

# Bir olgu nedeniyle malign melanomlarda palyatif radyoterapi

## Palliative radiotherapy for malign melanoma: a case report

Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,<sup>1</sup> Murat ÇALOĞLU,<sup>1</sup> Füsun TOKATLI,<sup>1</sup> Zafer KOÇAK,<sup>1</sup> Ruşen COŞAR-ALAS,<sup>1</sup> Kamuran İBİŞ,<sup>1</sup> Hakan KARAGÖL,<sup>2</sup> Ercüment ÜNLÜ,<sup>3</sup> Cem UZAL<sup>1</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Radyoloji Anabilim Dalı

Malign melanom oldukça kötü prognozlu bir cilt kanseri türüdür. Genel olarak radyorezistan olduğu düşünülmektedir. Günümüzde bu hastalığın tedavisinde sıklıkla hipofraksiyone radyoterapi şemaları kullanılmakla birlikte, standart tedavi şemasını belirleyebilecek literatür çalışmaları bulunmamaktadır. Bu yazıda, evre IV malign melanom tanılı, kanaması 5 fraksiyonda toplam 20 Gy eksternal radyoterapi ile etkin ve güvenli bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Malign melanom; melanom/patoloji/radyoterapi; neoplazm, multipl birincil/patoloji/radyoterapi.

Malignant melanoma is a skin cancer with poor prognosis. Historically melanoma has been thought of as a relatively radioresistant tumour. Nowadays, radiation delivered according to hypofractionated schedule is the most used, although there are few data confirm that this schedule improves the therapeutic impact. We report a case, with stage IV malignant melanoma, whose tumoral bleeding was palliated successfully giving 20 Gy external radiotherapy in 5 fractionations.

**Key words:** Malignant melanoma; melanoma/pathology/radiotherapy; neoplasms, multiple primary/pathology/radiotherapy.

Malign melanom, melanositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen bir neoplazmdır. Bu malignitenin %90'ından fazlası dermal kaynaklı olup pigmente nevüslerden meydana gelmektedir. Melanom insidansı her yıl %5 oranında artmaktadır.<sup>[1]</sup> Malign melanomların vücutta dağılımlarına bakıldığında %25-30'unun baş-boyun bölgesinde bulunduğu görülmekte ve bu yerleşim bölgesinin prognozu olumsuz etkilediği bildirilmektedir.<sup>[1]</sup>

Kolayca erken tanı konulabilmesine, önemli prognostik faktörlerin belirlenmiş olmasına ve bunların ışığında tedavi planlamasında aşama kaydedilmesine rağmen, halen birçok hasta ya metastatik evrede tanı almakta ya da metastatik evreye ilerlemektedir. Metastatik olguların tedavisindeki asıl amaç semptomların palyasyonudur. Melanom

tedavisinin tarihsel seyrine baktığımızda radyorezistan bir tümör olarak kabul edildiğini görmekteyiz. Günümüzde radyoterapi (RT) genel olarak hipofraksiyone şemalar ile uygulanmakla birlikte, bu tedavinin etkinliğini gösteren geniş literatür çalışmalarına rastlanmamaktadır.

Bu olgu sunumunda, malign melanomun palyatif tedavisinde uygulanan 5 fraksiyonda toplam 20 Gy hipofraksiyone RT şemasının etkinliği, literatür eşliğinde değerlendirildi.

### OLGU SUNUMU

Yetmiş üç yaşındaki erkek hasta, Aralık 2004'de sağ kulak önünde kanayan, enfektif, kötü kokulu yara yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde; sağ preauriküler bölgeye uyan lokalizas-

