

TÜRKİYE MELANOM YOL HARİTASI

MELANOM ÇALIŞMA GRUBU
ARALIK 2012

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL KURUL	2
KISALTMALAR	3
ÖZET	4
1. GİRİŞ ve GEREKÇE	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Melanom Nedir?.....	6
2.2. Melanom Epidemiyolojisi	6
2.3. Melanomun Sosyo-Ekonomik Yüğü	7
2.4. Melanomdan Korunma ve Risk Faktörleri	7
2.5. Melanomda Tanı.....	9
2.6. Melanomda Tedavi Yaklaşımı	10
3. DÜNYADA MELANOM	11
3.1. Tarama Programları, Epidemiyolojik Çalışmalar.....	11
3.2. Farkındalık ve Korunmaya Yönelik Uygulamalar	13
4. TÜRKİYE’DE MELANOM	15
4.1. Epidemiyoloji	15
4.2. Mevcut Uygulama ve Sorunlar.....	18
5. ÖNERİLER.....	19
KAYNAKLAR	21
EK 1. Kendi Kendine Cilt Muayenesi	27
EK 2. NCCN Kılavuz (Türkçe)	31

BİLİMSEL KURUL

Unvan	Araştırmacı Adı	Kurum	Temsil Ettiği Dernek
Prof. Dr.	İsmail Çelik	Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Anabilim Dalı	Türk Onkoloji Grubu – Melanom Çalışma Grubu Başkanı
Prof. Dr.	Alper Sevinç	Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı	Türk Onkoloji Grubu
Prof. Dr.	Süleyman Büyükberber	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektör	Gazi Üniversitesi Rektörü Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği
Prof. Dr.	Uğur Coşkun	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.	Bülent Yalçın	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı	Ulusal Kanser Danışma Kurulu Başkanı
Prof.Dr.	Nil Molinas Mandel	Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi onkoloji Derneği Türk Akciğer Kanseri Dernek Başkanı
Prof.Dr.	Esra Kaytan Sağlam	Bezm-i alem Vakıf Üniversitesi Onkoloji Ana bilim dalı	Klinik Onkoloji Derneği
Prof. Dr.	Erhan Gökmen	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı	Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
Prof. Dr.	Hasan Şenol Coşkun		
Prof. Dr.	Hüseyin Abalı		
Prof. Dr.	Cüyan Demirkese		
Prof. Dr.	Hakan Akbulut		
Doç. Dr.	Gül Erkin	Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı	Türk Dermatoloji Derneği
Doç. Dr.	Gaye Güler Tezel	Hacettepe Üniversitesi Pataloji Anabilim Dalı	Ankara Pataloji Derneği
Doç. Dr.	Murat Gültekin	Sağlık Bakanlığı-Türkiye Halk Sağ Kurumu Kanser Daire Başkanlığı	Kanser Daire Başkanı, Daire Başkanı
Uzm. Dr.	Güledal Boztaş	Sağlık Bakanlığı-Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı	Kanser Daire Başkan Yrd., Kanser Kayıt Birimi
Dr.	Özay Göko		

Rapor Sekreteryası Omega tarafından yapılmıştır

KISALTMALAR

DNA	: <i>Deoksiribonükleik asit</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
SEER	: <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
DTIC	: <i>Dacarbazine</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
EMA	: <i>European Medicines Agency</i>
EDF	: <i>European Dermatology Forum</i>
EADO	: <i>European Association of Dermato-Oncology</i>
EORTC	: <i>European Organization of Research, Treatment of Cancer</i>
M-ICAB	: <i>Melanoma Independent Community Advisory Board</i>

ÖZET

Melanom tüm dünyada insidansı hızla artış gösteren ve mortalitesi yüksek olan bir kanserdir. Erken tanı konduğunda tam kür şansı olmakla beraber, gecikmiş vakalarda etkili bir tedavi mevcut değildir. Sadece gözle muayene ile hızlı, kısa zamanda ve kolay bir tarama ile en azından şüpheli vakaların saptanması mümkündür. Riskli grupları tanımlamak, toplumun ve sağlık çalışanlarının farkındalığını sağlamak, özellikle korunmaya yönelik eğitim ve erken tanı için uygun tarama programları belirlemek ve hastalıkla mücadeleyi artırarak morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür. Buradan yola çıkarak öncelikle ülkemizdeki mevcut durumu belirlemek ve koşullara uygun stratejiler oluşturmak amacıyla ilgili uzmanlık dallarının işbirliği ile bir yol haritası hazırlamak amaçlanmıştır.

1. GİRİŞ ve GEREKÇE

Melanom; dünyada insidansı giderek artış gösteren, ölümlere ve ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır. Hastalık diğer birçok kanser türüne göre daha az sıklıkta görülmekle beraber yüksek mortalite göstermesi nedeniyle önem taşımaktadır. Bu nedenle melanomun önlenmesi ve erken tanı ile potansiyel tedaviye hızlı erişimin sağlanması için yapılacaklar önemlidir.

