

Akciğerin Primer Malign Melanomu: Endobronşiyal Lezyondan Nadir Bir Tanı

Primary Malignant Melenoma of the Lung: A Rare Diagnosis from an Endobronchial Lesion

Esin Bilgin Konyalıhatipoğlu¹, Dilek Karadoğan¹, Çiğdem Öztürk², Sibel Gökse³, Hasan Türüt⁴, Ünal Şahin¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Rize, Türkiye.

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı Rize, Türkiye.

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Rize, Türkiye.

⁴Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Rize, Türkiye.

Anahtar kelimeler: Endobronşiyal lezyon, hemoptizi, malign melenom, primer akciğer malignitesi

Key words: Endobronchial lesion, hemoptysis, malignant melenoma, primary lung malignancy

Sorumlu Yazar: Esin Bilgin Konyalıhatipoğlu
esinhatipoglu3@gmail.com

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Başvuru Tarihi: 02 Şubat 2022

Kabul Tarihi : 29 Nisan 2022

Özet

Giriş: Solunum yollarının oldukça agresif seyreden primer akciğer kanseri ve mezotelyoma gibi tümörlerinin yanında nadiren malign melanom da akciğerde primer lezyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Literatürde sayılı örnekleri olan akciğerin primer malign melanomu (PMML) tanısı koyduğumuz bir vakayı bu yazıda sunmaktayız.

Olgu: 78 yaşında erkek hasta hemoptizi şikayeti ile başvurdu. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol akciğer üst lob da kitlesel lezyon izlenen hastada yapılan fiberoptik bronkoskopi işlemi de sağ akciğer üst lob girişini tamamen kapatan endobronşiyal lezyon saptandı. Aynı senansta lezyondan alınan biyopsinin patoloji sonucu primer malign melenom infiltrasyonu şeklinde raporlandı. Çekilen tüm vücut pozitron emisyon tomografisinde (PET) sadece lezyonda patolojik tutulum izlendi. Yapılan ayrıntılı cilt bakışı normaldi.

Tartışma: PMML, genellikle sigara içimi ile belirgin bir korelasyon olmaksızın orta yaşlı erkeklerde görülmekle birlikte daha sık olarak alt loblarda ve sol akciğerde rastlanır. Tümör dokusu büyük çekirdekli ve belirgin nükleollü, nükleer atipi ve çok sayıda mitotik figürlü epitelyal ve / veya iğsi hücrelerden oluşmaktadır; genellikle S-100, HMB 45 ve Melan-A ile immün boyama göstermektedir. Erken teşhis ve cerrahi rezeksiyon olanağı, bu vakaların sağkalımı için ana belirleyicidir.

Giriş

Malign melanom (MM); deri maligniteleri arasında en ölümcül ve en kötü prognozla seyreden tümörler olup melanositlerin fokal olarak kontrolsüz büyümesi ile gerçekleşir. Bunun yanında MM ayrıca deri gibi keratinite dokular dışında mukozal yüzeylere sahip özofagus da dahil olmak üzere birçok ekstra kutanöz bölgeden kaynak alabilir; ancak akciğerden kaynaklanan MM son derece nadirdir. Akciğerde görülen malign dönüşümler arasında en ender görülen türdür. Akciğerde primer malign melanom (PMML) tanısı cilt, mukozalar, gözler gibi diğer olası kaynak olabilecek bölgeler ayrıntılı incelenmeli buralarda malignite ekarte edilmelidir(8). Malign melanom (MM), derinin en yaygın malignitelerinden biridir, ancak potansiyel olarak insan vücudunun tüm bölgelerini etkileyebilmektedir(5). MM derinin yanı

