluşturulmuş değildir. Bu çalışmada, primer servikal MM olgusunun tanısı, klinik prezantasyonu, prognozu ve tedavisinin literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Yetmiş iki yaşındaki multipar olgu, bir haftadır devam eden vajinal kanama şikâyeti ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın-Doğum Polikliniğine başvurdu. Yapılan muayenesinde servikal bölgede üzerinde ülser nekrotik alanlar içeren kirli siyah renkte, hipervasküler, kolay kanayan, yer yer gri pigmente irregüler sınırlı lezyonlar izlendi (Resim 1). Kitle servikal bölgeden periüretal ve vulvar bölgeye doğru uzanım göstermekte idi. Smear testi yapıldı. Sitolojik inceleme için biyopsi alındı. Smear testi benign hücresel değişiklikler olarak geldi. "May-Grünwald-Giemsa" boyası ile boyanan numune sonucu eritrositler arasında natürel seçilemeyen dejenere hücreler olarak değerlendirildi. Bunun üzerine olguya eksizyonel biyopsi uygulandı, polipoid kitle çıkarıldı (Resim 2). Histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular (Vimentin, CD10, Melan-A ve S-100 pozitif, EMA, HMWCK, LMWCK, p63, Östrojen, m-CEA, CD34, SMA, CK5/6 ve Desmin negatif) sonrasında biyopsi sonucu MM olarak rapor edildi. Olgunun özellikle cildi, mukozaları dikkatlice muayene edildi, oftalmoskop ile göz muayenesi yapıldı. Malignite düşündürecek bulguya rastlanmadı.



RESİM 1: Servikal bölgede polipoid kitle şeklinde prezante olan primer malign melanom görüntüsü.



RESİM 2: Kitlenin kirli siyah renkte, hiperpigmente ve kolay kanama eğiliminde olan makroskopik görüntüsü.

Lezyonun bütünlüğünü incelemek ve pelvik organlarla ilişkisini değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Parametrial tutulum izlenmedi. Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)] evresi 2A1 olan olguya, parsiyel vajinal rezeksiyon, radikal hysterektomi, pelvik ve paraaortik lenf adenektomi uygulandı. Cerrahi sınırlarda kanser hücrelerine rastlanmadı, kanser hücrelerinin en yakın alanda normal cerrahi sınıra olan uzaklığı 2 cm'den daha fazla idi. Makroskopik olarak tümör 4-5 cm boyutlarında idi ve tümörün servikal invazyon derinliği 1,3 cm olarak belirlendi. Toplam 35 pelvik, 26 paraaortik olmak üzere 61 lenf nodu çıkarıldı. Hiçbir lenf nodunda tutulum izlenmedi.

Olguya postoperatif dönemde 25 gün, günlük 180 santigrey (cGy) olmak üzere toplam 4.500 cGy radyoterapi uygulandı. Uzunca bir süre özellikle takiplere çağırıldığı hâlde gelmek istemeyen olgunun 36. ayında pelvik ve vajinal-periüretal bölgede yaygın rekürrensler gözlemlendi. Uterus lojunu dolduran, vulvaya doğru uzanım gösteren multilobüle 9x5 cm boyutlarında kistik heterojen kitle izlendi. MRG'de kitlenin sigmoid kolon ve mesaneye invaze olduğu belirlendi. Palyatif amaçlı olguya üretroplasti uygulandı. Olgu operasyondan sonraki 43. ayda hayatını kaybetti.

Olgudan “bilgilendirilmiş olur” alınmıştır.

TARTIŞMA

Servikal MM oldukça nadir gözlenen agresif seyirli bir kanserdir. Tedavide standart bir yaklaşım olmadığı gibi, literatürdeki çalışmalar oldukça az ve hemen hemen hepsi olgu sunumları şeklindedir. 1889-2012 yılları arasında sadece 78 hasta bildirilmiştir.⁵

