

Anorektal Malign Melanoma

Ali Naki ULUSOY
Yüksel ALVUR

MA LIGNANT MELANOMA OF
TUE ANOECTUM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları

Geliş Tarihi: 18 Temmuz 1988

ÖZET

Anorektal malign melanoma nadir görülen, aşm malig nitelikli tumoral bir lezyondur. Primer tümör çok küçükken bile yakın ve uzak bölge yayımları gösterebildiklerinden küratlf tedavileri çok güçtür. Burada nispeten erken aşamada tanı konulan ve radikal cerrahi tedavisi yapılan bir anorektal melanoma olgusu ilgili literatür değerlendirmesiyle birlikte sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Malign melanoma, Anorektum.

T Kİ Tıp BU Araf Dergisi C.7, S.3, 1989. 189-194

Anorektal malign melanoma bu bölgenin nadir görülen malign tümörleri içinde prognozu en ümitsiz olanlarından birisidir. Deri ve gözden sonra üçüncü sırada görüldüğü yer anorektum olmakla beraber tüm melanomların %1'den daha azı bu bölgeden kaynaklanır ve anal kanalın malign tümörlerinin ancak %1 kadarını teşkil ederler (1-7). Hastalığın içinde bulunduğu aşamaya göre lokal eksizyondan radikal abdominoperineal rezeksiyon, yüksek inferiyor mezenterik, hipogastrik damar ligasyonu, inguinal, abdominopelvik lenfadenektomiye kadar çeşitli cerrahi tedavi metodları uygulanmaktadır. Ancak tümörün inguinal, pelvik, mezenterik lenfatik, portal, kaval hematojen erken metastaz oluşumuna elverişli anatomopatolojisinden dolayı cerrahi tedavi sonuçları iyi değildir. Erken tanı ve radikal cerrahi tedavisi yapılan hastalarda bile 5 yıllık yaşam süresi %10'nun çok altındadır (8-10). Kliniğimizde nispeten erken aşamada tanı konulan ve radikal cerrahi tedavisi yapılan bir anorektal malign melanoma olgusu ve tedavi sonrası seyri konu ile ilgili literatür değerlendirmesi ile birlikte sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

53 yaşında kadın hasta (F.V. Prot.No.109904) Aralık, 1987 tarihinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.7, S.3, 1989
Turkish Journal of RESEARCH In Medical Sciences V.7, N.3, 1989

SUMMARY

Malignant melanoma of the anorectum is rare, highly malignant lesion, that can be widely disseminated and is generally incurable even when the primary growth is small. Here, a case with anorectal melanoma who is diagnosed in relatively early period and treated by radical surgery, is presented and relevant literature has been discussed.

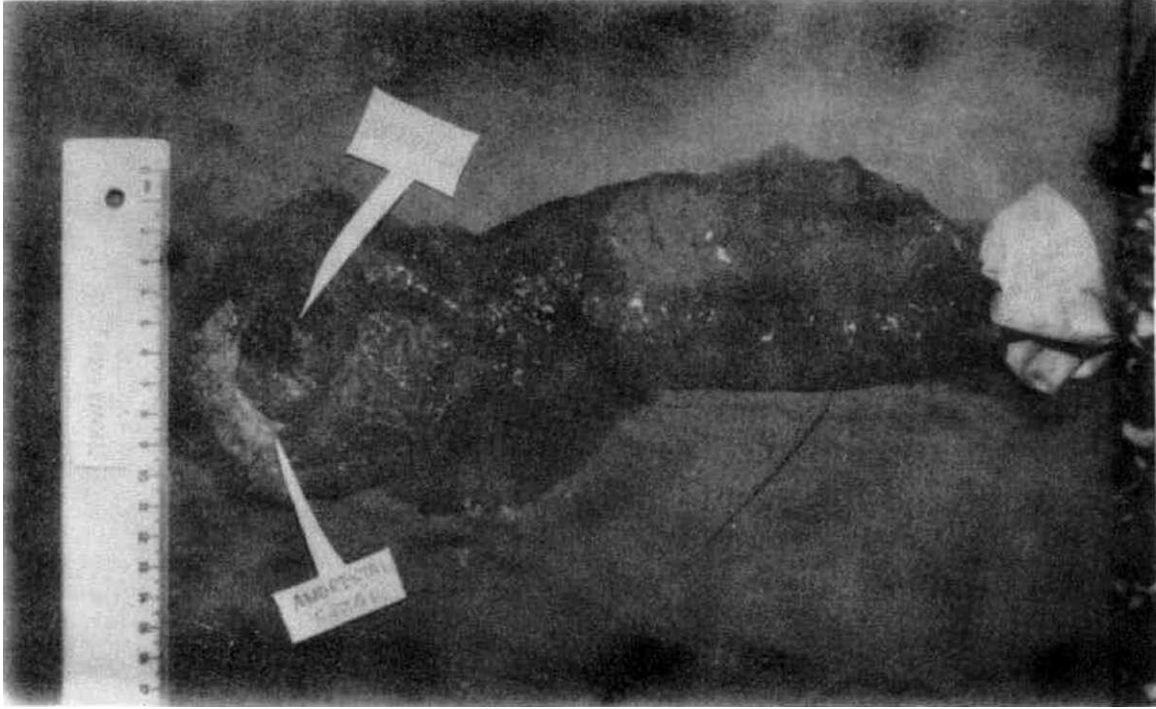
Key Words: Malign melanoma, Anorectum...