Hedef ve strateji belirlemek için öncelikle mevcut durumu göz önüne sermek gerekmektedir. Türkiye’de melanom hastalarının demografik özellikleri, tümör lokalizasyonu, histolojik alttipi, hastalığın evresi, primer melanomda cerrahi uygulama, sentinel lenf nod biyopsi tecrübesi, radyoterapi kullanımı, adjuvan tedavi tipleri, metastatik hastalık için terapötik ajan seçimi ve kombinasyonları hakkındaki veriler oldukça azdır. Bu konuda yapılmış bazı bölgesel çalışmalar mevcuttur. Ancak melanoma uygun ve yeterli yaklaşım için bu bilgilerin toplandığı geniş kapsamlı çalışmalara acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Melanom çalışma grubu tarafından hastalığın önlenmesi, erken tanısı ve farklı kliniklerde tanı almış hastaların kılavuzlar doğrultusunda uygun ve standart tedavisinin sağlanması için uygun stratejileri saptamak ve hayata geçirmek için bir yol haritası oluşturmak amaçlanmıştır.

Melanom yol haritasının ana hatlarını belirlemek amacıyla bu raporda hastalığın genel özelliklerini kısaca gözden geçirdikten sonra Türkiye’deki mevcut durumu eldeki veriler doğrultusunda belirlemek ve önerilerde bulunmak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melanom Nedir?

Melanom ciltte pigmentasyon yapan hücrelerin malign tümörü olup mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ultraviyole ışınlarının tetiklediği düşünülen melanom güneş ışığına maruziyetin yüksek olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir (1). Melanositlerin tümör hücrelerine transformasyonu hem genetik olarak normal kişilerde hem de predispoze hastalarda görülmektedir (2). Melanom patogenezi komplekstir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte çevresel faktörlerle etkileşim, genetik değişimlerin birikimi, onkogenlerin aktivasyonu, tümör supresör genlerin inaktivasyonu ve bozulmuş deoksiribonükleik asit (DNA) onarımı patogeneizde rol oynamaktadır (2). Erken evrede melanom yalnızca epidermisi tutarken, ilerleyen evrede yüzeysel papillar dermise uzanan mikroinvazyonlar ve daha ileri evrede dermisin derinlerine invazyon ve metastazlar görülmektedir (2).

2.2. Melanom Epidemiyolojisi

Dünyada yeni melanom vakası her 100,000 kişide 2.8, melanoma bağlı ölümler ise her 100,000 kişide 0.6 olarak bildirilmektedir (3). Melanom; insidansı giderek artış gösteren bir hastalıktır. Genel popülasyonda beklenen yaşam süresinde artış olması nedeniyle melanom insidansındaki artış özellikle yaşlı popülasyonu etkilemektedir (4). Melanom insidansının diğer kanser formlarına kıyasla daha hızlı bir artış gösterdiği (son 30 yılda %237 kadar) bildirilmektedir. Tüm cilt kanserlerinin yalnızca %4'ünden sorumlu olan melanom, cilt kanserine ilişkin ölümlerin ise %75'inden sorumlu görülmektedir. Avrupa'da her yıl 62,000 yeni vaka saptanmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2010 yılında 68,000'den fazla melanom tanısı konduğu ve sık görülen kanserler arasında kutanöz melanomun erkeklerde 5., kadınlarda 7. sırada yer aldığı tahmin edilmektedir (2). Melanom ABD'de insidansı artış göstermeye devam eden az sayıda kanser türünden biridir. Yaşamboyu bir Amerikalının invaziv melanom geliştirme riski 1930'larda 1/1500 iken, günümüzde 1/59

olarak tahmin edilmektedir. Mortalite hızında da 1960 yılından beri yıllık %2'lik bir artış olduğu 2010 yılı için 8,700 Amerikalının melanom nedeniyle öleceği tahmin edilmiştir (5).

Melanomun erkekleri kadınlardan daha fazla etkilediği bildirilmektedir. SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) çalışmasının sonuçlarına göre erkeklerde yaşam boyu melanom gelişme riski %2.67 iken kadınlarda bu oran %1.79 olarak belirlenmiştir (2). Bu verilere karşılık, ultraviyole ışınlarına maruziyetin artışı ve solaryum kullanımları nedeniyle genç kadınlarda melanom insidansında artış olabileceği bildirilmektedir (2).

Melanom insidansı ırklar arasında da farklılık göstermektedir. SEER verilerine göre 2007 yılında melanom tanısı her 100,000 kişide olmak üzere siyah popülasyonda 1.1 iken, beyaz popülasyonda 27.8 olarak saptanmıştır (2). Bununla birlikte tedaviye direnç ve yüksek mortalite ile karakterize metastatik melanom Afrikalı Amerikalılarda beyazlara kıyasla daha fazla görülmektedir (2).