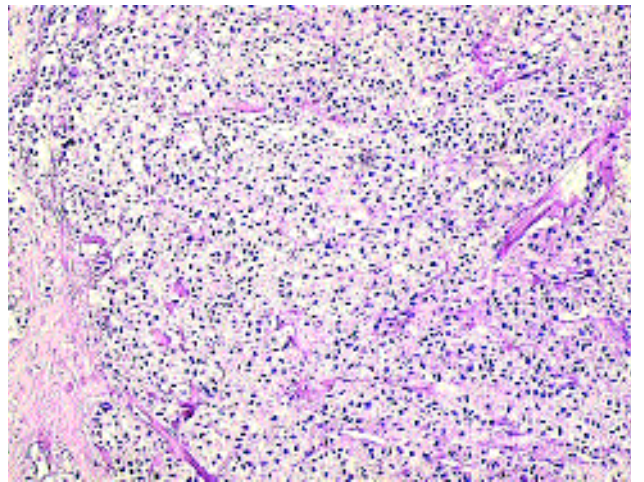


**Şekil 1. (a, b)** Sağ preaurikuler bölge yerleşimli yaklaşık 10x15 cm boyutlarında kanamalı, enfekte vejetan lezyonun önden ve yandan görünüşü.

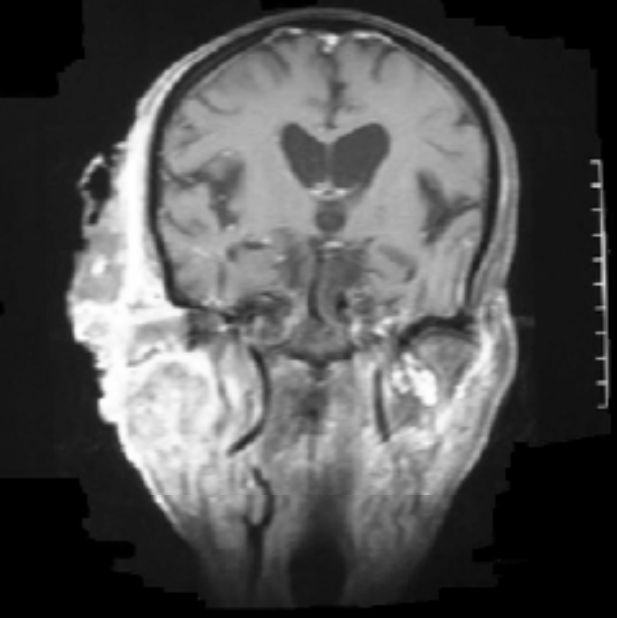
yonda yaklaşık 10x15 cm boyutlarında kanamalı, kötü kokulu vejetan lezyon izlendi (Şekil 1). Palpasyonda iki taraflı servikal lenfadenopatiye rastlandı. Olgunun performans durumu WHO III olarak saptandı. Hikayesinde, sağ kulağının önünde yaklaşık 30 yıldır 1 cm çapında nevüs olduğu, son 6 aydır lezyonun büyümesi, sınırlarının düzensizleşmesi ve kanama eklenmesi nedeniyle başvurduğu öğrenildi. Lezyondan yapılan insizyonel biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesinde fibromigzoid stroma içerisinde solid adalar ve pseudoalveolar patern oluşturmuş tümöral oluşum izlendi. Tümör iri pleomorfik nükleuslu ve geniş sitoplazmalı, atipik hücrelerden oluşmaktaydı. Sık atipik mitoz dikkati çekmekteydi. Tümör içinde dağınık yerleşimli melanin pigmenti mevcuttu. Yapılan immunohistokimyasal boyamada tümör hücreleri, HMB45 ve Melan A ile pozitif olarak belirlendi. Bu histopatolojik tablo ışığında olgu, malign melanom tanısı aldı (Şekil 2).

Yapılan magnetik rezonans görüntüleme tetkikinde skalpte sağ frontobazal ve temporal seviyeden başlayarak submandibular düzeye dek uzanım gösteren parotis bezini ve sol kulak yolunu infiltr-

re eden, infraorbital-premaksiller alanda supralabial ve mental bölgeden kontralateral yönde uzanım gösteren ve yer yer 5 cm derinliğe varan diffüz tümöral oluşum izlenmekte ve mandibula sağ bölümü angulus düzeyinde fokal kemik iliği infiltrasyonu seçilmekteydi (Şekil 3). Toraksın bilgisayarlı tomografisinde (BT) akciğer parankiminde,



**Şekil 2.** Malign melanom. Geniş sitoplazmalı iri nükleuslu hücreler pseudoalveolar yapılar oluşturmakta. Arada melanin pigmenti görülmekte (H-E x 100).