sıra gözler, burun boşluğu, mide, karaciğer ve serviks gibi organlardan birincil olarak kaynaklanmaktadır. PMML, tüm akciğer tümörlerinin <math><0.01\%</math>ini oluşturur ve genellikle agresif bir klinik seyir ile karakterizedir. Akciğer genellikle melanositlerden yoksundur ve bu nedenle melanom gelişimi için olası bir organ değildir, ancak akciğerde melanom varlığı için çeşitli teorilerle açıklanmaktadır: (1) embriyogenez sırasında iyi huylu melanositlerin göçü, (2) gırtlak ve yemek borusunda epitel hücrelerinin melanositik hücrelere transformasyonu, (3) gırtlak, yemek borusu ve akciğerlere melanositlerin olası göçünü veya (4) submukozada hücrelerin ortak bir embriyolojik orijini paylaşmaları nedeniyle hücrelerin melanojenik metaplaziye uğramaları.

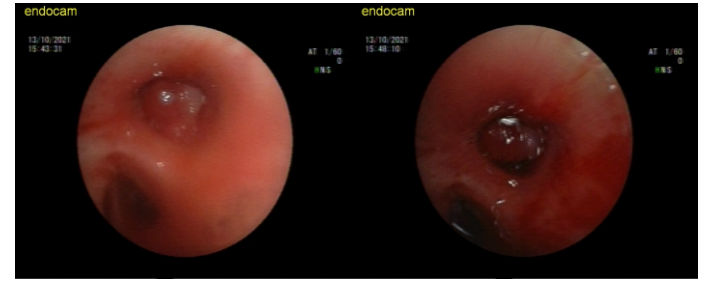
Sık görülmemesi yönüyle PMML, pulmoner kitlere yaklaşımda ayırıcı tanı aşamasında çok alt sıralarda kendine yer bulur. Ayırt edici radyolojik bir özelliğinin olmaması da tanı koymayı ayrıca zorlaştırmaktadır. Olguların çoğunda en sık başvuru semptomları, postobstrüktif pnömoni özellikleriyle birlikte öksürük ve hemoptizi, lobar kollaps ve tümörün sık endobronşiyal yerleşimine bağlı atelektazidir. Bununla birlikte, PMML 'nin kesin tanısında en önemli aşama, birincil melanom bölgelerinin dışlanmasıdır. 7564 kutanöz melanom vakası Harpole ve arkadaşları tarafından gözlemlenmiş ve rapor edilmiştir. Serilerinde hastaların %12 'sinde tanısız ikilemlere yol açan akciğer metastazı gelişebildiği sonucuna ulaşılmıştır. Aslında daha önce yayınlanmış birçok rapor ve seri, gerekli tanı kriterlerinden ve ayrıca ekstrapulmoner primer bölgenin dışlanmasından yoksundur. Jensen ve Egedorf, PMML tanısı için gerekli olan 4 kriteri ortaya koymuşlardır: (1) soliter akciğer kitlesi veya nodülü; (2) IHC (immunohistokimyasal) ve / veya elektron mikroskopisi ile doğrulanan tipik histopatoloji; (3) patolojik inceleme bir melanomu açıkça ekarte etmedikçe, önceden melanom öyküsü veya kutanöz, mukus zarı veya oküler lezyonun eksizyon / fulgurasyonu olmaması; ve (4) tanı anında göğüs dışında gösterilebilir bir melanom olmaması. Pulmoner melanom tanısı için histolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilir, ancak mikroskopik benzerlikler nedeniyle onu metastatik melanomdan ayırt etmek çok zordur. Metastatik melanomlu hastaların yaklaşık %5-10'unda kaynağı bilinmeyen primer melanom vardır. Bu ikilemi çözmek için, Allen ve Drash tarafından üç kriter gerektiren pulmoner melanom için histolojik kriterler önerilmiştir: (1) bronş epitelinin hemen altında melanom hücrelerinin yuvalanması ile birleşme değişikliği, (2) bir bölgedeki malign hücreler tarafından bronş epitelinin istilası epitelyal ülserasyon olmadan ve (3) yukarıda açıklanan değişikliklerin altında bariz bir melanom. Çalışmamıza konu olan hastamızın biyopsisi yukarıda belirtilen üç kriteri karşıladı. Melan-A ve HMB 45 ile güçlü pozitiflik gösterdi. Klinik ve histolojik kriterlere göre PMML tanısı konuldu ve hastaya cerrahi (pnömonektomi / lobektomi) planlandı. PMML'nin erken evrelerinde cerrahi müdahale uygun görünmektedir ve önceki raporlara göre tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Mevcut kanıtlar, lobektomi veya pnömonektominin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak uzun süreli sağkalım için en iyi şansı temsil ettiğini göstermektedir. En sık uygulanan cerrahi işlemler lobektomiler ve wedge parankimal rezeksiyonlardır(5). Tedavi edilmeyen melanom vakaları,

