

Larinks kanserli bir hastada gelişen metakron primer kutanöz melanom

Metachronous primary cutaneous malignant melanoma in a patient with laryngeal carcinoma

Adnan GÖRGÜLÜ,¹ Süleyman PIŞKIN,¹ Yıldız GÜRSEL,¹ Ömer YALÇIN,² Hakan KARAGÖL³

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Dermatoloji Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

Larinks kanserli olgularda çoklu primer tümör kavramı uzun zamandan beri üzerinde durulan bir konudur. Larinks kanserinin seyri sırasında ortaya çıkan primer tümörler sıklık sırasıyla akciğer, ağız ve orofarinksten kaynaklanırlar. Bununla birlikte, laringeal karsinom seyri sırasında nadir olarak primer deri neoplazilerinin görüldüğü bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, primer larinks karsinomlu 43 yaşında bir erkek hastanın tedavisinden iki yıl sonra ortaya çıkan primer kutanöz melanoma rapor edildi ve son gelişmeler ışığında literatür bilgileri gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Larinks kanseri; malign melanom; tümör; metakron tümör; çoklu primer.

Multiple primary tumors have long been considered as a feature of laryngeal carcinoma. The most common sites of primary tumors appearing during the course of laryngeal carcinoma were, in order, the lung, mouth and oropharynx. However, primary cutaneous neoplasm reported during the course of laryngeal carcinoma occurs very rarely. We report a case of primary cutaneous malignant melanoma that developed during the follow-up of a 43-year-old male with primary laryngeal carcinoma. We review the literature with these recent developments.

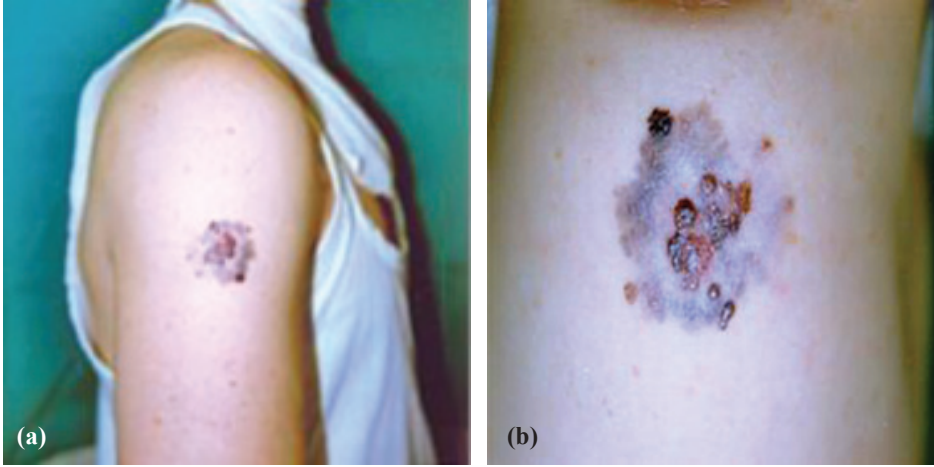
Key words: Laryngeal carcinoma; malignant melanoma; neoplasm; metachronous neoplasm; multiple primary tumors.

Larinks kanserleri, tüm kanserler içerisinde %2, baş-boyun kanserleri içerisinde yaklaşık %25 oranında görülür. Yoğunlaştığı yaşlar 45-75 arasındadır. Larinks kanserlerinin oluşumundaki risk faktörlerinin başında sigara gelmektedir. Bundan başka alkol kullanımı, lökoplaziler, akut ve kronik larinks enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar; sesin kötü kullanımı, larinks etkileyen her türlü irritan ajanlar, iyonize radyasyon ve heredite risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Önceleri 10/1 olan erkek/kadın oranı, son zamanlarda kadınlarda sigara içimindeki artışa bağlı olarak 5-6/1'e çıkmış bulunmaktadır. Larinks karsinomlarının %95'ini epidermoid karsinom oluşturmaktadır.^[1] Verrüköz karsi-

nom, bazosellüler karsinom, fusiform hücreli karsinom, adenokarsinom, adenokistik karsinom ve mezanşimal kaynaklı maligniteler oldukça az görülür. Larinks kanserleri, diğer organ maligniteleri ile prognostik açıdan kıyaslandığında nispeten daha iyi tümörlerdir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, bu hastalığa erken tanı konabilme şansının yüksek olmasıdır. Ayrıca, larinksin anatomik yapısı da tümörün lokalize kalmasında önem taşır. Larinks kanserli hastalarda ikinci bir maligniteye sık rastlanır. Malignite saptanan bir kişide altı ay içinde ortaya çıkan ikinci maligniteye senkron, altı aydan sonra gelişenlere metakron tümör adı verilmektedir.

