

Over Karsinomunda Cilt Metastazına Yaklaşım

20

Mine DAĞGEZ¹

GİRİŞ

Yumurtalık kanseri en yüksek ölüm oranlarına sahip jinekolojik kanserlerdir ve pek çok hastada metastaz tablosunda görülmektedir. Genellikle doğrudan periton boşluğuna yayılmakla beraber, lenf damarları ve kan damarlarını kullanarak da metastaz yapabilir. Uzak metastazlara teşhis anında veya tedavinin seyri esnasında rastlanabilmektedir. Yumurtalık kanserinde cilt metastazları çok nadir görülen vakalardır. Son yıllarda artan tedavi seçenekleri ve sağkalım oranlarına bağlı olarak artan oranlarda görülmektedir. Yumurtalık kanserinin cilt metastazlarının insidansı %1,9 ila %5,1 arasında değişmektedir (1). Cilt metastazları izole nodül, çoklu nodüller, inflamatuvar metastaz ve yara yeri metastazları şeklinde olabilmektedir. Genel olarak sınıflamak gerekirse cilt metastazlarını 2'ye ayırabiliriz: Rahibe Joseph nodülleri (Sister Joseph Nodules-SJN) ve SJN- dışı deri metastazları. Göbek ve çevresi cilt ve cilt altı dokusu, gerek embriyolojik gelişim evrelerinden aldığı özellikler, gerekse yakınlık sebebiyle karın içi ve pelvis içi yapılar ile ilişki içindedir. Bu sebeple de bu bölgenin farklı kanser tiplerinin metastazıyla oluşmuş lezyonlarına sık rastlanmaktadır ve bunlara tarihsel olarak 'Sister Joseph' nodülleri ismi verilmiştir. Bunların oluşumunda özellikle yumurtalık kanserinde başlıca mekanizma periton yolu ile metastazdır. SJN-dışı cilt metastazlarında ise genellikle yara yeri skar metastazları veya yüzeysel lenfadenopatiye komşu alanlar söz konusudur. Metastazların sık görüldüğü bir bölge olmakla beraber, bu bölgenin birincil malignitelerinin de olabileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum A.B.D., minedagez@gmail.com

cilt metastazlarına eşlik eden yaygın hastalık varsa, bu hastalarda sağ kalım çok olumsuz olabilmektedir. Bu hastaların genellikle tekrarlayan kemoterapi uygulaması öyküleri olduğu ve çoğu ilaca direnç geliştirdikleri düşünülecek olursa, seçenekler son derece kısıtlı olabilmektedir diyebiliriz. Borderline ve düşük gradeli yumurtalık tümörlerinde cilt rekürrensleri çok sık ve kısa sürede gelişmektedir. Tanı veya tedavi amacıyla uygulanan hemen her cerrahi işlem sahasında hastalık tekrarına rastlanabilmektedir. İyi olan nokta bunların çoğunda lezyonun cerrahi olarak çıkarılması, ek kemoterapi verilse veya verilmese dahi, yeterli olmaktadır (28).

Tedavide belirleyici olan nokta hastanın başvuru anındaki bulgularıdır. İlk tanı anında eşlik eden SJN- tipi cilt metastazı bulunan olgularda standard tümör sınırlayıcı cerrahi yani sitoredüktif cerrahinin tüm basamakları uygulanmalı ve ciltteki lezyon da temiz sınırlar ile çıkarılmalıdır. Sonraki dönemde ek kemoterapi açısından hasta değerlendirilmelidir. Asit ve yaygın karın içi hastalık varlığında cerrahi öncesi kemoterapi yani neo-adjuvan kemoterapi düşünülebilir (3, 29). Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların genel sağ kalımları, cerrahi uygulanan evre 4 hastalarinkine benzerdir (30).

Cerrahi kesi veya laparoskopik port sahalarında gelişen tek cilt rekürrenslerinde en iyi tedavi yöntemi cerrahi olarak çıkarılmasıdır (3). Kemoterapiye dirençli lezyonlarda ışın tedavisi yani radyoterapi de bir seçenek olabilir [31]. Eşlik eden çok sayıda metastazı veya ciltte yaygın metastazı olan hastalarda yönetim hasta bazlı yapılmalıdır. Bölgesel ağrı, kanama ve/veya enfeksiyonun kontrolü için palyatif çözümler olarak elektro-koterizasyon, kimyasal maddelerle lezyonun sabitlemesi ve ışın tedavisi akılda bulundurulmalıdır (32, 33). Bağışıklık sistemini uyarıcı özelliği bulunan ajanlardan Imiquimod' un meme kanserinin cilt metastazında kullanımı ve Catumaksobab' ın asit içine uygulanması sonrası cilt metastazında düzelme izlenen çalışmalar da mevcuttur (34, 35). Son zamanların gözde konusu immün checkpoint inhibitörlerinin ileri evre, kemoterapiye dirençli yumurtalık kanserinde umut vadediyor olduğunu ve yaygın peritoneal hastalık izlenen, kemoterapiye dirençli ve cilt metastazı da bulunan yumurtalık kanseri vakalarına faydası olabileceğini belirtmek gerekmektedir (36).

KAYNAKÇA

1. Yılmaz Z, Bese T, Demirkiran F, et al. Skin metastasis in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(suppl 1 (S1)):414–8.
2. Cheng B, Lu W, Xiaonyun W, et al. Extra-abdominal metastases from epithelial ovarian carcinoma: an analysis of 20 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:611–4.
3. Otsuka I. Cutaneous Metastases in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1292. Published 2019 Sep 2. doi:10.3390/cancers11091292
4. Majmudar, B.; Wiskind, A.K.; Croft, B.N.; Dudley, A.G. The Sister (Mary) Joseph nodule: Its significance in gynecology. *Gynecol. Oncol.* 1991;40, 152–159.