melenomun patolojik tipine ve hastalığın gelişim süresine bağlı olarak, genellikle metastaz yapma eğilimindedir ve ölümlerle sonuçlanmaktadır(2).

Olgu

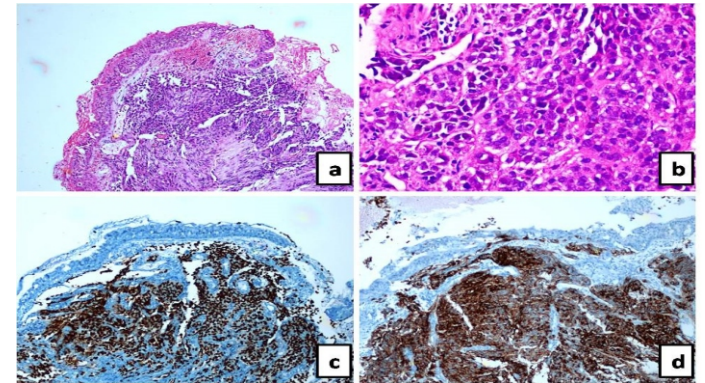
78 yaşında erkek hasta acil servise non-masif hemoptizi şikayetiyle başvurdu. Hastanın sigara kullanım öyküsü yoktu. Bilinen hipertansiyon koroner arter hastalığı tanıları olan hasta acil servise her biri bir çay kaşığı kadar olacak şekilde 3 kez öksürükle gelen balgamla karışık ağızdan kan gelmesi şikayetiyle başvurmuştu. Acil serviste çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol akciğerde kalp sınırından başlayarak periferik uzanan kitlesel lezyon izlendi.

Toraks BT'de izlenen lezyona yönelik yapılan bronkoskopi işleminde sol akciğer mukozasında peteşiyel lezyonlar izlendi. Sol akciğer üst lob girişini tamamen kapatan endobronşiyel lezyon izlendi.



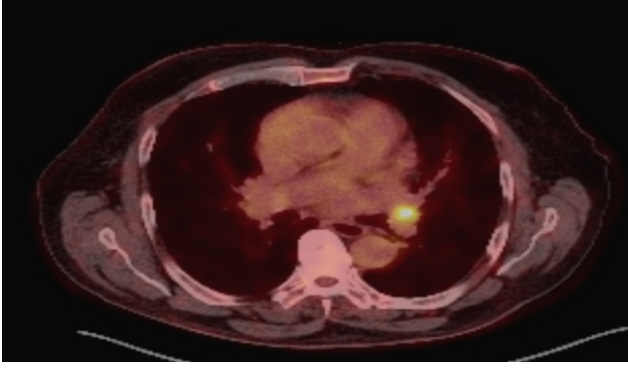
Şekil 1. Bronkoskopi de gözlenen sağ akciğer üst lob girişini tamamen tıkayan endobronşiyel lezyon

Aynı seansta lezyondan multiple punch biyopsiler alındı. Sol akciğer üst lob bronş lavajı da alındı. Buradan alınan biyopsi sonuçları primer malign melanom infiltrasyonu şeklinde raporlandı. Tümör hücrelerinden yapılan immunohistokimyasal incelemelerde SOX10 (+), HMB45 (+), S100 (+), Sinaptofizin zayıf (+), Kromogranin (-), TTF-1 (-), P40 (-), CK7 (-), PSA (-), CAM5.2 (-), CDX2(-), İNSM-1 (-) boyama izlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek saptandı.



