

SIK GÖRÜLEN DERİ KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ersoy Acer¹, Hilal Kaya Erdoğan¹

1-Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Melanom dışı deri kanserleri beyaz ırkta en sık görülen kanserlerdir ve bunlar arasında en sık bazal hücreli karsinom (BHK) görülür. BHK yavaş ilerleyen, lokal agresif ve nadiren metastaz yapan bir deri kanseridir. Mortalitesi düşük olmasına rağmen morbiditesi ve hastalık maliyet yükü yüksektir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) ise ikinci en sık görülen deri kanseridir. Bu hastaların büyük bir kısmı tedavi edilir; ancak rekürrens, metastaz ve mortaliteye neden olabilir. Melanom, BHK ve SHK'ya göre nadirdir ancak yüksek mortalitesi nedeniyle çok önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüm deri kanserleri içinde melanom en agresif ve mortalitesi en yüksek olanıdır ve erken tanı hayati öneme sahiptir. Üç deri kanserinin etiyolojisinde de başta ultraviyole (UV) olmak üzere çeşitli çevresel, fenotipik ve genotipik faktörler rol oynamaktadır. Bu üç deri kanserinin insidansı dünya çapında hızla artmaktadır. İnsanlar deri kanserleri ve deri kanserleri ile ilişkili başta UV olmak üzere etiyolojide rolü olan faktörlerden korunma konusunda eğitilmelidir. Böylece deri kanserleri ile ilişkili morbidite, mortalite ve maliyet yükü azalacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, epidemiyoloji, melanom, skuamöz hücreli karsinom.

EPIDEMIOLOGY of COMMON SKIN CANCERS

Non-melanoma skin cancers are the most common cancers in people with fair skin and basal cell carcinoma (BCC) is the most common among them. BCC progresses slowly, is locally aggressive and rarely metastasizes. Although the mortality rate is low, morbidity and disease cost burden is high. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common skin cancer. Most of cutaneous SCCs are treated, but may cause recurrence, metastasis and mortality. Melanoma is rare compared to BCC and SCC but it is a very important public health problem due to its high mortality. Melanoma is the most aggressive and has the highest mortality rate in all skin cancers and early diagnosis is vital. Various environmental, phenotypic and genotypic factors, particularly ultraviolet (UV) are involved in the etiology of these three skin cancers. The incidence of these three skin cancer is increasing rapidly worldwide. People should be educated about skin cancers and protection from factors, particularly UV that are associated with etiology of skin cancers. Thus, morbidity, mortality and cost burden associated with skin cancers will decrease.

Key words: Basal cell carcinoma, epidemiology, melanoma, squamous cell carcinoma.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Ersoy Acer
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD. Eskişehir, Türkiye.
e-posta: ersoyacer@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 19.12.2018, **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.02.2019

Nasıl Atıf Yapırım / How to Cite: Ersoy A., Erdoğan Kaya H. Sık Görülen Deri Kanserlerinin Epidemiyolojisi ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. Dermatoloji ve Halk Sağlığı Özel Sayısı;2019:52-60.

Giriş

Bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) açık tenli insanlarda en sık görülen kanserlerdir (1). Melanom ise daha nadir görülür ancak yüksek mortalitesi nedeni ile çok önemlidir. BHK (epidermisin bazal tabakasındaki veya kıl follikülü dış kılıfındaki pluripotansiyel hücrelerden gelişir) ve SHK epidermal keratinositlerden kaynaklanırken, melanom ise epidermal melanositlerden

kaynaklanır (2). BHK, SHK ve melanom insidansı son yıllarda artış göstermiştir ve dünya nüfusunun yaşlanması ile birlikte daha da artması beklenmektedir. Her üç deri kanseri için de etiyolojide çeşitli çevresel ve genetik risk faktörleri rol oynamakla birlikte en önemli risk faktörü ultraviyole (UV) maruziyetidir (2-5).

Bu makalede BHK, SHK ve melanomun epidemiyolojik ve klinik özellikleri tartışılacaktır.

Bazal Hücreli Karsinom

Melanom dışı deri kanserleri (MDDK) beyaz ırkta en sık görülen kanserlerdir ve insidansı dünya çapında artmaktadır (1,6-8). Yeni tanı almış tüm kanserlerin % 20'sini, tüm kutanöz malignansilerin %90'ını oluşturur. BHK tüm MDDK'nın tahminen dörtte üçünden sorumludur (7).