**Şekil 3.** Sağ frontobazal seviyeden submandibular düzeye dek uzanım gösteren, 5 cm derinliğe varan ve mandibulada fokal kemik iliği infiltrasyonu yapan tümörün MRI görüntüsü.

en büyüğü 3 cm boyutunda çok sayıda metastatik oluşum, üst batın BT’de karaciğer sağ lob posterior segmentte yaklaşık 4x3.5 cm boyutlarında, sağ lob anterior segmentte 4x3 cm boyutlarında metastazla uyumlu hipodens solid lezyonlar saptandı. Servikal BT’de, her iki juguler lenf zincirinde bü-



**Şekil 4.** 20 Gy palyatif radyoterapi sonrası tümör yanıtı.

yüğü 1.5 cm çapında radyolojik olarak malign kriterler taşıyan multipl lenfadenopatiler izlenmekteydi. Evre IV olarak kabul edilen olguya ileri yaş ve düşük performans durumu nedeniyle kemoterapi düşünülmedi. Lezyon bölgesinde palyasyon sağlamak amacıyla tek lateral sahadan Co-60 teleterapi cihazı (Cirus, Cis-Bio Int, Gif Sur Yvette, Fransa) ile ardışık 5 fraksiyonda 20 Gy uygulanan eksternal RT ile lezyon boyutlarında %60 oranında küçülme, kanama ve enfeksiyon kontrolü sağlandı (Şekil 4). Hasta üç ay sonra primer lezyonunda palyasyon devam ederken masif hemoptizi nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Malign melanom oldukça kötü seyirli bir hastalıktır. Tümör kalınlığı ve çapı, lenf nodu tutulumu, anatomik yerleşim, ülserasyon varlığı, cinsiyet, yaş, histolojik tip, mitotik indeks, lenfatik veya vasküler invazyon durumu hastalığın prognozunu etkilemektedir. Baş-boyun yerleşimli melanomlar, ekstremiteler yerleşimli melanomlara göre daha kötü, avuç içi ve tırnak lokalizasyonuna göre daha iyi prognoza sahiptirler. Baş-boyun yerleşimli melanomlar arasında ise en kötü seyreden grup kranyum lokalizasyonunda özellikle de saçlı deri bölgesinde yer alan lezyonlar olduğu, yüz yerleşimli olanların ise daha iyi seyrettiği gösterilmektedir. Genç hastalarda ve kadınlarda daha uzun sağ kalımlar görülmektedir. Hastalığın en sık bölgesel lenf nodlarını tuttuğu görülmekte ve bu tutulumun olması beş yıllık yaşam şansını yarıya indirmektedir. Ülsere melanomlar ise epidermisi yukarı itmek yerine invazyon yapma eğilimli olmaları nedeniyle agresif davranış sergilemektedir.<sup>[1]</sup>

Melanomların tedavisinde geleneksel görüş RT’ye yanıtın olmadığı yönünde olmasına rağmen bu görüşü destekleyen prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>[2,3]</sup> Yapılan araştırmalarda melanom hücrelerinin subletal hasar tamir kapasitelerinin çok yüksek olduğu ve bu nedenle konvansiyonel RT şemalarının yeterli etkiyi sağlayamadığı gösterilmiştir. Barranco ve ark.,<sup>[4]</sup> 1971 yılında melanom hücrelerinin 4 Gy gibi yüksek fraksiyon dozlarına yanıt verdiğini kanıtlanmasının ardından, Harwood ve ark.<sup>[5]</sup> yüz yerleşimli lenti-



go malign melanomun RT ile tedavi edilebildiğini göstermiştir. Yine bu dönemlerde Habermalz ve ark.,<sup>[6]</sup> fraksiyon dozu eğer 4 Gy'in üzerinde olursa melanomun cilt altı metastazlarının RT ile kontrol edilebildiğini kanıtlamışlardır. Buradan yola çıkarak malign melanom olgularında fraksiyon başına yüksek dozların uygulandığı hipofraksiyone doz şemaları ile tedavi edilebileceğini gösteren çalışmalar hız kazanmıştır.

