

ALT EKSTREMİTEDE İLERİ DERECEDE LOKAL REKÜRRENS VE İN-TRANSİT METASTAZLI MALİGN MELANOM OLGUSU

THE CASE OF MALIGNANT MELANOMA WITH EXTENSIVE LOCAL RECURRENCE AND IN-TRANSIT METASTASIS IN THE LOWER EXTREMITY

*Ayşin Karasoy Yeşilada, *Fatih Irmak, *K. Zeynep Sevim, **Damlanur Sakız

* Şişli Etfal Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

** Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Malign melanom (MM) deri kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülen tüm dünyada ve ülkemizde insidansı artmakta olan, mortalite oranı en yüksek cilt kanseridir. Malign melanomlu hastaların tedavisinde amaç primer melanomun ve bölgesel lenf nodu metastazlarının ve nadiren uzak metastazların cerrahi olarak tedavisidir. Erken tanı ve yeterli primer cerrahi rezeksiyon malign melanom tedavisinin temelidir.

Lokal nüks, patolojik olarak ilk cerrahi rezeksiyonu geniş lokal eksize edilmiş cerrahi skarın 2 cm dışına kadar gelişen melanomdur ve in-transit metastaz ise orijinal lezyon ve bölgesel lenf nodları alanı arasında kalan alanda orijinal lezyondan 2 cm'den daha uzak gelişen herhangi bir lezyondur.

Malign melanomun lokal nüks ve in-transit metastaz görülme sıklığı ve mortalite oranı yaşla artar.

Sunduğumuz bu olguda 85 yaşında kadın hastanın ayak tabanında tümör kalınlığı 4,75 mm olan malign melanom, geniş lokal eksize edilmiş ve inguinal diseksiyon uygulanmıştır. Takiplerine gelmeyen hasta 2 yıl sonra tüm bacağı yayılmış olan çok sayıda in-transit metastaz ve lokal rekürrens ile başvurmuştur.

Son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalar lokal nüks ve in-transit metastazların özellikle 65 yaşın üzerinde, başlangıç tümör kalınlığı 4 mm'den fazla, mitotik hızı mm^2 de 11'in üzerinde olan ve anjiyolenfatik invazyon bulunan hastalarda görüldüğünü göstermiş ve yaşla ilgili olarak lenfatik fonksiyonların değişerek nod tutulumunun azaldığını ve yaşlı hastalarda in-transit metastazların arttığını saptamışlardır. Böyle yüksek riskli hastalar özellikle teşhisten sonraki ilk 18 ayda erken nükslerin saptanabilmesi için sıkı takip edilmelidirler.

Anahtar Sözcükler: Malign melanoma, in-transit metastaz,

GİRİŞ

Malign melanom (MM) deri kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülmekle birlikte tüm dünyada insidansı artmakta olan, mortalite oranı en yüksek cilt kanseridir. 2000 yılında doğan her 75 kişiden birinde hayatlarının herhangi bir döneminde malign melanom gelişeceği ve bunların %20 sinin tanı konulduktan sonraki 5 yıl içinde yaygın hastalık nedeniyle öleceği öngörülmektedir.^{1,2} MM, tüm kanserlerin % 1,5'ini oluşturur ve kansere bağlı ölümlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. % 40'ı

ABSTRACT

Malignant melanoma (MM) is the third most common skin cancers seen around the world and our country with an increasing incidence and the highest mortality rate of skin cancer. Objective in the treatment of patients with malignant melanoma is adequate surgical management of primary melanoma and regional lymph node metastasis, and rarely distant metastasis. Early diagnosis and adequate surgical resection is the primary basis for treatment of malignant melanoma. Local recurrence (LR) is melanoma occurring within 2cm of the surgical scar of wide local excision of the primary tumor with pathologic evidence of complete initial resection and in-transit metastasis (ITM) is any lesion greater than 2 cm from the original lesion but between the original lesion and regional lymph node basin. The incidence of LR/ITR of malignant melanoma and the mortality rate of MM increase with age.

We present 85-year-old female patient in this case report which was in the bottom of her feet, tm thickness 4.75 mm and wide local excision of malignant melanoma and inguinal dissection was performed. She didn't come her follow-up and 2 years later she was presented with a lot of in-transit metastasis and local recurrence in all right lower extremity.

Recent studies showed that older patients (>65) with thicker tumors (>4mm) have higher risk for local and in-transit recurrence and presented age related altered lymphatic function reduce nodal positivity and increased in-transit disease in older patients. Such higher-risk patients should receive aggressive clinical follow-up evaluation, particularly within the first 18 months of diagnosis for early recurrence.