2.3. Melanomun Sosyo-Ekonomik Yükü

Hastalık üretim çağındaki genç insanları etkilemektedir ve önemli ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. ABD'de melanom mortalitesine bağlı yıllık üretim kaybının 2000-2006 yılları için 3.5 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (1). Avustralya'da çalışmalardan ve sağlık sisteminden gelen verilere dayanarak toplum tarama çalışmalarında saptanan melanom vakalarının tanı ve tedavisi için harcanan tahmini ortalama gider 1,000 kişi için 23,560 Aus\$ olarak belirlenmiştir (6).

2.4. Melanomdan Korunma ve Risk Faktörleri

Melanomdan korunmak için yapılacakların belirlenebilmesi için öncelikle etiyolojik faktörleri ve yüksek risk gruplarını bilmek gerekir. Melanoma ilişkin genetik çalışmalar devam etmektedir (2). Melanomdan korunmak için, denenen aşılar olmuştur ve geliştirme çalışmaları da sürmektedir; ancak etkili bir aşı henüz yoktur (7, 8).

Melanom için tanımlanmış çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında; doğal veya yapay ultraviyole ışınları, önceden melanom öyküsü, basal veya skuamöz hücreli karsinom öyküsü, aile öyküsü, mesleki maruziyet, immün sistemin baskılanması yer almaktadır (2, 9). Amerikan Dermatoloji Akademisinin Ulusal Melanom/Cilt Kanseri Tarama Programı ile 2001-2005 yıllarında taranan 362,804 kişiye dayanarak 5 risk faktörü melanom ile ilişkili bulunmuştur: Önceden melanom öyküsü, 50 yaş üzeri, düzenli dermatolog yokluğu, benlerde değişiklik, erkek cinsiyet (10). Risk faktörlerinden 1-2'sini taşıyanların genel popülasyona kıyasla melanom için 2-4 kat artmış risk altında olduğu, ≥ 3 risk faktörü taşıyanların ise 20 kat artmış risk altında olduğu bildirilmektedir (8).

Başlıca risk faktörleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

Doğal veya yapay ultraviyole ışınları:

Solar radyasyon insan için karsinojenik olarak kabul edilmektedir. Yıllık ortalama ultraviyole radyasyon miktarı melanom insidansı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Güneşe aralıklı maruziyetin dolaylı bir göstergesi olan güneş yanığı sıklığı da artmış melanom riski taşımaktadır. Bronzlaşmak amacıyla kullanılan cihazların da melanom riskini artırdığı bildirilmektedir (2).

Kişisel ve ailesel melanom öyküsü:

Ailesinde birinci derece akrabalarından en azından birinde melanom olan kişiler melanom gelişimi açısından aile öyküsü olmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat risk altındadırlar. Bunun yanı sıra ikinci kez primer melanom için 5 yıllık risk %11, üçüncü kez primer melanom için 5 yıllık risk %30 olarak bildirilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom veya premalign aktinik keratoz gibi melanom dışı cilt kanseri öyküsü olanlarda da melanom gelişimi için relatif risk 2.8-17 arasında bildirilmektedir (2).

Nevüsler:

Melanom vakalarının yaklaşık %25’inde bir veya daha fazla atipik nevüs varlığı, %27’sinde de fazla sayıda (>50 adet) basit (*common*) nevüs varlığı söz konusudur. Birden fazla atipik nevüs varlığında ve toplam basit nevüs sayısının fazlalığı durumunda melanom için relatif risk artışından söz edilmektedir (2).

Diğer risk faktörleri:

Melanom insidansının farklı ırk ve etnik kökenli topluluklar arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (11). Melanom riskinin yaş ile birlikte arttığı ve erkeklerde ve beyaz popülasyonda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bazı hastalıklar da melanom riskini artırmaktadır. Kseroderma pigmentosum ve psöriazis hastalarında melanom riski artmaktadır (2). Düşük sosyoekonomik durum da artmış melanom insidansı ile ilişkili bulunmuştur (2). Bunların aksine bir durum olarak Kaliforniya’da yapılan bir araştırmada yüksek sosyoekonomik düzeydeki adolesan ve genç kadınlarda bronzlaşma amacıyla ultraviyole maruziyetinin yüksekliğine bağlı olarak melanom insidansında artış olduğu rapor edilmiştir (12).

2.5. Melanomda Tanı

Melanomda erken tanı ile %100 küre ulaşılabilirdiği bildirilmektedir (1). Erken evre melanom hastalarının yaklaşık beşte dördünde cerrahi ile kür sağlanabilmektedir. Bunların beşte birinde ise metastatik hastalık gelişmekte ve median sağkalım süresi 6-9 ay olmaktadır (1).

Pigmentli kutanöz lezyonlar ABCD ile ifade edilen değerlendirmeye tabi tutulur. A: asimetri, B: *border* (sınır) irregüler oluşu, C: *color* (renk) çeşitliliği, D: *diameter* (çap). Yakın zamanda E: *evolving* (gelişen) lezyon parametresinin de değerlendirme kapsamına alınması önerilmiştir. ABCDE parametrelerinin tümü olmasa da birkaçının bir arada bulunması melanomdan şüphelendirmelidir (2). Tanısal doğruluğu artırmak için genellikle ABCDE kriterleri diğer metotlarla birlikte kullanılır.