T J Research MM Sci V.7, N.3, 1989, 189-194

Tıp Fakültesi Hastanesine rektal ağrı ve kanama yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden, ilk kez bir yıl önce defekasyon sırasında dışkıya sıvışık ve sızıntı şeklinde, aralıklı on gün süreli kanamasının olduğu, hemoroide atfedilen bu yakınmaların medikal tedavi ile geçtiği, son bir aydır rektal ağrı, tenezm, rektal dolgunluk, dışkılama alışkanlıklarında değişiklik yakınmalarının olduğu, bir hafta önce kendiliğinden taze kırmızı renkli aşırı kanamasının olduğu ve defekasyon sırasında kitle farketdiği, son iki ayda beş kilogram kadar zayıfladığı öğrenildi.

Fizik İncelemede: Vücut sıcaklığı 36,5°C, nabız 82/dk, arteriyel kan basıncı 120/80 idi. Deri ve konjunktivalar soluktu. Anoskopik ve rektosigmoidoskopik incelemede, anorektumun sol posterolateral duvarında anorektal çizginin 1 cm kadar altından başlayan, yukarıda bu çizgiyi 2 cm kadar geçen 3 cm çapında polipoid, yüzeyi ülser, kolay kanayan açık kahve renkli tümöral lezyon ve internal hemoroidler saptandı. Diğer sistem bulguları doğaldı.

Laboratuvar İncelemelerinde: Hemoglobin 10,4 gr/dl, lökosit 4600/mm³, hematokrit %32, sedimentasyon 46 mm/saat idi. HBsAg negatif, karsinoembriyonik antijen 4,12 ng/ml, alfa fetoprotein 3,4 ng/dl idi. Baryumlu kolon tetkikinde, anorektumun sol



Şekil 1. Anorektal çizginin 1 cm. kadar altından başlayan bu çizgiyi proksimalde 2 cm. geçen polipoid, yüzeysel ülserle tumoral lezyon.

posterolateral duvarında 2-3 cm çaplarında dolma defekti izlendi. İskelet grafisi, total vücut bilgisayarlı tomografisi, radyoizotopik sintigrafi, abdominal ultrasonografik incelemeler normal sınırlardaydı. Anorektal tumoral lezyondan alınan insizyonel biyopsi malign melanoma olarak rapor edildi.

Tedavi ve Postoperatif Klinik Seyir: Laparotomide anorektal tümör dışında karın içi yapılarında patolojik bulgu saptanmaması üzerine yüksek inferiyör mezenterik ve hipogastrik damar ligasyonu, pelvik lenf-adenektomi ile birlikte abdominoperineal rezeksiyon yapıldı. Postoperatif dönemi komplikasyonsuz seyreden hasta 9. gün taburcu edildi. Cerrahi materyelin (Şekil-1) patolojik incelemesinde: Polipoid, yüzeysel ülserle açık kahve renkli tümörün anorektum duvarında müsküler tabaka içine ortalama 2 mm kalınlığında infiltrasyon gösteren, duvar dışına taşmamış malign melanoma olduğu (Şekil-2), perirektal lenf bezlerinde aynı yapının metastazlarının bulunduğu tespit edildi.

