

Melanomda Takip

Follow-up of Melanoma

Güliz İkizoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Melanomun cerrahi tedavisinden sonra yapılan takip çalışmalarının amacı, tedavi edilebilecek rekürenslerin ve ikinci primer lezyonların erken saptanıp tedavi edilmesi ve dolayısı ile hastaların yaşam sürelerinin uzatılabilmesidir. Takibin gerekliliği tüm dünyada kabul edilmektedir. Ancak üzerinde tartışılan konu, takibin ne kadar süreceği ve kontrollerin ne sıklıkta yapılacağıdır. Bu yazıda, farklı takip protokolleri gözden geçirilmiştir. (*Turkderm 2007; 41 Özel Sayı 2: 22-5*)

Anahtar Kelimeler: Melanom, takip

Summary

The aim of the follow-up studies conducted after the surgical treatment of melanoma is the early detection and treatment of the recurrences and the second primer lesions, to increase the survival rates. Although the necessity of follow-up studies is worldwide excepted, up today there is no consensus on the frequency of follow-up controls. Different follow-up protocols are discussed in this article. (*Turkderm 2007; 41 Suppl 2: 22-5*)

Key Words: Melanoma, follow-up

Melanomun cerrahi tedavisinden sonra yapılan takip çalışmalarının amacı, tedavi edilebilecek rekürenslerin ve ikinci primer lezyonların erken saptanıp tedavi edilmesi ve dolayısı ile hastaların yaşam sürelerinin uzatılabilmesidir. Tüm melanom hastalarının yaklaşık üçte birinde hastalığın tekrarladığı, tedavi edilebilir rekürenslerin en fazla cerrahi takip eden ilk yıl içinde ortaya çıktığı (%40-50), daha sonra hızla azalarak 5 yılın sonunda her yıl için %1-2.5 oranına indiği bilinmektedir¹⁻³. Takibin gerekliliği tüm dünyada kabul edilmektedir. Ancak üzerinde tartışılan konu, takibin ne kadar süreceği ve kontrollerin ne sıklıkta yapılacağıdır¹. Hastalar için takip kriterleri de henüz tam olarak geliştirilmemiştir.

Melanomda ilk rekürenslerin yaklaşık yarısı bölgesel, %20'si lokal, %30'u ise uzak bölgelerde ortaya çıkar². Evre 1 kutanöz melanomu olan hastalarda ilk tanıdan rekürens saptandığı ana kadar geçen hastaliksiz süre üzerinde etkisi olan değişkenler araştırıldığında, tümör kalınlığı hastaliksiz süre üzerinde en et-

kili determinant olarak belirlenmiştir^{4,5}. Tümör kalınlığının >1.5 mm olduğu durumlarda rekürenslerin tanınması izleyen erken dönemde, özellikle de ilk yıl içinde ortaya çıktığı saptanmıştır⁴. Kalın lezyonlarda rekürensler daha çok primer lezyonun ekzisyon alanınının yakın komşuluğunda ortaya çıkarken, çok ince lezyonlarda bölgesel lenf nodlarında veya uzak organlarda tutulum görülür⁶. Ancak bazı olgularda primer melanomun kalınlığı hastalığın biyolojik seyrini öngörmekte yetersiz olabilir. Kalınlığı 0.8 mmden az olan lezyonlar lokal olarak tekrarlayabilir veya metastaz yapabilirken 5.5 mmden kalın lezyonlar fatal seyretmeyebilir. Tümör kalınlığına göre olası rekürensleri beklemek ve araştırmak takipte önemli olmakla birlikte ince lezyonlarda da fazla rahat davranmamak ve hastaları belirli bir süre boyunca yakın takip altında tutmak gereklidir^{7,8}.

1975-1992 yılları arasında Floransa üniversitesinde plastik cerrahi kliniğinde tedavileri yapılan 840 evre 1 kutanöz melanom hastası incelenmiş, ilk rekürens

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güliz İkizoğlu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
E-mail: gikizoglu@yahoo.com

zamanı-yeri-yolağı ile hastanın cinsiyeti- primer melanomun lokalizasyonu- histolojik tipi ve derinliği gibi prognostik faktörler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak rekürenslerin %80'inin ilk 3 yıl içinde ortaya çıktığı, primer melanomu gövdede yerleşen hastalarda alt ekstremitelerde lokalizasyonu gösteren ve <1.5 mm lezyonlara göre belirgin olarak daha erken dönemde görüldüğü saptanmıştır. Baş-boyun lokalizasyonu gösteren melanomlarda hematolojik yayılımın, alt ekstremitelerde lokalize ve kalınlığı >3 mm olan lezyonlarda ise lenfatik yayılımın sık olduğu gösterilmiştir⁹.