MM'ler sıklıkla semptomatik olmakla beraber, rutin jinekolojik muayenelerde insidental olarak da saptanabilmektedirler.⁵ Genel olarak MM'ler kutanöz, mukozal ve oküler olarak ayrılmaktadırlar.⁴ En düşük beş yıllık sağkalım oranları ürogenital bölgeki mukozal formlarda gözlenmiştir.⁶ Kötü prognoz, servikal lokalizasyonla bağlı olarak tanısız gecikme ve dolayısıyla hastalığın ileri evrelerde tespit edilmesi ile ilişkili olabilmektedir. Klinik prezantasyon servikal MM'lerde genelde polipoid kitle şeklinde, kırmızı, siyah, kahverengi, gri ya da mavi renkte olabilmektedir.⁴ Amelanotik melanomlarda renksizdir ve bu bölgede izlenenlerin %55'inden fazlası bu şekildedir.⁷ Olgumuzda olduğu gibi pigmentasyon tanısız kolaylık sağlayabilmektedir. En yaygın başvuru şikâyeti vajinal kanamadır.⁸ Benzer şekilde olgu kliniğimize vajinal kanama şikâyeti ile başvurmuştur. Vajinal kanama jinekoloji pratiğinde her zaman dikkatli ve ayrıntılı muayene gereken bir durumdur. Postkoital kanama, vajinal akıntı, servikal kitle etkisi, disparoni şeklinde prezante olabilmektedir.^{4,7}

Etiyolojide hormonal faktörler özellikle östrojen etkisine bağlı MM gelişebileceğini belirten

çalışmalar mevcuttur.⁹ İnsan papilloma virüsü [human papilloma virus (HPV)]'nün doğrudan ya da dolaylı olarak melanositlerdeki kanser dönüşümünü etkileyebileceği üzerinde durulmuştur, ancak kutanöz MM formlarında olduğu gibi kesin kanıtlanmış risk faktörleri yoktur.¹⁰ Genelde postmenopozal hastalarda daha sık gözlenmekle birlikte daha erken yaşlarda da gözlenebilmektedir.^{4,11}

Servikal MM tanısı, jinekolojik muayene, histopatolojik inceleme, elektron mikroskopisi ve immünohistokimyasal boyalar ile konmaktadır. İncelemede şüpheli lezyonlar eksizyonel biyopsi ile immün histopatolojik incelemeye gönderilmektedir. MM şüpheli lezyonlar S100 ve HMB45 (human melanoma black) immünohistokimyasal boyalar ile boyanarak tanı konmaktadır. İlginç bir şekilde bu çalışmada olduğu gibi lezyon üzerindeki epitel in-taksa smear sonucu normal olarak gelebilmektedir. Bununla beraber literatürde sadece rutin smear taraması ile tanı alan MM hastası da bildirilmiştir.¹²

Servikal MM tanısı konduğu zaman ilk olarak primer ya da sekonder tümör ayrımı yapılmalıdır. Serviksin metastatik kanserleri çok yaygın değildir, çünkü hem kanlanması nispeten az hem de servikal fibroz stroma tümör büyümesi için çok uygun bir bölge değildir.¹³ Norris ve Taylor, primer servikal MM tanısı için şu kriterleri belirlemişlerdir:¹⁴ Normal servikal epitelde melanin bulunması, başka bir yerde MM bulunmaması, servikte transizyonel değişikliklerin gösterilmesi ve eğer metastaz varsa servikal karsinom paterninde olmasıdır.¹⁴ Hem primer servikal MM'nin nadir gözlenmesi nedeni ile hem de prognoz korelasyonu daha iyi olduğu için çoğu zaman evrelemede Clark ve Breslow evrelemesi yerine FIGO evrelemesi kullanılmaktadır.^{15,16} Hastalık hematojen ve lenfatik yayılımdan daha sık bölgesel yayılım yapma eğilimindedir.¹⁷

Serviksin primer MM tedavisi için henüz ortak bir fikir birliği oluşmuş değildir. Bununla beraber cerrahi özellikle de radikal histerektomi en az 2 cm tümör negatif marjin ile birlikte tedavinin en önemli bileşenidir.^{6,8,12,15} Sıklıkla radikal histerektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu ve parsiyal vajinektomi uygulanmaktadır.^{5,8,13} Olgumuzda da radikal histerektomi, bilateral salpingo-ooferek-

tomi, pelvik-paraortik lenfadenektomi uygulanmıştır. İlave olarak lezyonun vajinal bölgeden vajene doğru yayılım göstermesi nedeni ile parsiyel vajinektomi yapılmıştır. MM'lerde lenf adenektomi tartışmalıdır; ancak büyük boyutlu tümörlerde ve pigmentasyon gözlenen lezyonlarda metastaz riski fazla olduğu için önerilmektedir.¹³ Olgumuzda da büyük boyutlu ve pigmente polipoid servikal kitle nedeni ile pelvik lenf adenektomi uygulanmıştır.