Postoperatif sistemik kemoterapiye başlanan hastanın kontrol muayene ve tetkikleri 6. aya kadar normal sınırlarda seyretti. Postoperatif 6. ayın sonlarında halsizlik, zayıflama, sol kol ve omuzda şişlik, ağrı yakınmaları ile başvuran hastanın fizik incelemesinde, sol humerus proksimal bölümünde ağrılı şişlik ve ısı artması, sağ akciğer tabanında submatite, orta klaviküller hatta kosta kenarını 17 cm geçen sert kıvamlı, yüzeysel nodüler hepatomegali saptandı.



Şekil-2. Anorektumda yüzeysel mukoza altına ve lenfatik damarlar içinde atipik novoid hücrelerin nodüler ve yuvalar halinde yerleşimi (H.E.x200)

Laboratuvar incelemelerinde: Hemoglobin 9,8 gr/dl, hematokrit %29 sedimentasyon 72 mm/saat idi. Alkalen fosfataz 1218 Ü., SGOT 171 ü, GPT 54Ü, karsinoembriyonik antijen 5,2 ng/ml, Alfa fetoprotein 6,3 mg/dl idi. HBsAg negatif. Akciğer radyografisinde sağ hemidiyafagma yüksekti ve plevral effüzyon vardı. Sağ akciğer alt lob ön segmentinde parankimal 3 cm çaplı nodüler lezyon gözlemlendi. Abdominal ultrasonografide, karaciğer sağ ve sol loblarında, porta hepatiste en büyüğü 5 cm çapında çok sayıda nodüler yapılar izlendi. Total vücut bilgisayarlı tomografisinde, kraniumda posteriyor fossa da 16x12 mm boyutlarında bir kitle saptandı. Sağ akciğer de retrohiler bölgede 2x2,5 cm boyutlarında, karaciğerde her iki lobda 1-5 cm çaplarında çoğu nodüler yapılar dikkati çekti. İskelet radyografisinde, sol humerus proksimal diafizometafiziyel lokalizasyonda litik lezyonlar ve patolojik kırık, ramus pubis inferiyöründe litik alanlar gözlemlendi.

Postoperatif altıncı ayın sonunda kaşeksi, beyin, akciğer, karaciğer ve iskelet metastazları gelişen hastaya genel destekleyici tedavinin yanında sistemik kemoterapiye devam edildi. Hasta halen hayattadır.

TARTIŞMA

1857 yılında Moore(2) tarafından ilk kez tanımlanmasından buyana İngilizce yazılı literatürde yaklaşık 600 anorektal malign melanoma olgusu rapor edilmiştir (2,3,5,11-25). Sunduğumuz olgumuzla birlikte tüm bu yayınlar göz önüne alındığında anorektal malign melanomanın son derece agresiv bir tümör olduğu görülmektedir. Primer tümör çok küçük boyutlardayken bile hızlı lenfatik ve hematogen yayılım gösterdiğinden pratikte inkürabil kabul edilebilir. Tümörün dış görünüşündeki çeşitli varyasyonlar, hemen hemen yarısının pigment olmaması, olgumuzda olduğu gibi sıklıkla anorektal benign lezyonlarla birlikte bulunması, semptomlarının bu bölgenin skuamöz karsinoması veya anorektal benign hastalıklardan farklı olmaması gibi nedenler de klinikte erken ve doğru tanıyı güçleştirmektedir (II). Tanıda gecikme ve olgumuzda olduğu gibi tedavi sonuçlarının iyi olmaması hastalığın tipik bir özelliğidir (3). Morson (8) onbeş primer anorektal malign melanomalı hastalarının sadece üçünde lezyon tipik melanotik pigmentasyonlu olduğu için klinik tanı koyabildiklerini, Hugier (26) onyedii hastalarının onikisinde kanser, beşinde hemoroid klinik tanısı koyduklarını bildirmişlerdir. Çoğu kez doğru sonuç vermediğinden insizyonel biyopsi tavsiye edilmemektedir (19). Morson (8) 15 hastalarından sadece 5'inde insizyonel biyopsi ile doğru tanı koyduklarını bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda insizyonel biyopsi ile doğru tanı konulabilmişti. Tanıda önemli bir kriter olan (junctional) kavşak aktivite anorektal melanomalarda çoğunlukla gözlenmemektedir. Chiu ve arkadaşları (16) 34 hastalann-