Tümör kalınlığı 0.76 mmden ince olan, evre 1 melanomlu 846 hastanın 2-31 yıl süren takipleri sonunda 61 hastada (%7.2) rekürens saptanmış, özellikle saçlı deride lokalize olan lezyonların en sık rekürens hızına sahip olanlar olduğu, bu bölgede lokalize olan ince lezyonlarda %15, ekstremitelerde lokalize olan ince lezyonlarda ise %4 oranında rekürens olduğu bildirilmiştir. Primer lezyonda ülserasyon olması rekürens hızını %6.7'den %26.1'e, mitotik aktivite %4.3'ten %23.8'e yükseltmektedir. Clark düzeyi 2 olan lezyonlarda %5, 3-4 olanlarda ise %12 oranında rekürens saptanmıştır¹⁰. Melanom metastazlarının erken saptanıp tedavi edilmeleri konusundaki yayınlar sistematik olarak incelendiğinde ortaya şöyle bir sonuç çıkar: 1) İn-transit ve bölgesel lenf nodu metastazlarında, tanı anında metastatik nodüldeki tümör volümü prognoz üzerinde belirgin şekilde etkilidir. Bölgesel metastazlarda tutulan nod sayısı veya en büyük nodun çapı, prognoz açısından önemlidir. 2) Uzak metastazlarda, saptanabilen tüm metastatik odakların cerrahi rezeksiyonu yaşam süresini uzatır. Bu, sadece bir organ sistemi tutulduğunda ve tüm metastazlar tam olarak çıkartıldıklarında oldukça doğru bir veridir. Yani erken saptama, yaşam süresi üzerinde her zaman olumlu etkilidir. Tubingen Üniversitesinde 1996-1998 Ağustos ayları arasında izlenen, evre 1-3 melanomu olan 2008 hasta takibe alındığında, tüm rekürenslerin tanı alınmasında %50 fizik muayene etkili olurken, bunların %17'sinde lezyonların hasta kendisini muayene ederken fark edildiği saptanmıştır. Kalan %50 lezyon ise teknik incelemeler sonucunda tanı almıştır. Primer tümör evrelerinde tüm rekürenslerin %21'i lenf nodu sonografisi ile saptanmış, çoğu da erken evrede yakalanmıştır. Tüm rekürenslerin %48'i erken tanı almış ve geç saptanan hasta grubu ile karşılaştırıldıklarında bu hastaların rekürens olmadan geçen sürelerinin geç tanı alanlardan belirgin olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir. İki yıllık bir takip süresinde hastaların yaklaşık %5'inde erken rekürensler ve ikinci primerlerin erken tanısının mümkün olması, melanomda takip muayenelerinin yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır¹¹.

Melanomda takip protokollerinin oluşturulması, üzerinde uzun zamandır çalışılan bir konudur. Sydney Melanom Ünitesinde tedavi edilen 3171 evre 1 kutanöz melanom hastası ortalama 9.8 yıllık (2.5-36.2 yıl) bir takip süresi boyunca incelendiğinde bu süre içinde 886 hastada rekürens gelişimi saptanmıştır. Tümörün kalınlığı, ilk cerrahi tedavinin özelliği (elektif lenf nodu disseksiyonu yapıp yapılmadığı) ve primer tümörde ülserasyonun varlığının hem rekürens riski, hem de hastalısız geçen süre üzerinde etkili olan üç faktör olduğu belirlenmiştir. >3 mm olan melanomların <0.7 mm