BHK sıklıkla güneş gören alanlar olan baş, boyun ve üst ekstremitelerin proksimalinde ortaya çıkar. Yavaş ilerleyen, lokal agresif bir deri kanseridir ve nadiren metastaz yapar (3,9). BHK'nın prekürsör lezyonu yoktur ve büyük olasılıkla kıl folikülleri ve interfoliküler epidermis içindeki kök hücrelerden kaynaklanır. BHK büyüme paternine göre nodüler, süperfisiyal, morfeik/sklerozan olmak üzere üç ana gruba ayrılır. En sık nodüler alt tipi görülür (3).

BHK insidansı etnik ve coğrafik faktörler ile değişebilmektedir. İnsidansı Ekvatora yakın yerlerde, Ekvatora uzak bölgelerden iki kat daha fazladır. Sıklıkla beyaz ırkta görülürken, koyu tenli kişilerde nadiren saptanır. En az Asya popülasyonlarında görülür (2). Sıklığı siyahlarda beyaz ırklara göre 19 kat daha azdır. Siyahlarda görülen artmış melanin üretimi derinin UV'den korunmasını sağlar (10). BHK riski UV'ye aşırı duyarlı kişilerde daha yüksektir. Açık ten, göz ve saç rengine sahip kişilerin UV duyarlılığı

yüksektir ve bu bireyler güneş maruziyetiyle bronzlaşamazlar. UV'ye duyarlı kişilerde görülen güneş yanığı gibi aşırı UV maruziyetinin akut etkileri ve melanositik nevüsler, çiller, solar elastoz, solar lentigo ve aktinik keratozlar gibi aktinik hasarın kronik etkileri BHK gelişim riskinin arttığını göstermektedir (3).

Litvanya'da yapılan çalışmada BHK insidansı kadınlarda 47,4/100,000 kişi-yıl erkeklerde 46,4/100,000 kişi-yıl olarak saptanmıştır (8). Yapılan çalışmalarda BHK insidansı Avustralya'da en yüksek (kadınlarda 1269/100,000 kişi-yıl, erkeklerde 1813/100,000 kişi-yıl), Güney Afrika'da yaşayan yerli Afrikalılarda ise en düşük (kadınlarda 1,7/100,000 kişi-yıl erkeklerde 3/100,000 kişi-yıl) olarak bildirilmiştir (11,12).

İleri yaş ve erkek cinsiyet BHK gelişimi için iyi bilinen risk faktörleridir (2,3,11,13). UV'nin indüklediği DNA hasarını tamir etme kabiliyeti yaş ile birlikte azalır, bu durum DNA hasarı birikimine neden olur ve yaşlılarda BHK insidansını arttırır (3). Birleşik Krallık'da yapılan bir çalışmada BHK'lı hastaların 17-100 yaş arasında, ortalama yaşın 75 yaş ve %81'sinin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (7). BHK daha çok ileri yaşlarda görülmekle birlikte bazal hücreli nevüs sendromu, Bazex sendromu ve distrofik epidermolizis

bülloza gibi bazı genetik hastalıklar erken başlangıçlı BHK ile ilişkili olabilir (2). Son yıllarda genç popülasyonda da insidansı artış göstermektedir (14).

Ülkemizde BHK'nın epidemiyolojisi ve klinik özellikleri hakkında veriler sınırlıdır. Türkiye 2015 yılı Kanseri Kayıt Merkezi verilerine göre MDDK insidansı erkeklerde 24,8/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 16,9/100,000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizden bildirilen tek merkezli 181 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,26, ortalama yaş erkeklerde 64,11 yaş, kadınlarda 59,33 yaş olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık lokalizasyonun baş ve boyun bölgesi (% 91,84) olduğu saptanmıştır (16). Yine ülkemizden bildirilen benzer çalışmalarda BHK'nın en sık 60-69 yaşları arasında saptandığı, en sık lokalizasyonun baş ve boyun bölgesi, en sık tipin nodüler BHK olduğu ve olguların çoğunun Fitzpatrick deri tipi 2 ve 3 olduğu bildirilmiştir (17-19).

