

HEMATÜRİ İLE ORTAYA ÇIKAN METASTATİK MALİN MELANOMA METASTATIC MALIGNANT MELANOMA PRESENTING WITH HEMATURIA

Ahmet Mesrur HALEFOĞLU*, Evren ŞEN*, Ramazan Gökhan ATIŞ**, Ayşe Deniz KAHRAMAN*, Damlanur SAKIZ***, Erbil ERGENEKON**

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, İSTANBUL

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

*** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: We report a rare case of a previously asymptomatic patient presenting with gross hematuria and a bladder mass, which was found to be metastatic melanoma. After transurethral resection of atypical bladder tumor, pathological findings made us suspected malignant melanoma and radiological findings supported metastatic melanoma. The patient died due to widespread disease and systemic therapy was not helpful. Solitary, depigmented and vegetating lesions at cystoscopy also should keep in mind to be metastatic of malignant melanoma, although most of the case reports described these lesions as dark blue-black, solitary or multiple and nodular or vegetating lesions.

Key words: Urinary bladder, Malignant melanoma, Metastasis

ÖZET

Olgu bildirimizde daha önceden asemptomatik olan bir hastada şiddetli hematüri ve mesanede kitle ile ortaya çıkan ender görülen bir metastatik melanoma olgusunu sunuyoruz. Transüretral rezeksiyon ile atipik mesane tümörünün çıkarılmasından sonra patolojik bulgular malin melanoma açısından şüphe uyandırdı ve radyolojik bulgular da metastatik malin melanoma olduğunu destekledi. Sistemik terapiden fayda sağlanamadı ve hastalığın yayılımına bağlı hasta kaybedildi. Olgu bildirilerinin çoğunda lezyonlar koyu mavi-siyah renkte, soliter veya multipl sayıda, nodüler veya vejetatif karakterde tanımlanmakla birlikte sistoskopide görülen soliter, depigmente, vejetatif özellikteki kitlelerin de metastatik malin melanoma olabileceğinin akılda tutulması gerekir.

Anahtar kelimeler: Mesane, Malin melanoma, Metastaz

GİRİŞ

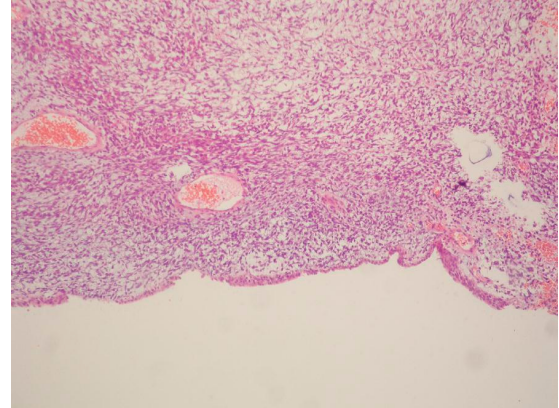
Mesanede malin melanoma metastazı oldukça ender görülen bir durumdur. Mesanede görülen bu metastatik tümörlerin çoğu asemptomatiktir ve genellikle de otopsiden önce tanı almazlar¹. Mesane-nin metastatik lezyonlarının genellikle belirti vermemesine karşılık, yaklaşık %15 olguda belirtiler ortaya çıkabilmekte ve bunların içerisinde de hematüri ilk sırayı almaktadır².

Biz de olgu bildirimizde makroskobik hematüri şikayeti ile ortaya çıkan mesaneye ait metastatik bir malin melanoma olgusunu tanımladık.