olanlara oranla 8 kat daha fazla rekürens gösterdikleri ve rekürenslerin yaklaşık yarısının ilk 1-1.5 yıl içinde ortaya çıktığı, tümör kalınlığı >1.5 mm olan tüm lezyonların 2 yıl boyunca yakın takipte tutulmasının gerektiği, <0.76 mm olanlarda yıllık rekürens oranı %1'den az olduğundan, takip aralıklarının bu grupta daha seyrek tutulabileceği belirtilmiştir. Genel olarak tüm hastalara 5 yıldan sonra yılda bir kere takip yapmak yeterlidir. Displastik nevüsü ve ailede melanom öyküsü olan hastaların takip aralıklarının 6 ay olması önerilmektedir. Bu grupta ikinci primer riski oldukça yüksek olduğundan yıllık takipler 10 yıl süreyle, hatta hayat boyu yapılabilir. Takip muayenelerinde öykü, fizik muayene ve tetkikler yapılır. Öyküde yeni ortaya çıkan veya değişiklik gösteren lezyonların varlığı ve öksürük, baş ağrısı, kemik ağrısı gibi semptomlar sorgulanır. Fizik muayenede tam deri muayenesi yapılır, özellikle lokal rekürensler açısından eksizyon bölgesi incelenir, bölgesel lenf drenaj bölgeleri, lenf nodları, karaciğer ve dalak muayene edilir. Displastik nevüs sendromu olan hastalarda fotoğraflama, lezyonların zaman içinde gösterdikleri değişiklikleri saptamak açısından oldukça yararlıdır. Ancak takip kontrollerinin sıklığına karar verirken hem merkezin olanakları, hem de hastanın istekleri de dikkate alınması gereken noktalardır. Melanomu olan tüm hastaların belirlenecek bir süre boyunca yılda bir kez takipleri hem geç rekürenslerin, hem de ortaya çıkabilecek ikinci primerlerin saptanması açısından gereklidir¹².

1987 yılında Yale Melanom Ünitesinde hasta eğitim programı ve hastalığın evresine göre izlem esaslarına dayanan bir takip protokolü oluşturulmuştur. Retrospektif olarak Ocak 1988-Aralık 1994 tarihleri arasında izlenen 373 hasta: 1) ilk ziyaret ve rekürens arasında geçen süre, 2) rekürenslerin saptanmasında en sık kullanılan metod, 3) hastanın mı, yoksa takip tetkiklerinin mi daha fazla rekürens saptadığı (semptomatik/aseptomatik rekürenslerin oranı), 4) semptomatik/aseptomatik rekürensler arasında yaşam süresi açısından fark olup olmaması açısından incelendiğinde şu sonuçlarla karşılaşılmıştır: Beş yıllık yaşam süresi evre 1-2-3 melanomları için sırası ile %95-72 ve 52'dir. Ortaya çıkan 78 rekürens 44 tanesi (%56) doktor kontrollerinde ve uygulanan tetkiklerde, 34 tanesi (%44) ise hastalar tarafından saptanmıştır. Rekürenslerin çoğu birinci (%47) veya ikinci yıl (%32) içinde görülmüş, asemptomatik rekürensi olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin semptomatik rekürensi olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Lokal-bölgesel rekürensi olanlarda da seyir uzak rekürensi olanlara göre daha iyi olarak belirlenmiştir. Yani birçok rekürens ani ve hızlı olarak ortaya çıkarsa ve hastalar tarafından saptanabilse bile, bu çalışmada görüldüğü gibi rekürenslerin yarısından çoğunda tanı doktor takipleri ve tetkikler sayesinde semptomlar ortaya çıkmadan önce konmuştur. Bu verilere dayanarak rekürenslerin saptanabilmesi için şu takip protokolü önerilmiştir: 1) Evre 1 melanom-yıllık takipler, 2) evre 2 melanom- 1. ve 2. yıllarda 6 ayda bir, daha sonra yıllık takipler, 3) evre 3 melanom- birinci yılda 3 ayda bir takip, ikinci yılda 4 ayda bir takip, 3-5. yıllar arasında 6 ayda bir takip, 4) 6. yıldan sonra tüm hastalarda geç rekürens ve multipl primer riskleri de göz önüne alınarak yıllık takiplerin yapılması uygundur¹³.