BHK kompleks bir hastalık olup yapısal yatkınlık (genotipik ve fenotipik özellikler) zemininde bazı çevresel risk faktörlerine maruziyet sonrasında ortaya çıkar (3). UV maruziyeti BHK gelişimi için başlıca risk faktörüdür. UV maruziyeti güneş, solaryum cihazları ve tedavi amaçlı UV (fototerapi) kaynaklı olabilir (2). Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde yoğun, aralıklı güneş maruziyeti BHK gelişimi ile ilişkilidir. UV

maruziyetinin miktarı da BHK riskini artırır (3,4). Yapılan bir çalışmada kronik güneş maruziyetinin SHK gibi BHK gelişme riskini de artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada BHK öyküsü, Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olması, kronik güneş maruziyeti ve aktinik keratoz varlığının multipl BHK gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (19).

UV dışında fotosensitizan ilaçlar (psoralen, diüretikler, tetrasiklinler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar), iyonizan radyasyon, arsenik gibi kimyasallar ve sistemik immunsupresyonun BHK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3,20-23). Sigaranın BHK gelişiminde çok az veya hiç etkisi olmadığı, kafeinin BHK riskini azalttığı gösterilmiştir. Alkol ve human papilloma virüs (HPV) ile BHK arasındaki ilişkiyle ilgili ise çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (3,24-29).

Birleşik Krallık'da yapılan bir çalışmada BHK insidansının 2006 yılında 459,99/100,000 kişi-yıl iken 2016 yılında 491,92/100,000 kişi-yıl olduğu saptanmıştır (7). Litvanya'da yapılan bir çalışmada ise 1996-2010 yılları arasında BHK insidansının 27,4/100,000'den 46,0/100,000' a yükseldiği gösterilmiştir (8). Yapılan çalışmalar BHK insidansının dünya çapında hızla arttığını göstermektedir. Bu durum mortalitesi düşük olmasına rağmen hastalığın maliyet yükünün de hızla artmasına neden olmaktadır (30).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Kutanöz SHK, ikinci en sık görülen deri kanseridir ve tüm deri kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır (2,31). SHK'ların büyük bir kısmı cerrahi veya ablasyon yöntemleri ile tedavi edilir. Ancak hastaların bir kısmında rekürrens, metastaz ve mortaliteye neden olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastaz riskinin % 3,7, mortalite riskinin ise % 2,1 olduğu bildirilmiştir (32).

Genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde soliter, eritemli, üzeri skuamli plak veya ülsere lezyon olarak ortaya çıkar (2,31). SHK insitu olarak da adlandırılan aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gibi premalign lezyonlardan gelişebilir (33). En sık güneş gören bölgeler olan baş boyun bölgesi, el ve kolun ekstansör bölgelerine yerleşir (34). Ayrıca güneşe maruz kalmayan bölgelerde kronik inflamasyon ile

sonuçlanan, skar, yanık, kronik ülser, sinüs traktı veya diğer inflamatuvar durumlardan da kaynaklanabilir (2). SHK kronik inflame, ülsere bir lezyon veya yanık skarı üzerinden gelişiyor ise Marjolin ülseri olarak adlandırılır (35). Ayrıca SHK genital bölgeye yerleşen, inflamatuvar bir deri hastalığı olan liken sklerozus et atrofikus zemininde de ortaya çıkabilir (2).

SHK en sık beyaz ırkta görülür (2). Erkeklerde daha siktir (1,34). Avusturalya en yüksek insidansa sahip ülkedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kutanöz SHK insidansı erkeklerde, 207,5/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 128,8/100,000 kişi-yıl olarak saptanmıştır (34). Güney Afrika'da yaşayan yerli Afrikalılar'da ise çok düşük (kadınlarda 1,6/100,000 kişi-yıl erkeklerde 3/100,000 kişi-yıl) olarak bildirilmiştir (12). Yapılan çalışmalar SHK insidansının son yıllarda hızla arttığını göstermektedir (1,6,34).

Ülkemizden bildirilen 746 SHK'lı hastanın dahil edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada erkek/kadın oranı 2,86 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada SHK'nın en sık 60-70 yaşları arasında görüldüğü, sırasıyla dudak (%42), yüz (%28,9), burun (%10,9) ve

kulağa (%7,4) yerleştiği ve hastaların yarısından fazlasının (%54,3) çiftçilikle uğraştığı bildirilmiştir (17).