dan sauece 3'ünde junctional aktivite tespit etmişlerdir. Bizim olgumuza ait spesmenin histopatolojik incelemesinde rastladığımız junctional aktivite resim. 3'te görüntülenmiştir. Morson (8) ve Mason (5) skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomların özelliği olan çok nükleuslu dev hücrelere melanotik anal tümörlerde de sık rastladıklarını bildirmişlerdir.

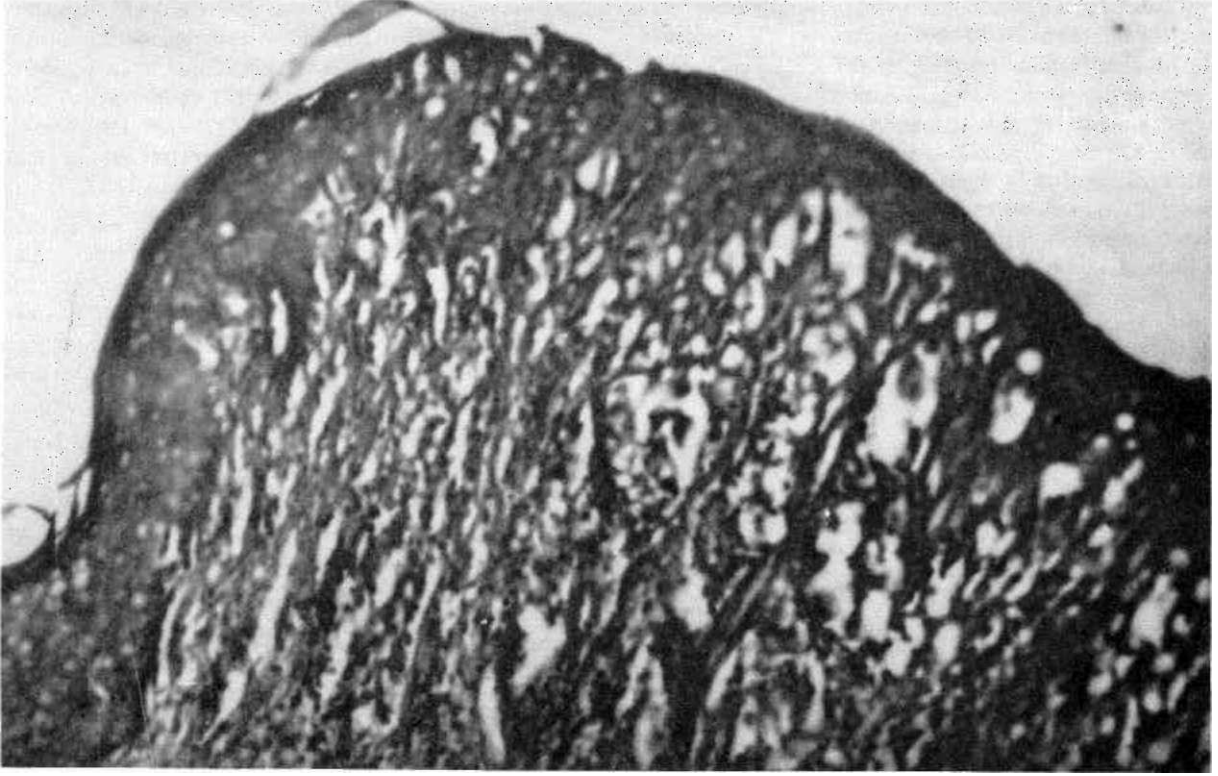
Anorektal malign melanomaya 25-93 yaşları arasında rastlanıldığı bildirilmekle beraber, 60-80 yaşları arası hastalığın en sık görüldüğü dönemlerdir. Bizim olgumuz ise 53 yaşında kadındı. Yaş ile hastalığın seyri arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Her iki cinstede görülme sıklığı birbirine eşittir (2,5, 8,17,27).