Eksizyonel, insizyonel, traş veya panç tekniği ile yapılabilen cilt biyopsisi tanı için standart uygulamadır. Melanomda 4 major subtip tanımlanmaktadır: superfisiyal yayılan melanom, nodular melanom, lentigo malign melanom ve akrall lentiginöz melanom. Daha az görülen melanom subtipleri ise nevoid melanom, desmoplastik melanom, berrak hücreli sarkom, ve soliter dermal melanomdur. Hastalığın evrelendirilmesi TNM (tümör-nod-metastaz) sistemi kriterlerine göre yapılmaktadır (2).

2.6. Melanomda Tedavi Yaklaşımı

Melanom tedavisinde -literatürde önerilen cerrahi sınırlar çeşitlilik göstermekle beraber- geniş cerrahi eksizyon esastır (2). Sentinel lenf nodu biyopsisi önemli prognostik bilgi sağlar ve melanom evrelendirmesi için önemlidir (13).

Yakın zamana kadar tedavide etkili ilaç mevcut değildi. Standart tedavide kullanılan ilaçların etkileri sınırlı olup önemli yan etkileri görülmekte idi. Melanomun konvansiyonel tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında *dacarbazine* (DTIC), *temozolomide*, *cisplatin*, *carboplatin*, *vinca alkaloids* ve *taxanes* gibi kemoterapötik ajanların yanı sıra interlekin-2 ve interferonlar yer almaktadır (14).

Melanom tedavisinde kullanılmak üzere EMA (European Medicines Agency) 2011 yılında ipilimumab (**Yervoy** adı ile pazarlanmaktadır) 2012 yılında da Vemurafenib (**Zelboraf** adı ile pazarlanmaktadır) ilacını onayladı (1).

İpilimumab aktive T lenfositlerin hücre yüzeyinde eksprese olan inhibitör CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)'ü hedefleyen bir monoklonal antikordur ve melanom tedavisinde immunoterapötik etki gösterir (14). Evre III ve IV hastalarla yapılan bir Faz III çalışmada İpilimumab tedavisinin median sağkalımı (10.1 ay) peptid aşısı (6.4 ay) yükselttiği gösterilmiştir (15). Bir başka çalışmada İpilimumab+DTIC ile yalnızca DTIC tedavisi verilen gruplar kıyaslandığında da sağkalım sırasıyla 11.2 ay ve 9.1 ay bulunmuştur (16).

Vemurafenib ise BRAF V600E kinaz inhibitörüdür. Melanom tümörlerinin yaklaşık %60'ında BRAF gen mutasyonu olduğu düşünülmektedir. Vemurafenib, mutasyona uğramış BRAF'ın potent selektif bir inhibitörüdür (14). Çok merkezli bir çalışmada DTIC tedavisine kıyasla sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (17).

Umut veren bu yeni tedavilerin etkisine ve maliyet etkinliğine ilişkin verilerin birikmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Radyoterapi melanom tedavisinde sınırlı rol oynamaktadır. Çünkü diğer kanserlere kıyasla melanom radyorezistandır. Tümör eradikasyonu için çok yüksek dozlar gerekeceğinden oluşabilecek yan etkiler radyoterapi kullanımını sınırlamaktadır (2).

Melanom hastalarına yaklaşımda standartları belirlemek üzere hazırlanmış kılavuzlar bulunmaktadır. Bunlar arasında ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (18) ve NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (19) ülkemizde de kullanılan kılavuzlardır. Avrupa'da bazı kuruluşların (*European Dermatology Forum/EDF, European Association of Dermato-Oncology/EADO, European Organization of Research, Treatment of Cancer/EORTC*) katılımı ve multidisipliner uzmanların işbirliği ile hazırlanan konsensüs tabanlı bir kılavuz melanom tanı ve tedavisinde tavsiyelerde bulunmaktadır ve 2012 yılında güncellenmiştir (20).

3. DÜNYADA MELANOM

3.1. Tarama Programları, Epidemiyolojik Çalışmalar

Melanom giderek artan prevalansı, mortalite oranının yüksek olması, erken tanı ile tam kür şansı olması, gözle muayeneye dayanan kısa süreli, güvenilir ve kolay bir tarama yönteminin kullanılıyor olması nedeniyle tarama programlarının yarar sağlayacağı bir kanser tipidir (8).

ABD’de melanom insidansının son 25 yılda ikiye katlandığı bildirilmektedir (21). Bu artışın önemli bir halk sağlığı sorununa dönüştüğü, tarama programlarının maliyet-etkin oldukları ve özellikle 50 yaş üzeri erkeklerin taramadan yarar göreceği öne sürülmektedir (22). ABD’de SEER programı (1992-2004) verilerine göre melanom insidansının her yıl %3.1’lik artış gösterdiği, 1992 yılında 100,000 kişide 18.2 olan insidansın 2004 yılında 26.3’e yükseldiği bildirilmiştir (23). Latin Amerika ülkeleri için melanom epidemiyolojisi hakkında yeterli veri olmadığı ve konuya ilişkin çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (24).