OLGU SUNUMU

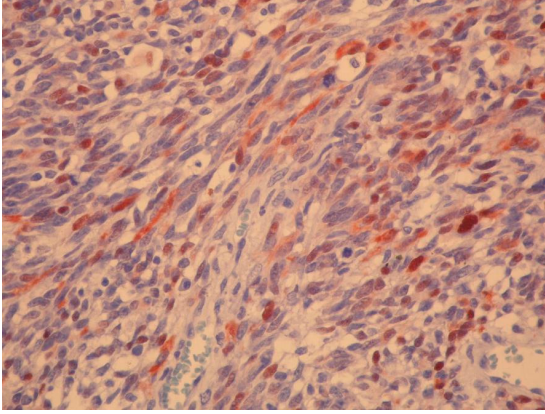
52 yaşında erkek hastada 15 gün önce ortaya çıkan makroskobik hematüri şikayeti mevcuttu. Yapılan intravenöz piyelografiden sonuç alınamayan genel anestezi eşliğinde sistoskopi yapılmasına karar verildi. Sistoskopide yaklaşık 3 cm büyüklüğünde, mesane sol taraf duvarına yerleşimli ve orifisyal açıklıktan uzak yerleşimli solid bir kitlesel lezyon görüldü. Lezyon TUR-BT ile tamamen rezeke edildi. Mesane TUR materyalinin his-

topatolojik incelemesinde iğsi hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon mevcuttu (Resim 1).

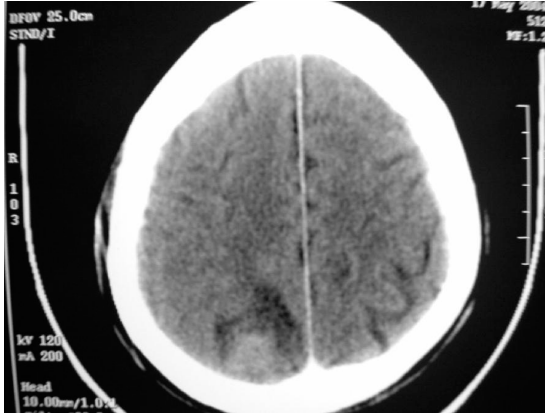


Resim 1. Mesane yüzey epiteli altında hiper ve hiposellüler alanlardan oluşan iğsi hücreli tümöral infiltrasyon, HEx40

İmmünohistokimyasal incelemede Vimentin ile yaygın pozitif boyanma, nörojenik tümörler ve malin melanomda boyanma beklediğimiz S-100 ile fokal boyanma izlendi (Resim 2).



Resim 2. Mesanedeki tümör hücrelerinde S-100 ile boyanma, x200



Resim 3. Kontrastlı kranyal BT aksiyal kesit, sağ parietal lobta etrafında hipodens ödem alanı bulunan, kontrast tutan metastaz ile uyumlu kitlesel lezyon görülüyor.



Resim 4. Kontrastlı batın BT aksiyal kesit, karaciğer ve sol böbrekte metastaz lehine yorumlanan nekrotik alanlar içeren hipodens kiteller izleniyor.

Malin melanom için belirleyici olan HMB45 ve Melan-A, epitelyal tümör belirleyicisi olan pan-sitokeratin (CK), kas kökenli tümörlerde boyanma

beklediğimiz desmin, düz kas aktin (SMA) ve kas spesifik aktin (MSA) ile boyanma görülmedi. Olguda morfolojik düzeyde malin melanom akla gelmekle birlikte immünohistokimyasal bulguların desteklememesi nedeniyle ön planda mezenkimal tümörlerden malin periferik sinir kılıfı tümörü olabileceği yönünde değerlendirildi.

Bu patolojik tanıdan sonra hastanın tarama amaçlı beyin, toraks ve batın bilgisayarlı tomografi (BT)'leri istendi. Kranyal BT'de sağ frontal lobta 12 mm ve yine sağ parietal lobta 27 mm (Resim 3) çaplarında subkortikal alana yerleşimli iki adet lezyon saptandı. Her iki lezyon kontrast madde tutulumu ve periferik hipodens ödem alanı içeriyordu. Bu özellikleriyle lezyonlar beyin metastazları olarak kabul edildi. Toraks BT'de ise sol akciğer üst lob ön segmentte 15 mm çapında spiküler kitlesel lezyon ve alt lob posterobazal segmentte 10 mm çapında, düzgün sınırlı, nodüler lezyon izlendi. Her ikisinin de akciğer metastazı olduğu düşünüldü. Batın BT'de ise karaciğerde 5x4 cm ve 4x3 cm boyutlarında iki adet nekrotik kitlesel lezyon saptandı ve karaciğer metastazı olarak yorumlandı. Ayrıca sol böbrek anterosüperiyorda yerleşmiş 5x3 cm boyutlarında hipodens-heterojen karakterde, sol psoas majör kasına uzanan solid kitlesel lezyon saptandı. Bunun da malin melanomun böbrek metastazı olduğuna karar verildi (Resim 4).