Diğer bir takip protokolü oluşturulması çalışmasında takip aralıklarının tümör kalınlığına göre ayarlanması önerilmiştir. 1) Tümör kalınlığı 0.75 mm.ye kadar olan hastalarda 1 ve 2. yıllarda 6 ayda bir; 3-4-5. yıllarda yılda bir takip yapılması; 2) tümör kalınlığı 0.76-1.5 mm arası olan hastalarda 1 ve 2. yıllarda 3 ayda bir, 3-4-5. yıllarda 6 ayda bir takip yapılması; 3) tümör kalınlığı >1.5 mm olan hastalarda ise 1-2 ve 3. yıllarda 3 ayda bir, 4 ve 5. yıllarda ise 6 ayda bir takip yapılması uygun görülmüştür. Beşinci yıldan sonra ise rekürens ve yeni primer melanom oluşma riskinin devam etmesi nedeniyle tüm hastaların yılda bir kez görülmesinin uygun olacağı belirtilmiştir¹⁴.

2007 yılında NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tarafından düzenlenen, medikal onkologlar, dahiliyeciler, dermatologlar, hematologlar, onkolojik cerrahlar ve patoloğlardan oluşan, 22 uzmanın katılımı ile gerçekleştirilen panelde, melanom hastalarının takip kriterleri belirlenmiştir. Buna göre; evre0-in situ melanomlarda öykü ve deri-lenf nodlarına özen gösterilerek yapılan fizik muayene, hayat boyu yılda bir kere dermatolojik muayene, ve hastanın ayda bir düzenli olarak kendi kendine deri muayenesi yapması; evre IA hastalarda öykü ve deri-lenf nodlarına özen gösterilerek 3-12 ayda bir yapılan fizik muayene, hayat boyu yılda bir kere dermatolojik muayene, ve hastanın ayda bir düzenli olarak kendi kendine deri ve lenf nodu muayenesi yapması; evre IB-III arası hastalarda ise öykü ve deri-lenf nodlarına özen gösterilerek 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonraki 2 yıl boyunca 4-12 ayda bir, daha sonra her yıl yılda bir kere yapılan fizik muayene, opsiyonel olarak 3-12 ayda bir akciğer filmi, serum LDH düzeyi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü, CT incelemeleri (rutin olarak yapılması gerekmez), hayat boyu yılda en az bir kere dermatolojik muayene ve hastanın ayda bir düzenli olarak kendi kendine deri ve lenf nodu muayenesi yapması uygun görülmüştür¹⁵.

Rekürensler çoğunlukla ilk 6 yıl içinde görülmele birlikte, 10 yıldan sonra ortaya çıkan geç rekürensler (tüm melanom hastalarının %3'ünde) ve %4-8 oranında ikinci primer melanom gelişme riski nedeniyle hastaların takiplerinin erken dönemde kesilmemesi, hatta takiplerin hayat boyu devam etmesinin gerekliliği yapılan takip çalışmalarında vurgulanmaktadır^{12,16,17}.

Rekürenslerin çoğu, fizik muayene sırasında saptanır. Lenf nodlarının sonografik incelemesi takipte oldukça duyarlı bir metod olup in-transit veya satellit metastazların palpe edilebilir düzeye gelmeden önce tanı alabilmesini sağlar. Primer tümörlerin incelenmesinde daha ileri görüntüleme tekniklerine ve özellikle tümör kalınlığı 1 mmden az olan hastalarda uç tanısız tetkiklerin yapılmasına gerek yoktur, böylece hastanın riskinde artma olmaksızın maliyet azaltılabilir¹⁸. Lezyon kalınlığı >1 mm olan, izleme başlandığında hiçbirisinde in-transit veya satellit metastaz olmayan 600 hastanın incelendiği bir çalışmada, 63 hastada in-transit veya satellit metastaz şüphesi USG sonucunda ortaya çıkmış, ortalama lezyon çapı 0.7 mm toplam 95 lezyon tanımlanmıştır. Tüm lezyonlar cerrahi olarak çıkartılıp incelendiğinde yalancı pozitif sonuca rastlanmamıştır. Sonografik olarak çapı 0.4 mm kadar küçük lezyonlar bile tanı alabilmektedir¹⁹.

İnce iğne aspirasyon sitolojisi de takipte kullanılan %93.8 duyarlı, %100 spesifik değeri olan bir tekniktir²⁰.