Hem tanısız gecikmeler hem de hastalığın kendi agresif seyri nedeni ile beş yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür.^{3,5,6,8} Sıklıkla ileri evrede saptanabilmektedir.¹⁸ Bununla beraber Cantuaria ve ark., çoğu erken evrede tespit edilmiş primer servikal MM'li 26 hastadan sadece ikisinin beş yıl sonunda sağ kalabildiğini belirtmişlerdir.⁸ Hastaların çoğu tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde hayatını kaybetmektedir.⁶ Olgumuz da 43. ayda hayatını kaybetmiştir. Total pelvik ekzanterasyonun hasta sağkalımı üzerinde belirgin olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁵ Postoperatif kemoterapi ya da radyoterapinin etkisi net değildir.^{4,5,8} Kemoterapinin hastalığın seyri üzerine olumlu etkilerini destekleyen çalışmalar olsa da rekürrensleri azalttığına dair kanıtı dayalı tıbbi veri bulunmamaktadır.⁴ Yaygın ileri evre tümörlerde ve rekürrens hastalarda cilt malign melanomunda olduğu gibi Dakarbazin, %15-20 tedaviye yanıtla kul-

lanılabilmektedir.⁸ Ancak hem hastalığın nadir izlenmesi hem de klinik çalışmaların yetersizliği nedeni ile kemoterapinin etkinliği henüz netlik kazanmamıştır. MM'ler radyorezistans tümörler olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu tutulumu ve parametrial invazyonu olan, cerrahi uygulanamayan ya da yetersiz cerrahi (cerrahi sınırdaki tümör) uygulanan hastalarda radyoterapi düşünülebilmektedir.^{4,8,15}

Sonuç olarak, servikal polipoid kitlelerin ayırıcı tanısında primer servikal MM de akılda tutulmalıdır. Özellikle vajinal kanama şikâyeti ile başvuran ileri yaşta hastalarda, servikal polipoid ve siyah kirli pigmentasyonlu kitleler de ön tanıda düşünülmelidir. Jinekoloji pratiğinde MM'lerin klinik prezantasyonunun bilinmesi, şüphelenilen hastalarda patoloğların bilgilendirilmesi, kötü prognozlu bu hastalığın erken tanınmasında yönlendirici ve yardımcı olabilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram, Tasarım, Makalenin Yazımı, Analiz ve/veya Yorum: Mustafa Gazi Uçar; **Veri Toplama ve/veya İşleme, Kaynak Taraması:** Tolgay Tuyan İlhan, Tansel Çakır, Ayhan Gül; **Denetleme/Danışmanlık, Eleştirel İnceleme:** Çetin Çelik.

KAYNAKLAR

- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132(2):385-400.
- Cid JM. [Melanoid pigmentation of the endocervix: a neurogenic visceral argument]. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1959;4:617-28.
- Baruah J, Roy KK, Kumar S, Kumar L. A rare case of primary malignant melanoma of cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(3):453-6.
- Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9(10):973-81.
- Pusceddu S, Bajetta E, Carcangiu ML, Formisano B, Ducceschi M, Buzzoni R. A literature overview of primary cervical malignant melanoma: an exceedingly rare cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(2):185-95.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* 1998;83(8):1664-78.
- Deshpande AH, Munshi MM. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: report of a case diagnosed by cervical scrape cytology and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2001;25(2):108-11.
- Cantuaria G, Angioli R, Nahmias J, Estape R, Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):170-4.
- Khoo US, Collins RJ, Ngan HY. Malignant melanoma of the female genital tract. A report of nine cases in the Chinese of Hong Kong. *Pathology* 1991;23(4):312-7.
- Rohwedder A, Phillips B, Malfetano J, Krendtser D, Carlson JA. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;24(3):230-40.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103(5):1000-7.
- Jin B, Goldsmith A, Budev H, Al-Abbadi M. Primary melanoma of the uterine cervix after supracervical hysterectomy. A case report. *Acta Cytol* 2007;51(1):86-8.

13. Liu Z, Wang H, Zhang X, Xu Q. Primary malignant melanoma of the cervix: a case report. *Oncol Lett* 2014;8(6):2661-3.
14. Norris HJ, Taylor HB. Melanomas of the vagina. *Am J Clin Pathol* 1966;46(4):420-6.
15. Calderón-Salazar L, Cantú de Leon D, Perez Montiel D, Almogabar-Villagrán E, Villavicencio V, Cetina L. Primary malignant melanoma of the uterine cervix treated with ultraradical surgery: a case report. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:683020.
16. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American Collage of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664-78.
17. Amenssag L, el Idrissi F, Erchidi I, Melhouf A, el Mrabet F, Brhami R, et al. [Primary malignant melanoma of the cervix]. *Presse Med* 2002;15(21 Pt 1):976-8.
18. Clark KC, Butz WR, Hapke MR. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report with world literature review. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(3):265-73.