BT bulgularından sonra hastada karaciğerdeki kitleye biyopsi yapılmasına karar verildi ve karaciğer biyopsisinde epitelioid hücrelerden oluşan tümör infiltrasyonu vardı. Bu örnekte Melan-A ve HMB45 ile yaygın boyanma saptandı.

Yapılan dermatolojik incelemede de hastanın ensesinde regrese olan nevoid lezyon bulundu. Bu lezyonun histopatolojik incelenmesinde dermisde artık malin melanom hücreleri görüldü ve primer odak olarak yorumlandı.

Malin melanom ve buna bağlı yaygın metastaz tanısı alan evre 4 hasta uygulanan yoğun sistemik kemoterapiye karşın TUR-BT'den yaklaşık 3 ay sonra hayatını kaybetti.

TARTIŞMA

Malin melanoma insidansı diğer kanser türlerine göre daha hızlı artış göstermekte olup, yılda yaklaşık 50.000 olgu ile tüm yeni tanı konulan kanser olgularının %4'ünü oluşturmaktadır³.

Genitoüriner sistem malin melanom metastazlarının sık görüldüğü bir bölge olup, otopsi serilerine göre hastaların %37'ye varan oranında tutulum görülebilmektedir¹. Genitoüriner sistem metastatik melanomu olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olduğundan, tanı sıklıkla otopsi incelemeleri esnasında konmaktadır.

Semptomatik metastatik malin melanomda üriner trakt belirtilerine oldukça ender rastlanmakta olup^{4,5}, bu hastaların sadece 1/3'ü üriner sistem belirtileri ile başvurmaktadır. Geri kalanında tanı genelde otopsi esnasında konulmaktadır².

Ancak hasta belirtiler ile başvurduğunda uygun tarama kolaylıkla yapılabilir.

Ürolojik tarama lokal ya da metastatik malin melanom olgularında gereksiz radikal cerrahi girişimlerden kaçınmak ve hastalığın yaygınlığını belirlemek için gereklidir. Genitoüriner sisteme ait tümörler hem eksraturar ürografi hem de bilgisayarlı tomografi incelemelerinde gözden kaçabileceğinden, kesin tanının konulabilmesi için sistoskopi yapılması gereklidir.

Yayınlardaki olgu bildirilerinin çoğunda sistoskopi esnasında lezyonlar tek veya multipl sayıda, koyu mavi-siyah renkte ve nodüler veya vejetatif karakterde tanımlanmakla birlikte⁵, bizim olgumuzda olduğu gibi soliter, depigmente, vejetatif özellikteki kitlelerin de metastatik malin melanoma olabileceğinin akılda tutulması gerekir.

Mesanein çoğu tümörlerini primer transizyonel hücreli tümörler oluşturmaktadır. Mesaneye ait metastatik tümörler ender olmakla birlikte, mesaneye en sık metastaz yapan tümörler sırasıyla böbrek, meme ve osteosarkomlardır^{6,7}.

Histopatolojik incelemede tümöre ait önemli bir özellik, metastatik melanoma hücrelerinin sıklıkla yaygın melanomla ilişkili antijenleri değişebilen derecelerde içermeleridir. Bu heterojenite sadece lezyonlar arasında değil, bazen aynı lezyon içerisinde de ortaya çıkabilmektedir⁸. Bazı durumlarda bu değişebilirlik, tanıda ikileme yol açabileceğinden bu durumda olguya özel immüno kimyasal boyamalar yapılması gerekebilmektedir. Bunlar, gp 100, MART-1/Melan-A, veya diğer melanoma antijenlerine karşı olan antibodyleri kapsar.

Biz de olgumuzda histopatolojik tanı koyabilmek için çeşitli immüno kimyasal boyama yöntemlerinden faydalandık.

Metastatik malin melanomun ortalama sağ kalım süresi sadece 6 ile 8 ay kadar olup, bu oran hastalıkla mücadelede hayal kırıklığına yol açmaktadır.