Şekil 2. (a) Tumoral proliferation forming solid nests under the normal surface epithelium (HEx100) (b) Tumor cells with large eosinophilic cytoplasm, and some with prominent nucleoli at high magnification (HEx400) (c) Immunohistochemically strong Sox 10 positivity in tumor cells (Anti Sox10x100) (d) Strong HMB 45 positivity in tumor cells (AntiHMB45x100).

Hasta dermatoloji birimine konsulte edildi. Tüm vucut taması için pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET BT) çekildi. PET BT'de primer tümoral lezyon dışında başka bir odak saptanmadı.



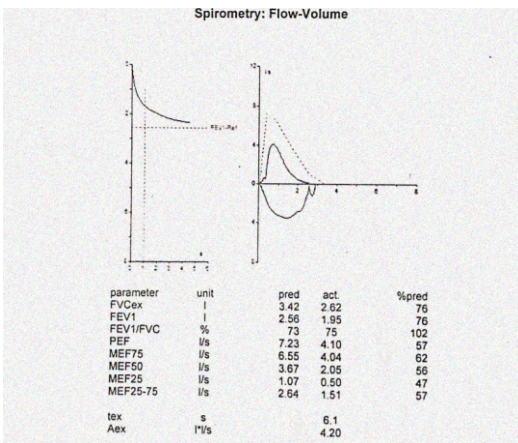
Şekil 3. PET BT de tek odakta gözlenen patolojik FDG tutulumu

Hasta operabilite açısından göğüs cerrahisine konsulte edildi. Solunum fonksiyon testi (SFT) ile birlikte kısa etkili bronkodilatasyon sonrası reverzibilitesine bakıldı. Hastadaki sınırlı solunum rezervi ve majör rezeksiyon olasılığı açısından, operasyon sonrası tahmini FEV1 (zorlu ekspirasyon manevrasının 1.saniyesinde akciğerlerden atılan litre hava miktarı) hesabı için akciğer perfüzyon sintigrafisi uygulandı.

Akciğer perfüzyon Sintigrafisi	
Klinik Bilgi	: Spl pnömonektomi sonrası post-op tahmini FEV1 hesaplaması.
Teknik	: 5 mCi Tc-99m MAA' nın IV enjeksiyonunu takiben anterior ve posterior görüntüler alınmıştır.
Bulgular	: Alınan anterior ve posterior görüntülerde total akciğer perfüzyonunun %63.7' sini sağ akciğer, %36.3' ünü sol akciğer oluşturmaktadır. Sol pnömonektomi planlanan hastanın tahmini postop rezidüel akciğer fonksiyonları;
FEV1	: 1.24 lt olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3. Postop FEV1 hesabı için yapılan perfüzyon sintigrafisi

Bu değerlendirme sonucu operasyona (sleeve lobektomi / pnömonektomi) uygun bulunan hasta göğüs cerrahisine yönlendirildi.



Şekil 4. (a) Bronkodilatör öncesi uygulanan sft de ölçülen fvc ve fev1 değerleri (b) Bronkodilatör sonrası uygulanan sft de ölçülen fvc ve fev1 değerleri

Tartışma

Malign melanom, deri melanositlerden köken almasının dışında ağız boşluğu ve özofagus gibi kutanöz olmayan yapılardan da primer lezyonlar köken alabilmektedir. Akciğer primer malign melanomu ender rastlanan bir malign dönüşüm olup; tüm akciğer tümörleri içinde yüz binde bir vakada görülmüştür(7).