Keywords: Malignant Melanoma, in-transit metastasis

daha önce var olan bir nevüsten gelişir. Güneş ışınlarına aralıklı ve yoğun maruz kalım, özellikle endojen faktörlerle birlikte olduğunda (Fitzpatrick 1 ve 2 cilt tipi, immün yetmezlik sendromları, genetik yatkınlık) çevresel risk faktörleri arasındaki en büyük risk faktörüdür.³ Kseroderma pigmentosum gibi genetik anomalilere sahip hastalarda malign melanom riski 1000 kat artmıştır.⁴

Malign melanomlu hastaların tedavisinde amaç lokal hastalığın kontrol altına alınması ve mümkünse lenf nodu ve uzak organ yayılımının önlenmesidir.

Erken tanı ve yeterli primer cerrahi rezeksiyon malign melanom tedavisinin temelidir.⁵ Sunduğumuz olguda amaç; malign melanom insidansındaki artışa dikkat çekmek, malign melanom tedavisinde lenf nodu diseksiyonunun rolünü ve ileri evrede tanılanmış, ileri yaştaki bir olguda gerekli cerrahi tedavi yapılmış olsa bile düzenli takip edilemediğinde ortaya çıkabilecek lokal cilt metastazlarının ne kadar ileri boyuta ulaşabileceğini sunmak, yakın takibin önemine dikkat çekmektir.

OLGU SUNUMU

Seksen beş yaşında kadın hasta, ayak topuğunda koyu renkli kitle şikayeti ile dermatoloji polikliniğine başvurmuş, lezyondan punch biyopsi alınmış ve biyopsi sonucu malign melanom olarak tanılanınca cerrahi tedavi için kliniğimize yönlendirilmiş. Fizik muayenesinde; sağ ayak plantar alanda 3x2 cm boyutunda sınırları düzensiz, yüzeyle aynı hizada zemini ülserle, palpasyonla orta sert kıvamda ve ağırlı kitle mevcuttu, ayrıca palpasyonla inguinal ve popliteal alanda patolojik boyutta lenfadenopati saptanmadı. Hastaya kliniğimizde geniş tümör eksizeyonu ve kısmi kalınlıkta deri greftiyle onarım ile sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapıldı. Eksizeyonel biyopsinin histolojik değerlendirilmesinde: Clark level 4, Breslow kalınlığı: 4,75 mm nodüler tip malign melanom olarak tanılandı. SLND biyopsisi sonucu malign melanom lenf nodu metastazı olarak gelen hastaya inguinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Inguinal lenf nodu diseksiyon materyalinde reaktif lenf nodları dışında malignite bulgusu taşıyan ilave LAP saptanmadı. Cerrahi tedavinin tamamlanmasının ve normal yara iyileşmesinin gerçekleşmesinin ardından hasta onkoloji kliniğine konsülte edilmek ve takip edilmek üzere kliniğimizden salih ile taburcu edildi. Taburcu edildikten sonra onkoloji ve plastik cerrahi poliklinik kontrollerine gelmeyen ve uygulamış olduğumuz cerrahi tedavinin dışında herhangi bir onkolojik tedavi (immunoterapi, kemoterapi, radyoterapi) almayan hasta postoperatif 2. yılında polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede; inguinal lenf nodu diseksiyonu yapılan alanın distalinde tüm sağ alt ekstremitede yaygın cilt metastazı ve lenfödem görünümü mevcuttu. (Şekil 1). Operasyondan 6 ay sonra bacakta pigmente lezyonların görülmeye başladığı, son birkaç ayda lezyonların hızla artarak tüm bacağı yayıldığı hasta yakınları tarafından ifade edildi. Uzak metastaz olup olmadığının belirlenmesi amacıyla istenilen tetkiklerde sol akciğer alt lob posterobazal segmentte 25x20 mm, sağ akciğer alt lob medial segmentte 16x15 mm boyutlarında, lobule konturlu, hiperdens subplevral nodüller olduğu görüldü. Uzak metastaz olduğu düşünülen kitleler bulunması, hastanın yaşının ileri, genel durumunun iyi olmaması ve bacak amputasyonunun bu aşamada hastanın yaşam süresinin uzatılmasına bir katkısı olmayacağı düşünülerek bu aşamada herhangi bir cerrahi tedavi önerilmedi. Hasta onkoloji polikliniğine yönlendirildi, fakat hasta onkoloji takip ve tedavi önerilerini de kabul etmedi.