İletişim (Correspondence): Dr. Adnan GÖRGÜLÜ. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Edirne, Turkey.
Tel: +90 - 284 - 235 76 41 / 1280 e-posta (e-mail): adnangorgulu@trakya.edu.tr

© 2011 Onkoloji Derneği - © 2011 Association of Oncology.



Şekil 1. (a) Sağ kol üzerinde displastik nevüs zemininde gelişen kutanöz melanom. **(b)** Kahverengi-siyah plak üzerinde, yer yer kümeleşme eğilimi olan hiperpigmente papüler lezyonların görünümü.

Larinks kanseri saptanan ve total larinjektomi geçirmesinden iki yıl sonra, sağ kolunda doğumundan itibaren bulunan nevüs üzerinde metakron olarak gelişmiş kutanöz melanom saptanan bir olguyu, literatürde nadir rastlandığından sunmayı uygun bulduk.

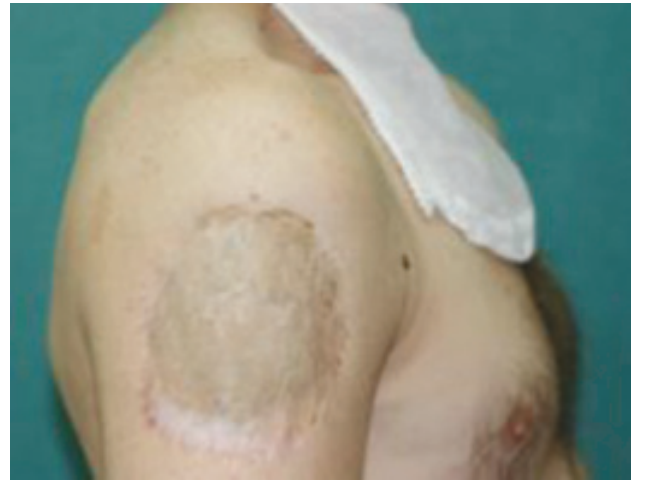
OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında erkek hasta Dermatoloji Polikliniğimize, sağ kolunda doğuştan beri varolan ancak son bir aydır giderek büyüyen ve renk değiştiren nevüsü nedeniyle başvurdu. Hastanın hikayesinde iki yıl önce larinks kanseri nedeniyle total larinjektomi ve sol radikal boyun diseksiyonu ameliyatı geçirdiği, çıkarılan piyesin patolojik incelemede iyi diferansiye epidermoid karsinom olarak raporlandığı, evresinin T4aN0M0 olarak belirlendiği ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulandığı öğrenildi. Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde sağ deltoid bölge üzerinde, yaklaşık 3x4 cm ebadında, düzensiz ancak keskin sınırlı, açık kahverengi-mavi plak üzerinde, kahverengi-siyah, yer yer kümeleşme eğilimi olan hiperpigmente papüler lezyonlar görüldü (Şekil 1a, b).

Hastanın ailesinde displastik nevüs ve kutanöz melanom öyküsü yoktu. Hasta çiftçilikle uğraşmaktaydı ve uzun süre güneşe maruziyet öyküsü mevcuttu. Yapılan fizik muayenede lenfadenopatiye rastlanmadı ve diğer sistemik muayeneleri do-

ğaldı. Dermatolojik muayene sonucunda, lezyondan malign melanoma ön tanısıyla, *punch* biyopsi yapıldı. Biyopsi materyelinin Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmesi sonucunda, dermoepidermal bileşkede yuvalanmalar oluşturan adalar halinde atipik melanositlerden oluşan tümör dokusu görüldü. İmmünohistokimyasal çalışmalarda HMB45 diffüz kuvvetli reaksiyon veren bulgular saptanarak malign melanom olarak rapor edildi.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı tarafından yapılan konsültasyonda, lezyonun total eksizyonu uygun bulundu. Hastaya 3 cm temiz cerrahi sınır kalacak şekilde tümör ek-



Şekil 2. Ameliyat edilen ve grefflenen kutanöz melanomun iki yıl sonraki görünümü.

sizyonu, greftleme ve iki adet sentinel lenf nodu eksizyonu ameliyatı uygulandı. Çıkarılan dokunun histopatolojik incelenmesi sonucunda Clark düzeyi IV, Breslow kalınlığı 1.6 mm olarak rapor edildi. Lezyonda milimetrekarede iki mitotik aktivite, tümörü infiltre eden dokuda yoğun lenfositik aktivite izlendi. Mikroskopik düzeyde satellit nodül pozitif. İki adet sentinel lenf nodu tutulumu söz konusu iken, kas, lenfatik ve damar invazyonu saptanmadı. Tümörün displastik nevüs zemininden geliştiği bildirildi. O dönemde çekilen kafa, servikal bölge, toraks ve batin tomografilerinde metastatik odak görülmedi. Hasta bu bulgularla evre III B malign melanom olarak kabul edildi.

Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda hastaya bir yıl süreyle ilk 4 hafta, haftada 5 gün 9 milyon Ü/SC ve sonraki haftalarda, haftada 3 gün 9 milyon Ü/SC olacak şekilde interferon- α tedavisi uygulandı. Tedavisinin ilk aşamasında parasetamole cevap veren ateş yüksekliği gözlemlendi. Bir yıllık takip sırasında her ay tam kan sayımı ve rutin biyokimya tahlilleri; üç aylık periyodlarla akciğer grafisi, batin ultrasonografisi ve kulak burun boğaz muayenesi; altı aylık periyodlar ile de torakal, abdominal ve servikal tomografiler yapıldı ve bir patoloji saptanmadı. İki yılın sonunda larinks kanseri ve kolundaki malign melanomu ile ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmediği görülen hasta halen kliniğimiz tarafından takip edilmektedir (Şekil 2).

TARTIŞMA

Çoklu primer tümör kavramı ilk olarak 1889 yılında Billroth tarafından kullanılmıştır. Son yıllarda giderek uzayan yaşam süresi, günlük hayatta kanserojenlerin artışı, erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişim, çoklu primer tümör görülme sıklığını artırmaktadır.^[2] 1932 yılında Warren ve Gates tarafından çoklu primer tümör kavramı için tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler sırasıyla; 1) Yeni tümör dokusu, diğer tümör dokusundan en az 2 cm uzakta gelişmeli, 2) Her tümörün histopatolojik olarak malign olduğu tespit edilmeli, 3) Her tümörün diğerinin metastazı olmadığı gösterilmelidir.^[3]

1973 yılında Brownson ve ark. iki malignite arasındaki ortaya çıkış süresini esas alarak, çoklu pri-

mer tümörleri gruplandırmışlardır. Aynı anda tanı konulan tümörler simultane primer tümör, altı ay içinde tanı konulan yeni tümör senkronize primer tümör, altı aydan sonra tanı konulan tümör metakronize primer tümör olarak adlandırılmıştır.^[3]

Malignitesi bulunan hastaların farklı organlarında yeni bir malignite gelişme sıklığı %1.7 ila 3.9'dur.^[3] Baş-boyun kanserleri bulunanlarda bu oranlar daha yüksek olup, uzun dönem takip sonrasında bir başka primer tümör gelişme oranı %10-25 arasında bulunmaktadır. Larinks kanserli hastalarda en sık görülen primer tümörler sırasıyla akciğer, ağız ve orofarenks lokalizasyonludur.^[4]

Schwartz ve ark.^[5] 1978-1990 yıllarını kapsayan süre içinde 851 baş-boyun kanseri bulunan hastaların %19'unda (162 olgu) ikinci bir tümör saptanmış olup, bunlardan 66 olguda senkron, 96 olguda ise metakron malignite gelişmiştir.

Spector ve ark.^[6] 1971-1991 yılları arasında, 2550 larinks ve hipofarinks karsinomunun %8.9'unda (228 olgu) ikinci bir primer maligniteye rastladıklarını bildirmektedirler.

Farhadieh ve ark.^[7] 1967-2007 yılları arasında en az üç yıl, ortalama olarak 59 ay takip ettikleri, 987 larinks karsinomlu hastanın, %21.1'inde (208 olgu) ikinci primer tümör saptamışlardır. Bunların 83'ü baş-boyun bölgesinde, 56'sı akciğerde, dördü özofagusta, 65'i ise bu bölgelerden uzakta bir yerde ortaya çıkmıştır. İkinci primer tümörlerden baş-boyun bölgesindekiler ortalama 116 ay sonra, akciğer ve özofagus lokalizasyonlular 66 ay sonra ortaya çıkmışlardır. Araştırmacılar senkron olanların ortalama ortaya çıkış süresini 21 ay, metakron olanlarda ise 93 ay olarak bulmuşlardır.