5. Giannopoulou L, Kasimir-Bauer S, Lianidou ES. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(2):186-197. doi:10.1515/cclm-2017-0019
6. Antonio AM, Alves JV, Goulao J, et al. Ovarian carcinoma presenting as cutaneous nasal metastasis. *An Bras Dermatol* 2016;91(5 suppl 1):101-4.
7. Kim YJ, Kim SK, Kim HD, et al. A case of skin metastasis of ovarian cancer (mucinous cystadenocarcinoma). *Korean J Dermatol* 2010;48:342-5.
8. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: A study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005;15: 776-779.
9. Ramirez PT, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases: Etiology and prevention. *Gynecol. Oncol.* 2003;91:179-189.
10. Sundaram GM, Quah S, Sampath P. Cancer: The dark side of wound healing. *FEBS J.* 2018;285:4516-4534.
11. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumor-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14:399-416.
12. Keskin D, Kim J, Cooke VG, Wu CC, Sugimoto H, Gu C, De Palma M, Kalluri R, LeBleu VS. Targeting vascular pericytes in hypoxic tumors increases lung metastasis via angiopoietin-2. *Cell Rep.* 2015;10:1066-1081.
13. Browning L, Patel MR, Horvath EB, Tawara K, Jorczyk CL. IL-6 and ovarian cancer: Inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:6685-6693.
14. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes supports tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta* 2013;181:1533-1541.
15. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: At least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum. Pathol.* 2018;80:11-27.
16. Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (Suppl. 1):i45-i49.
17. Sugarbaker PH. Sister Mary Joseph's sign. *J. Am. Coll. Surg.* 2001;193:339-340.
18. Abu-Rustum NR, Rhee EH, Chi DS, Sonoda Y, Gemignani M, Barakar RR. Subcutaneous Tumor Implantation after Laparoscopic Procedures in Women with Malignant Disease. *Obstet. Gynecol.* 2004;103:480-487.
19. Nodofor BT, Soliman PT, Schmelzer KM, Nick AM, Frumovitz M, Ramirez PT. Rate of port-site metastasis is uncommon in patients undergoing robotic surgery for gynecological malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011;21:936-940
20. Cheng H, Gao C, Zhang R, Yang Z, Zhang G. Two independent incidences of skin metastases in the umbilicus and abdominal wall in ovarian serous adenocarcinoma. A case report and review of the literature. *Medicine* 2017;96:49.
21. Robinson WR, Beyer J, Gri_NS, Kanjanavaikoon P. Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012;22:43-46.
22. Iyengar NM, Gucalp A, Dammenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J. Clin. Oncol.* 2016;34:4270-4276.
23. Pawelec G. Does patient age influence anti-cancer immunity? *Semin. Immunopathol.* 2019;41:125-131.
24. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;22:19-26.
25. Wronski M, Klucinski A, Krasnodebski IW. Sister Mary Joseph nodüle: a tip of an iceberg. *J Ultrasound Med.* 2014;33:531-534.
26. Chernozhukov KA, Marghoob AA, Larouture ME, Deng L, Busam KJ, Myskowski PL. Dermoscopic findings in cutaneous metastases. *JAMA Dermatol* 2014;150:429-433.
27. Psarras K, Symeonidis N, Baltatzis M, Notopoulos A, Nikolaidou C. Umbilical metastasis as primary manifestation of cancer: A small series and review of the literature. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8:17-19.
28. Furukawa N, Nishioka K, Noguchi T, Kajihara H, Horie K. Port-Site Metastasis of Mucinous Borderline Ovarian Tumor after Laparoscopy. *Case Rep. Oncol.* 2014;7:804-809.
29. Otsuka I, Matsuura T. Skin metastases in epithelial ovarian and fallopian tube carcinoma. *Medicine* 2017;96:e7798.
30. Trope CG, Elstrand MB, Sandstad B, Davidson B, Oksefjell H. Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV? *Eur. J. Cancer* 2012;48:2146-2154.
31. Lee SW, Park SM, Kim YM, Kim YS, Choi EK, Kim DY, Kim JH, Nam JH, Kim YT. Radiation therapy is a treatment to be considered for recurrent epithelial ovarian cancer after chemotherapy. *Tumori* 2011;97:590-595.
32. Reinhold RG, Lokich JJ. Electrocoagulation: Palliative surgery to control metastatic cutaneous malignancy. *J. Surg. Oncol.* 1979;11:207-211.
33. Nakai N, Okuzawa Y, Katoh N. Clinical usefulness of Mohs' chemosurgery for palliative purposes in patients with cutaneous squamous cell carcinoma with risk factors or without indication for surgery: Three case

- reports. *J. Dermatol.* 2015;42:405–407.
34. Henriques L, Palumbo M, Guay MP, Bahoric B, Baik M, Kavan P, Batist G. Imiquimod in the Treatment of Breast Cancer Skin Metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:e22–e25.
 35. Fossati M, Buzzonetti A, Monego G, Catzola V, Scambia G, Fattorossi A, Battaglia A. Immunological changes in the ascites of cancer patients after intraperitoneal administration of the bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM _ anti-CD3). *Gynecol. Oncol.* 2015;138: 343–351.
 36. Mittica G, Genta S, Aglietta M, Valabrega G. Immune Checkpoint Inhibitors: A New Opportunity in the Treatment of Ovarian Cancer? *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1169. Published 2016 Jul 20. doi:10.3390/ijms17071169.