RTOG'nin ölçülebilir tümörü olan 126 olguyu değerlendirdiği prospektif randomize çalışmasında olgular iki kola ayrılmış, 63 olgu yüksek fraksiyon dozlu (4x8 Gy), 64 olgu ise konvansiyonel fraksiyon dozlu (20x2.5 Gy) RT ile tedavi edilmiştir.<sup>[7]</sup> Her iki kolda benzer yanıt oranları bulunması öncelikle hayal kırıklığı yaratmasına rağmen, çalışmanın yeniden değerlendirilmesinden sonra karşılaştırılan dozların melanom tedavisinde etkin dozlar olmadığı sonucuna varılmıştır. Daha da önemlisi bu değerlendirmede, RTOG çalışmasında elde edilen %60'lık yanıt oranının melanomun radyorezistan bir tümör olmadığı görüşünü desteklediği savunulmuştur.<sup>[8,9]</sup> Johansen ve ark.nın<sup>[10]</sup> çalışmasında ise 8 Gy fraksiyon dozları kullanılmış, makroskopik veya mikroskopik hastalıkta 3x8 Gy hipofraksiyone tedavi şemasının etkinliği gösterilmiştir.

Hipofraksiyone RT'nin unrezektabl hastalığın palyasyonundaki etkinliğini gösterebilecek geniş olgu içeren çalışmalar bulunmamaktadır. Literatürde palyatif amaçlı RT uygulanan olgularda lokal kontrol oranları %26-44 olarak bildirilmektedir.<sup>[10,11]</sup> Bununla birlikte Overgaard<sup>[12]</sup> fraksiyon dozu 4 Gy'in üzerinde tutularak yapılan hipofraksiyone RT ile melanom depositlerinde tam yanıt oranını %59 olarak bildirmektedir.

Malign melanom vücuttaki her organa metastaz yapabilmektedir. Multipl organ metastazı varlığında beklenen ortalama yaşam süresinin 6-9 ay olduğu bilinmektedir. Akciğer metastazlarında bu sürenin 11 aya kadar uzayabildiği, beyin, karaciğer ve kemik metastazlarında ise ancak 3-4 ayı bulabildiği görülmektedir.<sup>[1]</sup> Olgumuzda karaciğer ve akciğerde metastaz olması nedeniyle tedavi semptomların palyasyonuna yönelik planlanmıştır. Performans durumu WHO III olan olguya kemoterapi

uygulanmamıştır. Olgunun tedavi bitiminde 3 ay sonra metastatik hastalık nedeniyle kaybedildiği görülmektedir.

Birçok merkezde melanom tedavisinde 5 fraksiyonda 30 Gy veya 33 Gy hipofraksiyone RT şemaları tercih edilmektedir.<sup>[8,9]</sup> Bizim olgumuza performansı kötü ve hastalığı yaygın olduğu için ardışık 5 fraksiyonda 20 Gy tedavi uygulanmış ve %60 palyasyon sağlanmıştır.

Sonuç olarak, eksize edilemeyen ya da ameliyat yapılamayan olgularda 5x4 Gy dozlarında RT'nin etkin bir palyatif tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Ancak optimal doz ve tedavi şemalarını gösterecek geniş olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Apaydın F. Anatomik özellikler ve klinik gidiş. In: Esassolak M, editor. Baş-boyun kanserleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2003. p. 605-19.
2. Bastiaannet E, Beukema JC, Hoekstra HJ. Radiation therapy following lymph node dissection in melanoma patients: treatment, outcome and complications. *Cancer Treat Rev* 2005;31(1):18-26.
3. Ang KK, Byers RM, Peters LJ, Maor MH, Wendt CD, Morrison WH, et al. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(2):169-72.
4. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM. The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res* 1971;31(6):830-3.
5. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(7):1019-21.
6. Habermalz HJ. Irradiation of malignant melanoma: experience in the past and present. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(1):131-3.
7. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(3):429-32.
8. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989;16(3):169-82.
9. Trott KR. The optimal radiation dose per fraction for the treatment of malignant melanomas. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 1991;20(4):905-7.
10. Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, Quirt I. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer* 1983;51(2):226-32.
  11. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, McLeod GR, Bryant G, Tripcony L, et al. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 1995;19(3):369-71.
  12. Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:867-72.