Almanya’da cilt kanseri tarama programı çerçevesinde 360,288 kişinin tarandığı bir çalışmada tarama programının melanom mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (25). Fransa’da ülkenin 5 bölgesini ve 8.2 milyon yaşıyanı kapsayan bir toplum-tabanlı çalışmada genel pratisyenlerin melanom tanısında önemli rol oynadıkları belirlenmiştir. 898 melanom vakasının %42’sinin ilk kez genel pratisyen muayenesinde tanı aldığı saptanmıştır. Bu tanı grubunun %52.5’inde de lezyonu hastanın farketmediği belirlenmiştir (26). İngiltere’de melanom insidansının giderek arttığı ve insidansın sosyoekonomik duruma göre ve bölgesel varyasyonlar gösterdiği, ayrıca 2020 itibariyle kadınlarda %66, erkeklerde %88 artış göstereceğinin tahmin edildiği bildirilmiştir (27).

Avustralya cilt kanserlerinin 100,000 kişide 40-45 insidans ile dünyada en fazla olduğu bölgedir (28). Bölgede özellikle devlet dışı kuruluşların desteğiyle yürütülen primer ve sekonder korunmaya yönelik kampanyalar ve eğitim programları ile pozitif sonuçlar alınmaya başlandığı bildirilmektedir. (28). Avustralya’da yapılan bir toplum tabanlı tarama çalışması melanom için tarama programlarının yalnızca akademik olarak çekici olmadığını genel popülasyon açısından da akılcı ve geçerli olduğunu göstermiştir (29). Özellikle risk faktörü olan grupların (ör. >50 yaş erkek) taranmasının hastaları saptama ihtimalini artırdığı ve maliyet-etkin olduğu da bildirilmiştir (30).

3.2. Farkındalık ve Korunmaya Yönelik Uygulamalar

Melanom ile mücadelede normal popülasyon, riskli popülasyon ve sağlık çalışanları arasında melanoma ilişkin farkındalık yaratmak önem taşımaktadır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan gruplarda farkındalığın da düşük olduğu ve tanı sırasında daha ileri evrede hastalık bulunması nedeniyle mortalitenin de yüksek olduğu bildirilmektedir (31). Hastalık hakkındaki bilgi, algı ve farkındalığın etnik gruplar arasında farklılık gösterebileceğine de dikkat edilmelidir (32). Melanom farkındalığının cinsiyetler arasında değişiklik gösterdiği, erkeklerin kadınlara kıyasla kendi ciltlerini daha az inceledikleri bildirilmektedir (33).

Melanom hastaları lezyonları kendileri fark edebilmektedir. Buna karşılık hastalık ve önemi hakkında yeterince bilgi sahibi olunmaması nedeniyle doktora başvurularda gecikme olabilmektedir. Bir çalışmada lezyonun ilk farkedilmesinden tedaviye kadar geçen sürenin hastaların %25'inde bir yıldan fazla olduğu belirlenmiştir (34). Erkeklerin %45'inin, kadınların %67'sinin hastalığı kendisi farketmiş olmasına ve güneşe maruziyetin %87, nevüsün melanom için bir risk faktörü olduğunun %66, erken tedavinin yararının %82 oranında biliniyor olmasına karşın bu gecikme yaşanmıştır. Vakaların %18'inde bu gecikmenin nedeni ilk doktor muayenesinde yanlış tanı (lezyonun iyi huylu olarak değerlendirilmesi) olarak saptanmıştır (34).

Melanomun toplumsal farkındalığını artırmanın melanom insidansında azalma ile ilişkili olduğu, eğitim, kendi kendini muayene ve selektif program kampanyası ile mortalitenin düşürüldüğü gösterilmiştir (35). Özellikle risk grubu popülasyonda olmak üzere toplumda belirli aralıklarla tarama yapılmasının melanom morbidite ve mortalitesini azaltacağı ve maliyet-etkin olduğu bildirilmektedir (36).

Avrupa'da Melanom Bağımsız Toplum Danışma Kurulu (*Melanoma Independent Community Advisory Board*, M-ICAB), 2012 yılında bir çağrı ile Melanomun Avrupa'da giderek artış gösterdiğini ve hemen koruyucu önlemler için harekete geçilmesini gerektiğini bildirmiştir.

Melanoma ilişkin daha iyi sonuçlar elde edebilmek için araştırıcılar, klinisyenler, ilaç firmaları, Avrupa Birlięi kuruluşları ve düzenleyici kurullar arasında işbirliği yapılması çağrısında bulunmuştur (1).

4. TÜRKİYE’DE MELANOM

4.1. Epidemiyoloji

GLOBOCAN (37) verilerine göre Türkiye’de melanom insidansı 100,000 kişide 1.6 (erkeklerde 1.6, kadınlarda 1.5) yıllık mortalite ise 100,000 kişide 1.0 olarak tahmin edilmektedir.