Hsu ve ark.^[8] 1990-2000 yılları arasında retrospektif olarak taradıkları 392 larinks kanserli, 146 dil kanserli toplam 538 olgunun 77'sinde ikinci primer tümör saptamışlardır. Dil kanserli hastaların %12'sinde (18 olgu), larinks kanserlerinin ise %15'inde (59 olgu) ikinci primer tümör geliştiğini tesbit etmişlerdir. Larinks kanserli olguların altısında senkron, 53'ünde metakron ikinci primer tümör gelişmiştir. Larinks kanserli olgularda ikinci primer tümör gelişmesi larinks kanserine müdahaleden ortalama 59 ay sonra idi. Bunların %41'i

KAYNAKLAR

(24 olgu) baş-boyun bölgesinde, %59'u (35 olgu) baş-boyun dışında yerleşmişlerdi.

Gao ve ark.^[9] 1973-1996 yılları arasında taramaları 20074 larinks kanserli hastanın %17.6'sında (3533 olgu) ikinci primer tümör bulunduğunu saptamışlardır.

Larinks kanserli hastaların, herhangi bir deri bölgelerinde primer deri tümörü gelişme oranı ise oldukça nadirdir. 1985 yılında yayınlanan bir çalışmada, 1389 larinks kanserli hastanın takiplerinde, 138 olguda ikinci bir primer tümör geliştiği saptanmıştır. Bu olgulardan da sadece ikisinde deri malignitesi görüldüğü bildirilmiştir.^[10]

Olgumuzda gelişen primer kutanöz melanom, larinks kanseri tanısından iki yıl sonra ortaya çıktı ve bu nedenle metakron primer kutanöz melanoma olarak kabul edildi.

İkinci primer tümörün ortaya çıkmasında ilk tümör mü, yoksa ilk tümöre uygulanan tedaviler mi etkili olmaktadır? Bu konu araştırıldığında, ikinci primer tümörlerin gelişmesine, önceki tümöre uygulanan tedavilerin etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Larinks karsinomlu 987 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, radyoterapi alan hastalarda ikinci primer tümör gelişiminin arttığına yönelik bir sonuca ulaşılamamıştır.^[11] Yine ikinci primer tümörlerin gelişiminde, uygulanan tedavi yönteminin dışında, hastanın immün yetmezlik durumu, genetik ekspresyon ve/veya tümör süpresör genlerdeki kalıtsal defekt, sigara, yaşlılık, diyet ve mesleki maruziyet gibi birçok risk faktörünün etkisi suçlanmaktadır.^[12] Olgumuzun ailesinde kutanöz melanoma öyküsü yoktu. Hastamıza larinks kanseri sonrası tedavi amacıyla radyoterapi uygulanmıştı. Ancak, kolunda doğuştan itibaren displastik nevus bulunmaktaydı. Çiftçilikle uğraştığı için çocukluk yaşından itibaren ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktaydı. Hastamızda ikinci primer kutanöz melanomanın, mevcut displastik nevüsün üzerinden geliştiği histopatolojik olarak tespit edildi.

Larinks kanseri sonrası ikinci primer tümörlerin sık ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurularak hastaların düzenli takibi yapılmalıdır. Erken dönemde teşhis, hastanın yaşamını olumlu etkilemektedir.

1. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):194-200.
2. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75(6):1343-53.
3. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2020-6.
4. Joo YH, Jung CK, Sun DI, Kim MS. Synchronous laryngeal squamous cell carcinoma and Hodgkin lymphoma of the head and neck region. *Auris Nasus Larynx* 2009;36(4):501-4.
5. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994;74(7):1933-8.
6. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001;111(6):1079-87.
7. Farhadieh RD, Salardini A, Yang JL, Russell P, Smee R. Diagnosis of second head and neck tumors in primary laryngeal SCC is an indicator of overall survival and not associated with poorer overall survival: a single centre study in 987 patients. *J Surg Oncol* 2010;101(1):72-7.
8. Hsu YB, Chang SY, Lan MC, Huang JL, Tai SK, Chu PY. Second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the tongue and larynx: an analysis of incidence, pattern, and outcome. *J Chin Med Assoc* 2008;71(2):86-91.
9. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):427-35.
10. Miyahara H, Yoshino K, Umatani K, Sato T. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 1985;99(10):999-1004.
11. Farhadieh RD, Rees CG, Yang JL, Salardini A, Russell P, Smee R. Radiotherapy in larynx squamous cell carcinoma is not associated with an increased diagnosis of second primary tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(4):315-9.
12. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. p. 2939-64.