Şekil 1. Sağ alt ekstremitede yaygın cilt metastazı ve lenfödem görünümü

TARTIŞMA

Malign melanomda loko-rejyonel cilt metastazı; primer tümör ile rejyonel lenf nodu arasında kalan alanda metastaz olması olarak tanımlanır. 5 Malign melanom evreleme ve sınıflama sistemi 2009 yılında Amerika Birleşik Kanser komitesi tarafından (American Joint Committee on Cancer) 17 büyük merkezin toplam 30.946 hastasının verilerinin incelenmesi ile revize edilerek 7. Baskısı yayınlanmıştır. Bu çalışma ile primer tümör kalınlığı, tümörün mitoz hızı, tümör ülserasyonu varlığı prognozu belirleyen en önemli prognostik faktörler olarak bildirilmiştir.⁶ Tümör kalınlığının 4mm den fazla, mitotik aktivitenin $>1\text{mm}^2$ ve ülserasyon görülmesi ile prognozun belirgin derecede kötüleştiği gösterilmiştir. SLND evreleme için T1b, T2, T3 ve T4 tümör büyüklüğü ve klinik olarak lenf nodu büyümesi bulunmayan hastalara önerilmiştir.⁶

Stucky ve ark. yaptıkları çalışma ile lokal ve in-transit metastazların özellikle yaşı 65'ten fazla, başlangıç tümör kalınlığı 4 mm'den fazla, mitotik hızı $11>\text{mm}^2$, anjiyolenfatik invazyon bulunan grupta çok fazla olduğunu ve kötü prognoz gösterdiğini bildirmişlerdir.⁷ Bu hastaların başlangıçta ayrıntılı patolojik inceleme (tümör mitoz hızı, anjiyolenfatik invazyonlar açısından) ile saptanıp, özellikle ilk 18 aylık dönemde yakın izlem ile gelişebilecek lokal nüksler ve in-transit metastazların erken saptanması ve tedavi edilmesi ile kötü prognoz kısmen de olsa üstesinden gelinebileceğini iddia etmişlerdir.⁷ Conway ve ark. yaşlı hastalarda daha sık in-transit metastaz ve lokal nüks saptanmasının ve melanomun prognozunu kötü olmasının ilerleyen yaş ile lenfatik fonksiyonların yavaşlaması ve bozulmasına bağlı olarak geliştiğini yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir.⁸

Clary ve ark. SLNB ve ardından yapılan tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu sonrası ilk rekürrens alanının değiştiğini ve loko rejyonel metastaz insidansının uzak metastazlardan daha fazla görüldüğünü göstermiştir.

Ayrıca sentinel lenf nodu pozitifliği olan ve melanom kalınlığı orta derecede olan hastalarda %23 gibi yüksek bir oranda loko rejyonel metastazların görülme sıklığının artmış olduğu gözlemlenmiştir.⁹

Hollanda Kanseri Enstitüsü'nde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 250 hastanın 6 yıllık takibi sonrası tüm popülasyonda in-transit metastaz oranı % 10,8 olarak bulunmuştur. Sentinel lenf nodu diseksiyonu sonucu negatif olan hastalarda bu oran %7, sentinel lenf nodu diseksiyonu pozitif gelip tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda ise bu oran %23 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Stone lenf nodlarına yönelik yapılan cerrahi müdahalelerin lenfatik akımı bozarak in-transit/ loko-rejyonel metastazlara yatkınlığı artırdığını iddia etmiştir.¹¹

Uluslararası literatürde Türkiye'deki malign melanomlu olguların evre ve prognozlarının değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır.¹²⁻¹³ Taş ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları ve 1131 malign melanom olgusunu değerlendirdikleri çalışmada, yaşlı hasta grubunda malign melanomun yıllara göre dağılımında 70 yaş üstü hastaların sayısının gittikçe arttığını ve Türkiye'deki malign melanom hastalarının yaş ortalamasının ABD'deki hastalara göre 7 yaş daha genç olduğunu, hastaların ileri evrede tanınıp, prognozlarının kötü seyrettiğini saptamışlardır.¹³

Tüm bu değerlendirmeler göz önüne alındığında yapılan lenf nodu diseksiyonları, tümör kalınlığının orta-ileri derece olması ve ileri yaş, lenf nodu dolaşımını bozarak, loko-rejyonel metastaz olasılığını artırır. Bizim olgumuzda da ileri yaş (85 yaş), daha önce yapılmış olan inguinal lenf nodu diseksiyonu ve tümör kalınlığının ileri derecede olması (4,75 mm) gibi nedenlere bağlı olduğunu düşündüğümüz lenfatik dolaşımın bozulması sonucu, ileri derecede fazla loko rejyonel metastazların oluştuğunu düşünmekteyiz.