Potansiyel olarak kür şansı bulunan soliter metastazlı olgularda, radikal sistektomi seçilmesi gereken tedavi yöntemi olmakla birlikte, bugüne kadar hiçbir hastanın 3 yıldan fazla hayatta kalamaması, tümörün agresif karakterini ve kötü hastalık seyrini ortaya koymaktadır². Bazı olgularda metastatik lezyonların transüretal rezeksiyon ile çıkarılmasıyla üriner sisteme ait belirtilerde efektif bir palyasyon sağlanabilmektedir.

Hastalığın tedavisinde uygulanan bazı kemo-terapi rejimlerine objektif yanıtlar alındığı halde, bu tedavilerin hastaların sağ kalım sürelerini arttırdığı gösterilememiştir⁹. Melanoma immün modülasyona özellikle duyarlı olduğundan, hastalığın tedavisinde çeşitli immunoterapi stratejileri kullanılmıştır. 600.000-720.000 IU. yüksek doz, bolus interleukin-2 (IL-2) tedavileri ile evre-4 melanomlu hastaların %17-33'ünde olumlu yanıtlar alındığı gösterilmiştir¹⁰. Ayrıca, yüksek dozda IL-2 tedavisine verilen yanıt sıklıkla uzun süreli olup 36 aydan fazla sürmekte ve tümör yükünün derecesine bağımlılık göstermemektedir¹¹.

Böylece tedaviye uygun hastalarda uzun süreli yanıtların elde edilebilmesi için, semptomatik metastatik malin melanomlu olguların sistemik immunoterapinin uygulanabilmesini mümkün kılacak agresif bir tarzda ele alınması gerekir.

Melanoma ile ilişkili antijen bazlı aşılardan ve yüksek aktivasyonlu veya hedefli T hücrelerinin transferinin uygulandığı yeni tedavi yaklaşımları kullanılmakta olup, bunlar IL-2 tedavisi ile sinerjistik etki gösterebilmektedir^{12,13}.

Ancak ne yazık ki bu protokollerin kullanılmasına karşın tedaviye alınan yanıt %20 civarında kalmaktadır. Böylece malin melanom günümüzde hala etkili bir standart tedavinin bulunamadığı hastalık konumunu sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Stein BS, Kendall R: Malignant melanoma of the genitourinary tract. J Urol. 132: 859-868, 1984.
- 2- Menendez Lopez V, Alvarez-Vijande Garcia R, Sole Arques M, et al: Bladder metastasis of malignant melanoma; report of a case. Arch Esp Urol. 55: 1277-9, 2002.
- 3- Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin. 49: 8-31, 1999.

- 4- **Dahm P, Gschwend JE:** Malignant non-üthelial neoplasm of the urinary bladder; a review. *Eur Urol.* 44: 672-681, 2003.
- 5- **Demirkesen O, Yaycioglu O, Uygun N, et al:** A case of metastatic malignant melanoma presenting with hematuria. *Urol Int.* 64: 118-120, 2000.
- 6- **Mohan H, Ahal S, Nada R, et al:** Osteosarcoma of the bladder: A case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 44: 451-452, 2001.
- 7- **Feldman PA, Madeb R, Naroditsky I, et al:** Metastatic breast cancer to the bladder: A diagnostic challenge and review of the literature. *Urology;* 59: 138, 2002.
- 8- **Cormier JN, Abati A, Fetsch P, et al:** Comparative analysis of the in vivo expression of tyrosinase, MART-1/Melan-A and gap100 in metastatic melanoma lesions: Implications for immunotherapy. *J Immunother.* 21: 27-31, 1998.
- 9- **Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al:** A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer;* 64: 2024-2029, 1989.
- 10- **Lee CSD, Komenaka IK, Hurst-Wicker KS, et al:** Management of metastatic malignant melanoma of the bladder. *Urology;* 62: 351, 2003.
- 11- **Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al:** Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA;* 271: 907-913, 1994.
- 12- **Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al:** Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science;* 298: 850-854, 2002.
- 13- **Minev BR:** Melanoma vaccines. *Semin Oncol.* 29: 479-493, 2002.