Çevresel ve genetik faktörler SHK gelişimine katkıda bulunurken, en önemli risk faktörleri kümülatif güneş maruziyeti (özellikle UVB) ve ileri yaştır (2,36). UV, DNA hasarına ve immunsupresyona yol açarak DNA tamir mekanizmasının bozulması yoluyla SHK'ya neden olur (2). SHK özellikle yaşam boyu ve mesleki kümülatif UV maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (4). Yaş ile birlikte SHK insidansı hızla artmakta, kırk beş yaş altı bireylerde nadiren görülmektedir (2). Ancak yapılan çalışmalar son yıllarda genç bireylerde de SHK insidansının arttığını göstermektedir (14).

SHK'nun etiolojisindeki en önemli faktör kümülatif UV maruziyetidir, buna ek olarak sigara, alkol kullanımı, arsenik gibi kimyasallar, HPV (tip 16, 18, 5), BRAF inhibitörleri, vorikanazol ve bazı fotosensitizan ilaçlar, kalıtsal hastalıklar (albinizm, kseroderma pigmentosum, epidermodisplazia verrüsiformis v.b.) ve immun supresyon (solid organ transplant hastaları) gibi çok farklı etiolojik faktörlerin etkisiyle gelişebilir (2,22,23,27,29,37).

Kutanöz Melanom

Melanom, melanositlerin malign transformasyonu ile ortaya çıkar ve bir nöral krest neoplazisi olarak kabul edilir. BHK ve SHK'ya göre nadirdir ancak yüksek mortalitesi nedeniyle çok önemlidir. Tüm deri kanserleri içinde en agresif ve mortalitesi en yüksek olanıdır (2,5). Embriyolojik olarak melanositler nöral krestten kaynaklanır ve gelişim sırasında deri, göz ve çeşitli dokulara kolonize olur. Melanositlerin benign proliferasyonu sık görülür ve melanositik nevüs ile sonuçlanır. Bununla birlikte çeşitli mutasyon, aberasyon, translokasyon ve delesyonların varlığıyla

çeşitli melanom tiplerine malign dönüşüm gerçekleşebilir (2,5).

Melanom dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etnik ve coğrafi faktörler ile insidansı değişmektedir. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 1,5 kat daha fazla görülmektedir (38). Avusturalya dünyada en yüksek melanom insidansına sahip ülke olup her yıl 11000'nin üzerinde olgu tanı almaktadır (39). Avusturalya ve Yeni Zelanda dışında (erkeklerde 40,3/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 30,5/100,000 kişi-yıl), Kuzey Amerika (erkeklerde 16,1/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 12,2 /100,000 kişi-yıl) ve

Kuzey ve Batı Avrupa (erkeklerde 14,0/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 15,4/100,000 kişi-yıl) melanom insidansı yüksek olan bölgelerdir. Orta ve Güney Doğu Asya (erkeklerde 0,6/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 0,5/100,000 kişi-yıl) ise melanom insidansının en düşük olduğu yerlerdir. Bu varyasyon başlıca UV maruziyeti ve genetik olarak belirlenmiş fenotipik özellikler gibi heterojen risk faktörlerine bağlanmaktadır (5).

Dünya genelinde nüfusun yaşlanması ile birlikte melanom insidansının önümüzdeki yıllar içinde artış göstermesi beklenmektedir (40). Kutanöz melanomun mortalite oranı Güney Asya'da (0,1/100,000 kişi-yıl) en düşük iken, Yeni Zelanda(4,7/100,000 kişi-yıl) ve Avustralya'da (4,0/100,000 kişi-yıl) en yüksektir. Avrupa'da ise 1,5/100,000 kişi-yıl'dır (41).

Kutanöz melanom çeşitli çevresel faktörler ve genetik değişikliklerin etkileşimi ile ortaya çıkar (5). UV maruziyeti (güneş), güneş yanığı, solaryum ile bronzlaşma (özellikle 35 yaşından önce), fototerapi tedavisi, çok sayıda melanositik veya displastik nevüslerin varlığı, dev konjenital nevüs varlığı, kendisinde veya ailesinde kutanöz melanom öyküsü, açık göz, saç, ten rengi ve çillenmeye eğilim gibi fenotipik özellikler, immunsupresyon ve yüksek sosyoekonomik düzey kutanöz melanom için tanımlanmış risk faktörleridir (2,5,38,41,42).