Takipte kullanılan yöntemlerden birisi de dermoskopidir. İlk incelemede melanom ve nevus dermoskopik özellikleri birbirinden ayrılmayabilmekle birlikte, 1.5-4.5 ay süreli takiplerde melanomların %61.8'i melanom için spesifik özellikleri göstermeye başlar. Uzun süreli takiplerde melanomlarda asimetric büyüme, yapı ve renk değişiklikleri belirginleşirken, nevüslerde simetric büyüme olur, renk ve yapısal değişiklikler görülmez²¹.

Melanomda takibin önemli öğelerinden birisi de hastaların kendi kendilerini muayene etmeleridir. Aylık kendi kendini muayeneler ile lezyonlardaki değişiklikler fark edilebilir. Mevcut benlerin topografik dağılımının kaydedilmesi, bu kayıtların hastalarda da bulunması ve muayenelerin bu bazal fotoğraflar dikkate alınarak yapılması değişikliklerin fark edilme oranını yükseltir²².

Disiplinler arasında ortak takip yapılması ve hastaların kendi kendilerini belli aralıklarla kontrol etmelerinin yanısıra psikososyal servislerin de bu hasta grubu ile ilgilenmeleri ve psikososyal destek vermeleri oldukça önemlidir²³.

Melanomu olan hamile kadın hastaların takibi dikkat gerektiren bir konudur. Hastalarda gebelik yaşam süresi üzerinde etkili gibi görünmemekle birlikte, rekürenslerin en sık ortaya çıktığı dönem olan melanom ekizyonunu izleyen ilk 3 yıl boyunca hastalara tekrar hamile kalmamalarının öğütlenmesi önerilmektedir^{24,25}.

Kaynaklar

1. Sylaidis P, Gordon D, Rigby H, Kenealy J. Follow-up requirements for thick cutaneous melanoma. *Br J Plast Surg* 1997;50:349-53.
2. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 1998;67:228-33.
3. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 1992;28:45-9.
4. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(5 Pt 1):756-60.
5. Soong SJ, Shaw HM, Balch CM et al. Predicting survival and recurrence in localized melanoma: a multivariate approach. *World J Surg* 1992;16:191-5.
6. Milton GW, Shaw HM, Farago GA, McCarthy WH. Tumour thickness and the site and time of first recurrence in cutaneous malignant melanoma (stage I). *Br J Surg* 1980;67:543-6.
7. Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanomas exhibiting unusual clinical behavior. *World J Surg* 1992;16:196-202.
8. Gutman M, Klausner JM, Inbar M, Rozin RR. Late recurrence of stage I malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1989;42:96-8.
9. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 1994;80:188-97.
10. Shaw HM, McCarthy WH, McCarthy SW, Milton GW. Thin malignant melanomas and recurrence potential. *Arch Surg* 1987;122:1147-50.
11. Garbe C. A rational approach to the follow-up of melanoma patients. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:205-15.

12. McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:497-502.
13. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on cancer stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86: 2252-8.
14. Romero JB, Stefanato CM, Kopf AW, Bart RS. Follow-up recommendations for patients with stage I malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:175-8.
15. <http://nccn.org>, NCCN guidelines
16. Avril MF, Nguyen T, Duvillard P, Bognel C, Margulis A. Late recurrence of melanoma beyond 10 years. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:454-8.
17. McEwan L, Smith JG, Matthews JP. Late recurrence of localized cutaneous melanoma: its influence on follow-up policy. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:527-34.
18. Garbe C, Schadendorf D. Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Oncologie* 2003;26:241-6.
19. Solivetti FM, Di Luca Sidozzi A, Pirozzi G et al. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. *Radiol Med (Torino)* 2006;111:702-8.
20. Zeelen U, Binder T, Bauer U, Weber L, Schoengen A. The value of fine-needle aspiration cytology in the after-care of malignant melanoma. *Hautarzt* 1990;41:34-8.
21. Kittler H, Guitera P, Riedl E et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006;142:1113-9.
22. Chiu V, Won E, Malik M, Weinstock MA. The use of mole-mapping diagrams to increase skin self-examination accuracy. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:2w245-50.
23. Nashan D, Kirschner F, Strittmatter G et al. Patients' view of melanoma follow-up. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:105-10.
24. McManamy DS, Moss AL, Pocock PV, Briggs JC. Melanoma and pregnancy: a long-term follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1419-23.
25. Wong DJ, Strassner HT. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:782-91.