Ekstremitelerdeki in-transit/loko-rejyonel metastazların tedavisi metastazların sayısı, boyutları ve yerleşim yerlerine göre değişir.¹⁴ Eğer sayıca az ve rezeke edilebilecek boyutlardaysa sağlam cerrahi sınırları elde etmek şartıyla cerrahi eksizyon uygun seçenektir. Multipl dermal in-transit/loko rejyonel metastaz varlığında ise karbondioksit lazer kullanılabilir. Fakat bu teknikle rekürrens oranı yüksektir ve bu teknik sadece 1 cm'den daha küçük çaptaki tümörlere uygulanır. Radyoterapi, kriyoterapi, intralezyonel enjeksiyonlar ve elektrokemoterapi gibi diğer tedavi seçenekleri seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Multipl ve sürekli tekrarlayan in-transit/loko-rejyonel metastazların tedavisinde izole ekstremitelere infüzyon/perfüzyonuyla birlikte rejyonel kemoterapi kullanılabilir. Eğer amaç yaşam süresini arttırmaksa amputasyon endikasyonu genellikle yoktur, çünkü amputasyon beklenen yaşam süresini değiştirmez.¹⁵

Malign melanom insidansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır.^{13,16} Malign melanomun insidans artışının tehlikeli boyutlarda olmasına rağmen özellikle erken evrelerde tanınıp, uygun biçimde yeterli cerrahi rezeksiyon ve endikasyonu bulunan durumda yapılan lenf nodu diseksiyonları ve

medikal onkolojik tedaviler ile uzun süreli hastaliksız sağ kalım ve tam iyileşme elde etmek mümkündür.⁵ Bu sebeple, malign melanomlu hastalara cerrahi tedavi eksiksiz uygulanmalı ve gerektiğinde immunoterapi, radyoterapi veya kemoterapiler tedaviye eklenmelidir. Sunduğumuz olguda malign melanomda inguinal lenf nodu diseksiyonu yapılan hastada lenf nodu diseksiyonunun malign melanomunun lokal rekürrensini önleyemediği, fakat lenf nodu diseksiyonu yapılan alandan daha proksimalde malign melanom cilt metastazına rastlanılmadığı gözlemlenmiştir. Literatür taramalarında bu derece ileri lokal rekürrense rastlanılmamış olup, ileri evrede başvurmuş olan bu olguda yapılmış olan lenf nodu diseksiyonunun hastalığın tüm vücuda yayılımını kısmen engelleyerek, geciktirmiş ve hastanın yaşam süresini uzatmış olduğunu, düşünmekteyiz.

SONUÇ

Güneş ışınlarının cilt kanseri gelişimi üzerine etkileri ve bu tehlikenin bozulan çevre koşulları nedeniyle her geçen gün daha da büyümekte olduğu, güneşin zararlı etkisinden korunmak için özellikle çocukluk çağından başlayarak tüm yaşam boyunca güneş koruyucu krem kullanımının yararları, artan malign melanom insidansı ve hastalığın erken evrelerde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesinin hayat kurtarıcı olabileceğinin hem sağlık çalışanları hem de toplum tarafından bilinmesi için yazılı ve görsel basın aracılığıyla bilgilendirmeler yapılmasının çok önemli ve yararlı olacağını düşünüyoruz.

Dr. Ayşin Karasoy YEŞİLADA

Şişli Etfal Hastanesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İstanbul

E-posta: akarasoymd@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Rigel, DS. The incidence of malignant melanoma in the United States: Issues as we approach the 21st century. *J. Am Acad Dermatol* 1996;77:533-7.
2. Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;858425:1-6.
3. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993, 3(6), 395-401.
4. Green A, Trichopoulos D. Skin cancer. In Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of cancer epidemiology*. New York, Oxford University Press, 2002, pp 281-300
5. Balch CM [et al] *Cutaneous melanoma*. 3rd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing Inc. 1998
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.

7. Stucky CCH, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, Pockaj BA. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *The American journal of surgery*, 2010;200(6):770-775
8. Conway W C, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, Morton DL. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1548-52
9. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233(2):250-8.
10. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):681-8.
11. Stone CA. Does sentinel lymph node biopsy increase the risk of in-transit disease in patients with malignant melanoma? *Br J Plast Surg*. 2005;58(5):738-9.
12. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):794-9.
13. Tas F. Age-specific Incidence Ratios in Malignant Melanoma in Turkey: Melanoma in Older People is Increasing. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):353-4.
14. Eggermont AM. Treatment of melanoma in-transit metastases confined to the limb. *Cancer Surv* 1996; 26: 335-49.
15. Turley RS, Raymond AK, Tyler DS. Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):79-103.
16. Şimşek T, Sönmez A, Demir A, Tayfur V, Güneren E, Eroğlu L, et al. Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz. *Türk Plast Rekonstr Es Cer Derg*. 2011;19(3):113-6.