Bizim olgumuzda da olduğu gibi rektal kanama, ağrı, anal çıkışta kitle, tenezm, dışkılama alışkanlığında değişiklikler en sık görülen belirtiler olmakla beraber, hastalığın kendine has bir belirtisi yoktur (1). Tanı konulduğunda hastaların 1/2'sinde metastazlarda tespit edilmektedir (2). Semptomların süresi ile prognoz arasındaki ilişki zayıftır. Gizli yerleşimlerinden dolayı çoğunlukla lezyonlar ileri aşamalarında farkedilmektedirler (3,27). Erken metastatik yayılma epidermoid karsinomada olduğu gibi inguinal, pelvik, mezorektal yakın lenfatiklere olmakta, uzak metastazlar ise olgumuzda da olduğu gibi karaciğer, akciğer, uzun kemikler, pelvis, vertebra ve deride görülmektedir (28).

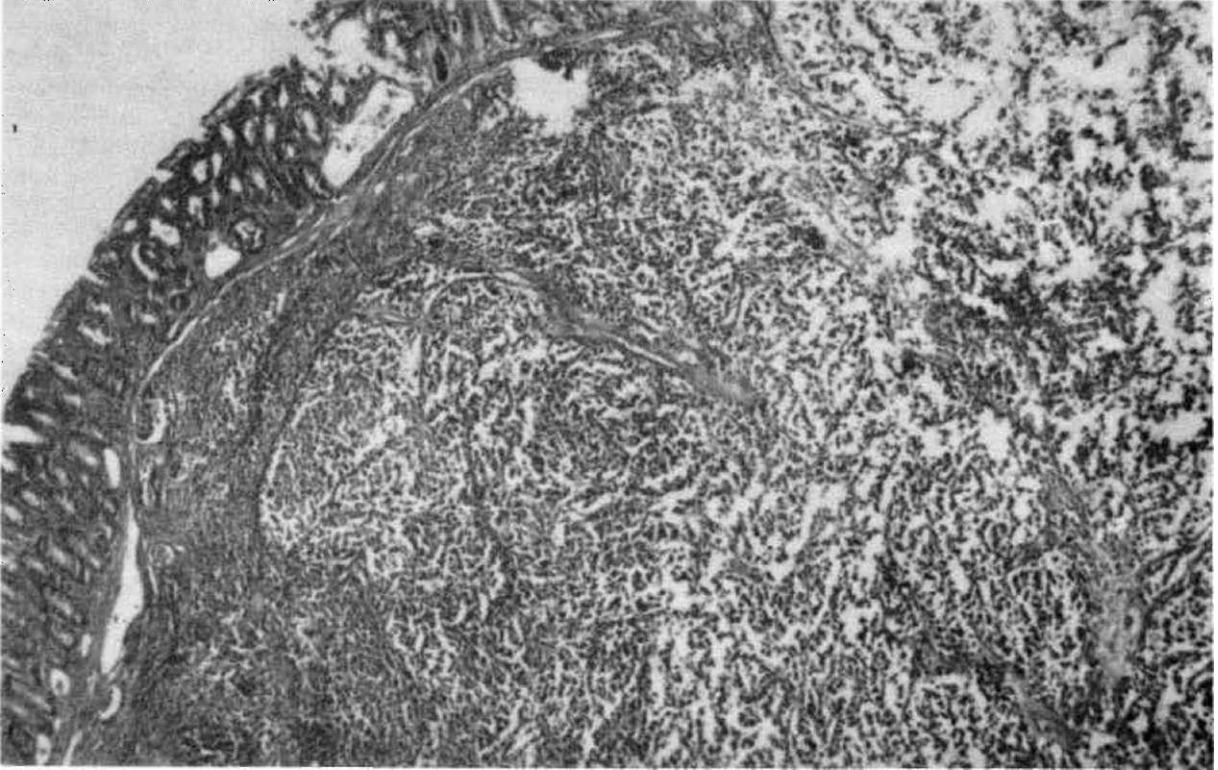
Lezyonların %90'mmn anorektal çizgi (linea dentate) çevresinden kaynaklanırlar ve rektuma doğru submukozal planda yayılmaya eğilim gösterirler, geri kalanları ise anüsten, nadiren de rektum ve rektosigmoidden kaynaklanırlar (8,15,16,29-31). Bizim olgumuzda da bu bölümden gelişen ve adeie tabakasına sınırlı kalmış tümörün submukozal olarak rektuma ilerlediği saptanmıştır (Resim 4). Anal kanal lümenine veya anal orifisten dışarıya doğru prolabe olan mav-siyah renkte tromboze hemoroidden veya rektal polipten ayrılmayan lezyonlar şeklinde oldukları gibi, olgumuzdaki gibi geniş tabanlı, ülsere polipoid görünümlü neoplastik yapıda da olabilirler. İlerlemiş olgularda masif anal tümöre genellikle inguinal lenfadenopatilerde eşlik ederler (3,8,16,18,30).