UV maruziyeti bilinen en önemli çevresel risk faktördür. Melanom için özellikle 25 yaşından önce şiddetli güneş yanığı öyküsü çok önemlidir (4). Kutanöz melanom özellikle çocukluk ve adolesan dönemde yoğun, intermittant UV maruziyeti ile ilişkilidir. Ayrıca kronik güneş hasarı da melanom etiyopatogenezinde rol oynamaktadır (2).

Kutanöz melanomların yaklaşık % 25-33'ü benign melanositik nevüslerden kaynaklanır; bu oran çok sayıda melanositik nevüsü olanlarda daha da artabilir. Kutanöz melanom ile ilgili iki ayrı etiyolojik mekanizma tanımlanmıştır; 1.

Nevüs sayısı fazla olanlarda erken yaşlarda görülen, aralıklı güneş maruziyeti ile ilişkili, kronik olarak güneş maruz kalmayan bölgelerde (gövde gibi) nevüsten kaynaklanan melanom. 2. Nevüs sayısı fazla olmayanlarda, ileri yaşlarda görülen, kronik güneş hasarı ile ilişkili, güneşe maruz kalan bölgelerde (baş, boyun) de nova olarak ortaya çıkan melanom (5).

Melanomun çeşitli klinik alt tipleri vardır. En sık yüzeysel yayılan melanom görülür, sırt ve bacaklara yerleşir. İkinci sıklıkta nodüler melanom görülür, gövde ve ekstremitelere yerleşir. Lentigo malign melanom ise baş ve boyun bölgesine yerleşir. Bunlar dışında akrallentiginöz melanom alt tipi de bulunmaktadır. Nodüler melanom en kötü prognozlu olan tipidir (38).

Ülkemizde melanomun epidemiyolojik verileri ve klinik özellikleri hakkında veriler sınırlıdır. Türkiye Kanser Kayıt Merkezleri verilerine göre kutanöz melanom tanısı alan olgu sayısının 2011 yılında 330, 2012 yılında 620, 2013 yılında 681, 2014 yılında 610, 2015 yılında 618 olmak üzere 2011-2015 yılları arasında toplam 2859 olduğu bildirilmiştir. Ülkemiz 2015 yılı kutanöz melanom insidansı erkeklerde 1,5/100,000 kişi-yıl, kadınlarda 1,4/100,000 kişi-yıl olduğu saptanmıştır (15).

Ülkemizde yapılan tek merkezli 19 yıllık kayıtların değerlendirildiği bir çalışmada sık görülen melanom tipleri; yüzeysel yayılan melanom (% 37,9), lentigo malign melanom (% 31,64), akrallentiginöz melanom (% 19,32) ve nodüler melanom (% 6,76) olarak sıralanmıştır. En sık tutulan alanın baş ve boyun bölgesi (% 34,78) olduğu bildirilmiştir (43). Ülkemizden bildirilen çok merkezli çalışmalarda ise en sık tutulan alanın sırasıyla alt ekstremiteler ve baş-boyun bölgesi ve en sık alt tiplerin ise sırasıyla yüzeysel yayılan melanom ve nodüler melanom olduğu saptanmıştır (44,45). Bununla birlikte erkek/kadın oranı: 1,15, ortalama tanı yaşı 56,7 yaş olarak

bildirilmiştir. Aynı çalışmada melanom olgularının yalnızca % 8'i insitu melanom, % 92'si invaziv melanom olarak saptanmıştır (45).

Melanom en agresif ve mortalitesi en yüksek deri kanseri olup, erken tanı melanomun mortalite oranlarını azaltmak için çok önemlidir (2,5,38). Melanom riskinin arttığı bireylerde (açık tenli kişiler, multipl atipik nevüs varlığı, kendisinde

veya ailesinde melanom öyküsü olanlar gibi) düzenli aralıklar ile izlem yapılması önerilmektedir. Aralıklı izlemlerde tüm vücut deri muayenesi dermoskop veya diğer görüntüleme teknikleri ile bir uzman hekim tarafından gerçekleştirilmelidir böylece melanomun erken evrelerde tanı alması ve tam kür ile tedavisi mümkün olabilecektir (41).