2019 yılında ABD'de yapılan bir derlemede 1916 yılından sonrası incelemeye alınmış ve sonuçlarında yaklaşık dünyada her yıl 41.000 melanomla ilişkili ölüm ve 16.000 yeni tanı; bununla birlikte, bildirilmiş sadece 41 PMML vakası mevcut bulunmuştur(3). Vakaların prognozlarına bakıldığında 6 ay içinde ölüm gözlemlendiği sonucuna ulaşılmıştır. Bütün vakalar incelendiğinde bulunan ortak sonuçlar şunlardır: Cinsiyet dağılımı olarak nerdeyse eşit bir dağılım bulunmuştur; % 52'si erkek ve % 48'i kadın, tanı anındaki ortalama yaş 59,1 (vakaların yaş dağılımı 29 ile 90 arasında dağılmakta idi) olduğu, vakaların % 67,5' inde tanı anında metastaz saptanmıştır. En çok metastaz alan bölgeler karşı akciğer, karaciğer, beyin ve kemiklerde tespit edilmiştir (3).

Konu ile ilgili güncel bir sistematik derlemede yayınlanmış bildirilen akciğerde primer ortaya çıkan malign melanom vakaları seriler haline getirilerek incelenmiş ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Lezyonların çoğunun sol akciğer ve alt lobları tercih ettiği gözlenmiştir. Bu eğilimin, sağ tarafı etkilemeye daha yatkın olan akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında farklı bulunmuştur. Ek olarak, mevcut verilere sahip lezyonların % 71' i, şu anda en yaygın akciğer kanseri türü olan ve esas olarak akciğerlerin periferik bölgelerinde meydana gelen akciğer adenokarsinomunun aksine, akciğerlerin merkezi bölgelerinde daha çok bulunduğu tespit edilmiş ve bu verinin klinikte hastanın olası tanısı açısından akılda tutulması çok önemli bir bilgi olduğu söylenmiştir. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri de cerrahi şansının vakaların %70 inde mümkün olmasıdır ki bu primer akciğer kanseri veya malign mezotelyoma ile karşılaştırıldığında çok iyi yüzdendir(5). Bizim olgumuzda da hastanın lezyonu sol akciğerde ve üst lobta yerleşmişti. Çekilen PET BT de lezyon dışında patolojik tutulum mevcut değildi. Dolayısıyla bu durum bize Paliogiannis ve arkadaşlarının derleme çalışma sonuçlarındaki gibi hastamızın operasyon için uygun bir vaka olduğunu göstermektedir. Vakamızın, bu büyük sistematik derleme çalışması ile birebir örtüşen özellikleri mevcuttu. Bu özellikler dikkate alındığında vakamızın literatüre kazanımı PMML ye yaklaşım açısından klinik çalışmalara önemli bir katkı olacağı düşüncesindeyiz.

Akciğerin primer malign melenomu sıklıkla endobronşiyal yerleşimde karşımıza çıkar. Klinik prezentasyon olarak hastalar öksürük, hemoptizi, postobstrüktif pnömoni veya atelektazi semptomları gösterebilmektedirler. Vakaların %30'u tesadüfi saptanan vakalardan oluşmaktadır(6). Bunun yanında 2019 yılında Banniak ve arkadaşları 13 yaşında plevral efüzyon ile prezente olan bir primer malign melenom vakasını da literatüre sunmuşlardır(1). Bizim olgumuzda da başvuru sebebinin hemoptizi olması endobronşiyal lezyon şeklinde tutulum yapmış olması yukarıda bahsi geçen çalışmaların sonuçları ile örtüşmektedir. Pulmoner malignitelerde sıklıkla rastladığımız hemoptizi ile prezentasyon PMML vakalarında da en önemli semptomlardan biri olup klinisyene ayırıcı tanı için akılda tutulması gereken önemli bir antitedir.