Anorektal melanomal anal mukozadaki melanositik hücrelerden gelişirler. Hızla çoğalan melanoma hücrelerinin ve reaktif lenfositlerin lamina propria ve proksimalde rektal submukozaya, sfinkter adalesine invazyonlan olgumuzda da olduğu gibi tipiktir (18,8). Tümörün histolojik yapısını genellikle belirgin euzinofilik çoğul nükleuslu poligonal (epiteloid), nadiren de fusiform hücreler oluşturmaktadır. Bir kısım tümörlerde pleomorfizm çok belirgindir. Tümör hücresinde intrasitoplazmik melanin görülmesi tanisal değer taşımaktadır (3,11,16).

Anal kanalda papiller dermiş bulunmadığından, deri melanomalarda değerli olan Clark sınıflifikasyonu-



Şekil 3. Anis çok katlı yassı epitel mukozasında novoid hücrelerin oluşturduğu "junctional" aktivite (H.E.x 200).



Şekil 4. Rektumda yüzeysel mukoza altında atipik novoid hücrelerin yuvalanma şeklinde yerleşimi (H.E.x 100).

nu anorektal melanomalarda uygun bir değerlendirme kriteri olarak kullanılamamaktadır. Bunun yerine anorektal melanomaların değerlendirilmesinde Preslow'un (32) milimetrik olarak tümör kalınlığının ölçümüne dayanak evrelendirme metodu tavsiye edilmektedir (16,18,28). Araştırmalar hastalığın klinik seyri ile lezyonun invazyon kalınlığı arasında önemli ilişkinin olduğunu göstermektedir (33). Tedavi sonrası yaşam süresinde en önemli faktörün uygulanan tedavi şekline göre çok tümörün (Breslow) derecesinin olduğu genellikle kabul edilmektedir (20,31,34). Nitekim Breslow'un III. derecesine uygunluk gösteren olgumuzda radikal cerrahi tedaviye ve kemoterapiye rağmen postoperatif 6. ayda yaygın uzak tümör metastazları tespit edilmiştir.

Melanoma radyorezistandır. Kemoterapi ve immünoterapiye cevabı iyi değildir. Bizim olgumuzda da sistemik kemoterapiden iyi sonuç alınamamıştır. Bu bakımdan erken evrede radikal cerrahi tedavi hastalığın küratif tedavisinde tek şans olmaya devam etmektedir (1,8,11,21,35-37). Cerrahi tedavide lokal geniş ekzisyon mu, yoksa abdomino perineal rezeksiyonun mu en uygun yöntem olacağı halen tartışmalıdır. Abdomino perineal rezeksiyon yapılan hastalarda lokal veya geniş ekzisyon yapılanlara göre tedavi sonrası yaşam süresini daha uzun, rekürrens oranının daha düşük olduğu iddia edilmektedir (11). Bazı araştırmacılar abdomino perineal rezeksiyonla birlikte inguinal ve pelvik lenfadenektomiye tavsiye etmekte, tedavi sonrası 5 yıl ve daha fazla yaşayan hastaların çoğunun bu grupta olduğunu bildirmişlerdir (3,11,18,19,37). Bazı araştırmacılar ise konservatif ve radikal cerrahi sonuçları arasında önemli farkın olmadığını