GLOBOCAN 2008, ülkenin en batısında yer alan İzmir’den gelen veriler ile ülkenin doğu komşusu İran’dan gelen verileri kullanmaktadır. Sağlık Bakanlığı 2004-2006 yıllarında 8 yerleşim bölgesinden gelen verileri kullanmaktadır (Şekil 1).

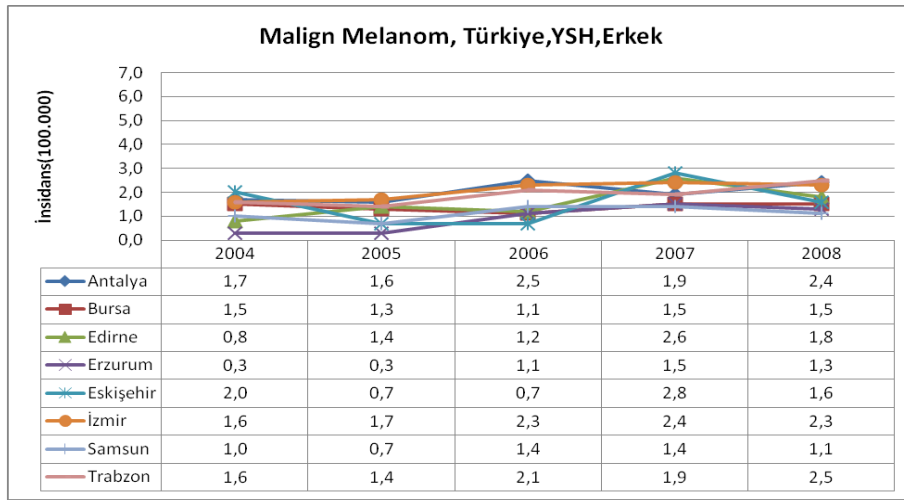


Şekil 1. Türkiye’de melanom insidansı tahminlerinin dayandığı veri kaynağı bölgeler

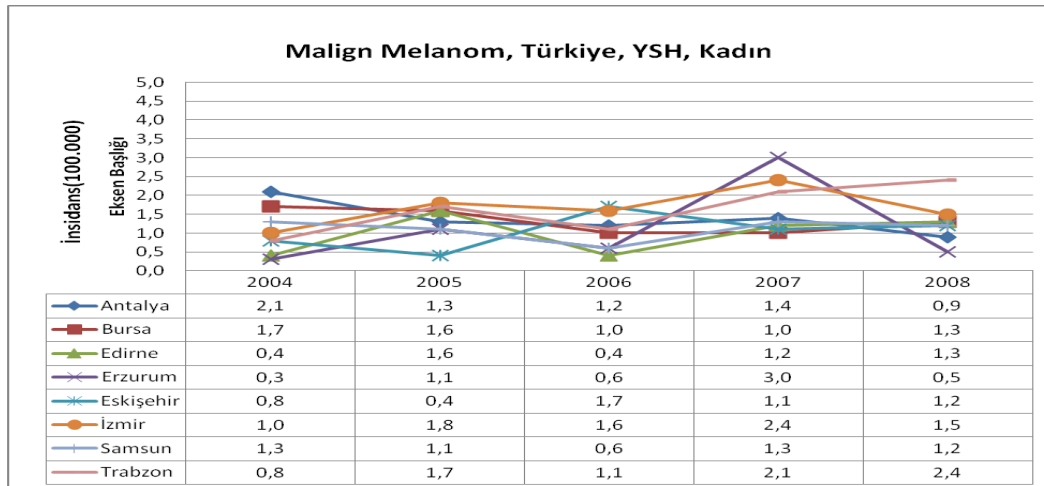
(TMOH: Turkish Ministry of Health).

En son yayımlanan Sağlık Bakanlığına kayıtlı kanser verilerine göre (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2008); ülkemizde melanom görülme sıklığı erkeklerde 1.9, kadınlarda ise

1.3'dür (100.000'de). Yıllar içerisinde dağılımlara bakıldığında bölgeler arasında ciddi farklar görülmemektedir. Melanom insidansında da, olağan dışı bir artış söz konusu değildir (Şekil 2-3). Kanser, son yıllarda tüm dünyada artış gösteren bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kanserde görülen bu artışın temel üç sebebi yaşlı nüfusta meydana gelen artış, tütün kullanımı ve obezite salgınıdır. Ülkemizde ise dünyaya paralel sebeplerin yanı sıra kanser kayıtçılığında yapılan iyileştirmeler kanser istatistiklerindeki artışın bir diğer sebebidir.



Şekil 2: Türkiye’de Yıllar İçerisinde Malign Melanom Görülme Sıklığı, ASR, Erkekler, 100.000’de



Şekil 3: Türkiye’de Yıllar İçerisinde Malign Melanom Görülme Sıklığı, ASR, Kadınlar, 100.000’de

Ülkemizde melanom vakalarını değerlendiren epidemiyolojik çalışma sayısı kısıtlıdır.