Akciğerde melenom lezyonları nadir de olsa "crazy paving" paterni oluşturarak da karşımıza çıkabilir. Bu patern akciğerde pulmoner alveoler proteinozis (PAP) başta olmak üzere yaklaşık 40 farklı pulmoner patolojide görülebilmektedir. Yikuan Feng ve arkadaşlarının bildirdiği bir vaka örneğinde 60 yaşında erkek hastada bu paterne rastlanmıştır. Bu vakanın primer pulmoner melenom vakası olarak ilk bildirilen "crazy paving" paterni olmadığı vurgulanmış ayırıcı tanı için akılda tutulmasının önemi üzerinde durulmuştur.

Sonuç

Bu olgu sunumu ve literatür incelemesi ile oldukça sıra dışı ve nadir görülen bu hastalıkla ilgili güncel tıbbi literatüre kritik veriler eklemeyi amaçladık.

PPMM'nin klinik sunumu, teşhisi ve potansiyel tedavileri ile ilgili güvenilir veriler, sağlık çalışanları için daha fazla erişilebilir hale gelmekte ve bu özellikle kesin tanı kriterlerinin oluşturulması ve yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla, bu durumun tanımlanması ve yönetiminde umut verici bir dönem haline gelmektedir.

Kaynaklar

1. Baniak, Nick, Mark Podberezin, Selliah C. Kanthan, and Rani Kanthan. 2017. "Primary Pulmonary/Pleural Melanoma in a 13 Year-Old Presenting as Pleural Effusion." *Pathology - Research and Practice* 213(2): 161-64.
2. Elwood, J Mark, and Janet Jopson. 1997. "Melanoma and Sun Exposure: An Overview of Published Studies." *International journal of cancer* 73(2): 198-203.
3. Figueroa Rodriguez, Fernando, Ahsan Uddin, and Justine Nasr. 2019. "Primary Pulmonary Malignant Melanoma Found While Evaluating New Onset Cough: A Case Presentation and Literature Review." *Case reports in pulmonology* 2019.
4. Ost, David, Carmel Joseph, Helen Sogoloff, and Geetha Menezes. 1999. "Primary Pulmonary Melanoma: Case Report and Literature Review." In *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier, 62-66.
5. Paliogiannis, Panagiotis et al. 2020. "Primary Melanoma of the Lung: A Systematic Review." *Medicina* 56(11): 576.
6. Wilson, Reginald W, and César A Moran. 1997. "Primary Melanoma of the Lung: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Eight Cases." *The American journal of surgical pathology* 21(10): 1196-1202.
7. Yamamoto, Yoko et al. 2017. "Primary Malignant Melanoma of the Lung: A Case Report." *Molecular and clinical oncology* 7(1): 39-41.
8. Yünce, Muharrem, Stephen Selinger, William Krinsky, and Daniel P Harley. 2018. "Primary Malignant Melanoma of the Lung: A Case Report of a Rare Tumor and Review of the Literature." *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 8(1): 29-31.

Abstract

Introduction: In addition to tumors of the respiratory tract, such as primary lung cancer and mesothelioma, which have a very aggressive course, malignant melanoma can rarely be encountered as a primary lesion in the lung. In this article, we present a case with a diagnosis of primary malignant melanoma of the lung (PMML), which is one of the few examples in the literature.

Case: Our patient, a 78-year-old male patient, was admitted with the complaint of hemoptysis. A mass lesion was observed in the left upper lobe of the left lung in computed tomography of the thorax, and an endobronchial lesion was detected in the fiberoptic bronchoscopy procedure that completely blocked the entrance to the left upper lobe of the lung. The pathology result of the biopsy taken from the lesion in the same session was reported as primary malignant melanoma infiltration. In the whole body positron emission tomography (PET), pathological involvement was observed only in the lesion. Detailed skin examination was normal.

Discussion: PMML is usually seen in middle-aged men without a clear correlation with smoking, but it is more commonly found in the lower lobes and left lung. Tumor tissue consists of epithelial and/or spindle cells with large nuclei and prominent nucleoli, nuclear atypia and numerous mitotic figures; usually show immunostaining with S-100, HMB 45 and Melan-A. Early diagnosis and the possibility of surgical resection are the main determinants for the survival of these cases.