iddia etmektedirler (2,21,38). 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 ekzisyon sonrasında rekürrens oranında yüksek olduğu görülmektedir (26,35,39). Lokal ekzisyon sonrası uzun yaşayanların çoğunun polip veya hemoroidektomi sonrası incelemelerinde melanoma tanısı almış hastalar olduğu görülmektedir (8,17,40). Tümörün evresinin prognozu tayin eden majör faktör olduğu, tedavi sonrası uzun yaşayan hastaların tamamına yakınının çok yüzeyel lezyonlu hastalar olduğu bildirilmiştir (11,31). Tümör penetrasyon derinliğinin 2 mm nin üzerinde olduğu hastaların hiçbirinin 5 yıl yaşamadıkları Stearns (28) Ouan (3), Ouinn (25) tarafından bildirilmiştir. Wanebo (18) tümör derinliği, bizim olgumuzda da olduğu gibi 3mm den az olanlarda abdomino perineal rezeksiyonun küratif nitelik taşıyabileceğini, mezoretum lenf bezi pozitif olanlarda pelvik lenfadenektomi, yüksek inferiyor mezenterik hipogastrik damar ligasyonunun ilave edilmesini gerekli olduğunu vurgulamış, 3 mm den daha fazla olan tümörlerde ve inguinal lenf bezi tutulumu olanlarda ek olarak kemoterapi, immüno terapi ve lokal radyoterapinin iyi sonuçlar vereceğini bildirmiştir. Inguinal lenf bezi tutulumu negatif olanlarda inguinal lenfadenektomiye edilmemektedir. Bütün bunlara rağmen anorektal malign melanoma sunduğumuz olguda da olduğu gibi sinsi ve önceden tahmin çok güç bir klinik seyir gösteren prognozu fevkalade kötü bir tümördür. Bir çok seride radikal tedavi sonrası 5 yıl yaşayan hastaların oranının %10'nun çok altında olduğu görülmektedir (1,7-9,16,18,19,26,18,33).

KAYNAKLAR

1. Waugh, D.E.: Anal and perianal malignancies. Surg. Clin. North Am. 66: 841-44, 1986.
2. Siegal, B.,D. Cohen., E.T.Jacob.: Surgical treatment of anorectal melanomas. Amer. J.Surg. 146: 336-38, 1983.
3. (Xian, S.H.Q. : Anal and para-anal tumors. Surg. Clin. North Am. 58: 591-603, 1978.
4. Weston, S.D., MJVlarron.: Malignant melanoma of the rectum. J.Int. Coll.Surg. 17:403-16, 1952.
5. Mason, J. K., E.B.Helwig.: Anorectal melanoma. Cancer 19:39-50, 1966.
6. Allen, A.C., S.Spitz. : Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 8: 1-45, 1953.
7. Braastad, F.W., M.B., Dockerty., C.F, Dixon.: Melanopithelioma of the anus and rectum. Report of a cases and review of the literature. Surgery 25: 82-5, 1949.
8. Mikal, S.: Malignant melanoma of the anus and rectum. Amer.J.Surg. 103: 191-96, 1962.
9. Boey, J.,T.K, Choi., S,Wong.: The surgical management of anorectal malignant melanoma. Aust. NZ.J. Surg. 15: 132-8, 1981.
10. Knutson, C O., G.M. Hori., J.S, Spratt.: Malignant melanoma. Curr.Probl. Surg. 8: 2-55, 1971.
11. Bolivar, J.C..W. J, Harris.,W, Branch.: Melanoma of the anorectal region. Surg. Gynecol. Obstet. 154: 337-41, 1982.
12. Klausner, S., R,Rosin.,A, Merav.: The surgical treatment of malign melanoma. Harefuah 95: 49-51, 1978.
13. Raven, R.W.: Anorectal malignant melanoma. Proc.R. SocMed. 41: 469-74, 1948.
14. Das Gupta, T.K., R.D, Brasfield., M.A, Paglia.: Primary melanomas in unusual sites. Surg. Gynecol. Obstet. 128: 841-8, 1969.