Ulusal çapta veri toplamayı amaçlayan internet tabanlı bir çalışma (MelanomTurk) şu anda 19 merkezin katılımı ile devam etmektedir. Verileri değerlendirilebilen (henüz yayınlanmadı) 1145 hastanın ortanca yaşı 58 yıl olup %54.7’si erkektir. Vakaların %71.8’inde cilt melanomu mevcuttur. Lezyon lokalizasyonu en fazla alt ekstremitede olup bunu sırası ile, göz, baş-boyun, üst ekstremit ve gövde izlemektedir. Evrelendirme yapılan 436 hastanın %30’u Evre IV olarak saptanmıştır. 557 hastanın %62’sine adjuvan tedavi verilmiştir. Adjuvan tedavi alanların çoğunda (%61) kullanılan ajan interferon olmuştur. Metastatik tedavi uygulanan 365 kişiden %68’i Temozolomid (TMZ), %11’i DTIC kullanmıştır.

Erişilebilen diğer epidemiyolojik çalışma sonuçları aşağıda kısaca gözden geçirilmiştir.

Eser ve ark. (39) 2006 yılı için Türkiye’de melanom insidansını erkeklerde her 100,000 kişide 1.4 olarak bildirmiştir. Bu araştırmada ülkeyi temsil eden 8 yerleşim bölgesinin (İzmir, Eskişehir, Erzurum, Bursa, Edirne, Antalya, Trabzon, Samsun) verileri baz alınmıştır. Taş (4) 1988-2007 yıllarında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde melanom tanısı almış 1131 kişinin değerlendirildiği çalışmalarında median tanı yaşının 52 olduğunu ve bu yaşın ABD’ye kıyasla 7 yaş daha genç olduğunu bildirmiştir. Melanom için risk faktörlerinden olan nevüs görülme sıklığı Akyol ve ark. (40) tarafından Sivas bölgesinde 7-15 yaş grubu 1491 çocukta araştırılmış ve basit (*common*) nevüs prevalansı %73.8, atipik melanositik nevüs prevalansı ise %3.4 olarak saptanmıştır. Pinarbasi ve ark. (41) Antalya bölgesinde 1994-2003 arası kutanöz melanom vakalarını değerlendirmiş ve ilk 5 yıllık periyotta 7, ikinci 5 yıllık periyotta 23 hastanın tanı aldığını saptamıştır. Aynı periyotlardaki nüfus artışlarının sırasıyla %14.4 ve

%11.7 olduğu göz önüne alındığında kutanöz melanomda dramatik bir artıştan söz edilebileceği bildirilmiştir. Taş ve ark.'nın (42) 1991-2003 yıllarında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde takip edilen melanom vakalarını değerlendirdikleri çalışmalarında melanom hastalarının (n=475) %50.9'u 50 yaş ve üzerinde olup %52.2'si erkek olarak saptanmıştır. Şimşek ve ark. (43) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde 1994-2010 yılları arasında takip ve tedavisi yürütölen kutanöz melanomlu 84 hastayı değerlendirmiştir. Ortalama yaş 59.5 yıl ve Kadın:Erkek oranı 1.2:1 olarak saptanmıştır. Aynı değerlendirmede hastalıkta 2007'den sonra anlamlı bir artış olduğu da bildirilmiştir. Emertcan ve ark.'nın (44) üniversite öğrencileri ve personeli ile yaptıkları anket çalışması güneşe maruziyetin risklerinin ve koruyucu önlemlerin yeterince bilinmediğini göstermiştir.

4.2. Mevcut Uygulama ve Sorunlar

Melanom hastalarının şikayetlerine ve lezyonun yerleşim yerine bağlı olarak farklı kliniklere başvurdukları bilinmektedir. Hastalar aile hekimlerine başvurabildikleri gibi genel cerrahi, plastik rekonströktif ve estetik cerrahisi, kulak burun boğaz, dermatoloji, onkoloji uzmanlarına da başvurabilmektedir.

Türkiye'de melanoma yaklaşımda ESMO (18) ve NCCN (19) kılavuzları izlenmektedir. Bununla birlikte farklı kliniklerde farklı uygulamaların söz konusu olduğu bilinmektedir.

5. ÖNERİLER

Coğrafi konumu nedeni ile ülkemizde güneşe maruziyetin yüksek olduğu ve özellikle kırsal kesimde açık alanda çalışmanın (tarım/çiftçilik vb.) yoğun olduğu dikkate alınırsa popülasyonun melanom riski açısından önemli bir yük taşıdığı söylenebilir.

Melanom ile mücadelede hastalık hakkında toplumda farkındalık yaratmak ve riskli grupları, koruyucu önlemleri tanımlamak ve halka tanıtmak gereklidir. Aile hekimlerinin de konu hakkında farkındalıkları sağlanmalı gerekiyorsa bilgi desteği verilmelidir.

Melanomdan primer korunma için risk gruplarının eğitim programları ile özellikle korunma ve erken tanı hakkında bilgilendirilmesi esastır. Açık tenli ve güneşe maruziyeti yüksek gruplar daha fazla risk altında olduğundan özellikle bu duruma maruz kalan meslek grupları bilgilendirilmelidir. Halkın ultraviyole ışınlarının etkileri hakkında bilgi sahibi olması sağlanmalı, gereksiz solaryum uygulamasından kaçınmaları önerilmelidir.