Sonuç

Deri kanserleri insidansının önümüzdeki yıllarda nüfusun yaşlanması ile birlikte ülkemizde ve dünyada daha da artması beklenmektedir. Deri kanserleri hakkında insanların bilinçlendirilmesi, başta UV olmak üzere etiyolojide rolü

olan çevresel ve fenotipik faktörlerin iyi bilinip, korunmanın önemini öğretilmesi, deri kanserleri ile ilişkili morbidite, mortalite ve maliyet yükünün azaltılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2015;56(4):258-267.
2. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):167-176.
3. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359-372.
4. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L et al. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-sunexp study. *J Epidemiol.* 2018;28(1):27-33.
5. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The world of melanoma: epidemiologic, genetic, and anatomic differences of melanoma across the globe. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(11):87.
6. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-1080.
7. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(2):101-6.
8. Jurciukonyte R, Vincerzevskiene I, Krilaviciute A, Bylaite M, Smailyte G. Epidemiology of basal cell carcinoma in Lithuania, 1996-2010. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1100-1105.
9. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer.* 2015;39(4):198-205.
10. Kauvar AN, Cronin T Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R; American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(5):550-571.
11. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):323-328.
12. Norval M, Kellett P, Wright CY. The incidence and body site of skin cancers in the population groups of South Africa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(5):262-265.
13. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer.* 2014;111(1):203-206.
14. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005;294:681-690.
15. Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Baran Deniz E, Boztaş G, Dündar S, Kavak Ergün A, ve ark. Türkiye kanser istatistikleri 2015, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2018.
16. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):251.
17. Ceylan C, Oztürk G, Alper S. Non-melanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol.* 2003;30(2):123-131.
18. Tiftikcioğlu YO, Karaaslan O, Aksoy HM, Aksoy B, Koçer U. Basal cell carcinoma in Turkey. *J Dermatol.* 2006;33(2):91-95.
19. Savas S, Turgut Erdemir AV, Koku Aksu AE, Gurel MS, Ozkur E. Clinical and prognostic factors in the development of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2017;35(6):616-623.
20. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A.

- Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673-681.
21. Li C, Athar M. Ionizing radiation exposure and basal cell carcinoma pathogenesis. *Radiat Res.* 2016;185(3):217-228.
 22. Mayer JE, Goldman RH. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):585-591.
 23. Lowenstein SE, Garret G, Toland AE, Jambusaria-Pahlajani A, Asgari MM, Green A, et al; National Cancer Institute Keratinocyte Carcinoma Consortium. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1202-1207.
 24. Caini S, Cattaruzza MS, Bendinelli B, Tosti G, Masala G, Gnagnarella P, et al. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2017;56(1):1-12.
 25. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(12):1540-1543.
 26. Zhang Y, Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, et al. Alcohol intake and early-onset basal cell carcinoma in a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1451-1457.
 27. Yen H, Dhana A, Okhovat JP, Qureshi A, Keum N, Cho E. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):696-707.
 28. Ramezani M, Sadeqhi M. Human papilloma virus infection in basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and meta-analysis study. *Pol J Pathol.* 2017;68(4):330-342.
 29. Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Blavinck JN, et al. ; New Hampshire Skin Cancer Study Group. Genus beta human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. *BMJ.* 2010;341:c2986.
 30. Cameron MC, Lee E, Hibler B, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: part 1. *J Am Acad Dermatol.* 2018; [Epub ahead of print]
 31. Waldman A, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):1-12.
 32. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541-547.
 33. Griffin LL, Ali FR, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clin Med (Lond).* 2016;16(1):62-65.
 34. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):890-898.
 35. Cocchetto V, Magrin P, de Paula RA, Aide M, Monte Razo L, Pantaleo L. Squamous cell carcinoma in chronic wound: marjolin ulcer. *Dermatol Online J.* 2013;19(2):7.
 36. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Mover J, Olenecki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-578.
 37. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE, et al. ; QSkin Study. Cigarette smoking and the risks of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1700-1708.
 38. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014;28(6):1005-1011.
 39. Cadby G, Ward SV, Cole JM, Moses EK, Millward M, Palmer LJ. The association of host and genetic melanoma risk factors with Breslow thickness in the Western Australian melanoma health study. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):851-857.

40. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1161-1171.
41. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018;392(10151):971-984.
42. Li WQ, Cho E, Wu S, Li S, Matthews NH, Qureshi AA. Host characteristics and risk of incident melanoma by Breslow thickness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 [Epub ahead of print]
43. Baykal C, Atci T, Polat Ekinci A, Buyukbabani N. An update on cutaneous melanoma in Turkey: evaluation of 19-year data in a single tertiary centre and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):236-240.
44. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan Saglam E, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *J BUON.* 2015;20(4):1137-1141.
45. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014,15(23):10451-10456.