15. Giler, S.,H, Kesler., I.Kot.: Malignant melanoma of the rectum. Report of case and review of the literature. *Harefuah* 95: 337, 1978.
16. Chiu, Y.S., K.K, Unnni., R.W, Beart.: Malignant melanoma of the anorectum. *Dis.Colon Rectum.* 23: 122-4, 1980.
17. Quan, S.H.Q.J.E, White.,M.R, Deddish. : Malignant melanoma of the anorectum. *Dis.Colon Rectum.* 2: 274-83, 1959.
18. Wanebo, H.J.JM,Q.Woodruff.: Anorectal melanoma *Cancer.* 47: 1891-7, 1981.
19. Pack, G.T., R.A., Oropeza.: 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* 10: 161, 1967.
20. Winawer, S.J., W.E, Enker., C.J, Lightdale.: Malignant tumors of the colon and rectum. In: *Bockus Gastroenterology*, Berk, J.E. (ed) W.B. Saunders Co. Philadelphia 4th ed. pp. 2568-69, 1985.
21. Husa, A.,K,Hocherstedt. : Anorectal malignant melanoma. A report of 14 case. *Acta, Chir. Scand.* 140:68-72, 1974.
22. Pickaxd, R.,C.M,Mac.Bride.: 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 Houston Texas. Year Book Publisher, 1976.*
23. Quan, S.H.g.AI.R, Deddish.: Noncutaneous melanoma. *CA.* 16: 111-14, 1966.
24. Morson, B.C., H,Volkstadt. : Malignant melanoma of the anal canal. *J.Clin.Pathol.* 16: 126, 1963.
25. Quinn, D.,C, Selah.Malignant melanoma of the anus: Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 20: 267-9, 1977.
26. Huguier, M.J, Luboinski.: Les melanomes malins ano rectaux, *Arch.Fr.Mal.App.Dig.* 62:579, 1973.
27. Smith, L.S.Jr.: Early detection and diagnosis of malignant melanoma pathology. *Postgraduate Conrse IO.Am.College of Surgeons* pp 123-5, 1977.
28. Stearns, M.W., C.Urmacher., S.Sternberg.: Cancer of the anal canal. *Curr. Probl. Cancer.* 4: 1-44, 1980.
29. Alexander, R.M..L.A, Conc.: Malignant melanoma of the rectal ampulla Report of case and review of the literature. *Dis.Colon Rectum* 20: 53-5, 1977.
30. Goligher, J.C.: Carcinoma of the anal canal and anus. In: *Surgery of the Anus Rectum and Colon.* Goligher, J.C(ed). Third ed. Bailliere Tindall, London, pp. 825-6, 1975.
31. Storer, E.H., S.M, Goldberg., S.Nivotvonga.: Neoplasm of the anus. In: *Principles of Surgery.* Schwartz. S.I, Shires, T.G., Spencer.F.C.Storer E.H.(eds). McGraw-Hill Book Co.New York pp.1236-37, 1984.
32. Breslow.A.: Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann.Surg.* 172:902, 1970.
33. Shackelford, R.T.: Anorectal Neoplasm. In: *Surgery of the Alimentary Tract.* Shackelford, R.T., Zuidema, G. D.(eds.) Second Ed.W.B. Saunders Co.Philadelphia, Vol. 3.pp. 533-35, 1982.
34. Wolf, B.G.,R.R, Dozois.,O.H, Beahrs.: Anal cancer: Squamous and melanom In: *Current Surgical Therapy 1984-1985*, Cameron, J.L. (ed).
35. Abaas, J.S., CP, Karakousis., D.E, Holyoke.: Anorectal melanoma: Clinical features recurrence and patient survival. *Int.Surg.* 65: 423-6, 1980.
36. Pack, G.T., F.G., Martins: Treatment of anorectal malignant melanoma. *Dis.Colon Rectum* 3: 15-24, 1960.
37. Berkley, J.L: Melanoma of the anal canal: Report of a case of Fiveyear survival after abdominoperineal resection. *Dis.Colon Rectum* 3: 159-61, 1960.
38. Garnick, M., J.J, Lokich.: Primary malignnat melanoma of the rectum Rationale for cnoservative surgical management.*J.Surg. Oncol.* 10: 529-31, 1978.
39. Behars, O.H., S.M, Wilson.: Carcinoma of the anus. *Ann. Surg.* 84: 422, 1976.
40. Grodsky,L.: Unsuspected anal cancer discovered after minor anorectal surgery. *Dis.Colon Rectum* 10: 471-77, 1967.