Melanomdan sekonder korunma için erken tanı şarttır. Bu kapsamda kişilerin kendi kendini muayene etmesi (EK 1) ve şüpheli durumlarda hekime başvurması önerilebilir. Yukarıda tanımlanan yüksek riskli grupların ise düzenli aralıklar ile hekim tarafından muayene edilmesi sağlanmalıdır.

Konu ile uğraşan dermatoloji, plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahisi ve onkoloji kliniklerinin işbirliği yapmaları sağlanmalıdır. Hastaya melanom tanısı hangi klinikte konursa konsun mutlaka bir dermatoloji ve onkoloji uzmanının da görüşü alınarak multidisipliner bir yaklaşım ile hastalar takip ve tedavi edilmelidirler.

Hastalara ortak yaklaşım için güncel kılavuzların kullanılması sağlanmalıdır. Melanom hastalarını takip eden merkezlerde ortak bir kılavuza göre tedavilerin düzenlenmesi standardizasyon sağlayacak ve verilerin kıyaslanmasını da mümkün kılacaktır. Melanom

hastalarına yaklaşımda ve tedavilerinin düzenlenmesinde NCCN kılavuzunun Türkçeye çevrilmesi için girişimler başlatılmıştır (EK 2).

KAYNAKLAR

1. The Independent Community Advisory Board. The melanoma white paper: Reshaping EU healthcare for melanoma patients. 2012.
2. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin*. 2012 Jan;30(1):113-24, ix.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
4. Tas F. Age-specific incidence ratios in malignant melanoma in Turkey: melanoma in older people is increasing. *Acta Derm Venereol*. 2011 May;91(3):353-4.
5. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Dec;29(4):204-9.
6. Gordon L, Youl PH, Elwood M, Janda M, Ring IT, Lowe JB, Aitken JF. Diagnosis and management costs of suspicious skin lesions from a population-based melanoma screening programme. *J Med Screen*. 2007;14(2):98-102.
7. Kaufman HL. Vaccines for melanoma and renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2012 Jun;39(3):263-75.
8. Melanom Tanı-Tedavi-Takip. Gökhan Demir (ed). Nobel Kitavebleri, İstanbul, 2009.
9. Torrens R, Swan BA. Promoting prevention and early recognition of malignant melanoma. *Dermatol Nurs*. 2009 May-Jun;21(3):115-22; quiz 123.
10. Goldberg MS, Doucette JT, Lim HW, Spencer J, Carucci JA, Rigel DS. Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma/Skin Cancer Screening Program experience 2001-2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jul;57(1):60-6.

11. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, Barnholtz-Sloan JS, Martin N, Cokkinides V, Miller J, Patel P, Ekwueme DU, Kim J. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S26-37.
12. Hausauer AK, Swetter SM, Cockburn MG, Clarke CA. Increases in melanoma among adolescent girls and young women in California: trends by socioeconomic status and UV radiation exposure. *Arch Dermatol*. 2011 Jul;147(7):783-9.
13. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, Cormier JN, Gorman M, Kim TY, McMasters KM, Noyes RD, Schuchter LM, Valsecchi ME, Weaver DL, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2912-8.
14. Lacy KE, Karagiannis SN, Nestle FO. Advances in the treatment of melanoma. *Clin Med*. 2012 Apr;12(2):168-71.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A,

- Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
17. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
18. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma, <http://www.esmo.org>
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Melanoma, <http://www.nccn.org>
20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. Eur J Cancer. 2012 Oct;48(15):2375-90.
21. Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bolognia JL. Cutaneous melanoma--past, present, and future. J Am Acad Dermatol. 2004 Jul;51(1 Suppl):S65-9.
22. Geller AC, Miller DR, Swetter SM, Demierre MF, Gilchrest BA. A call for the development and implementation of a targeted national melanoma screening program. Arch Dermatol. 2006 Apr;142(4):504-7.
23. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol. 2009 Jul;129(7):1666-74. Epub 2009 Jan 8.

24. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sánchez JL, Martinez-Said H, Buzaid AC. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Nov;30(5):431-8.
25. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, Volkmer B, Breitbart E. Does skin cancer screening save lives?: An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5395-402. doi: 10.1002/cncr.27566. Epub 2012 Apr 19.
26. Grange F, Barbe C, Mas L, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Velten M, Dalac S, Truchetet F, Michel C, Mitschler A, Arnoult G, Buemi A, Dalle S, Reuter G, Bernard P, Woronoff AS, Arnold F. The role of general practitioners in diagnosis of cutaneous melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1351-1359.
27. Shack L, Jordan C, Thomson CS, Mak V, Møller H; UK Association of Cancer Registries. Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer*. 2008 Sep 26;8:271.
28. McCarthy WH. The Australian experience in sun protection and screening for melanoma. *J Surg Oncol*. 2004 Jul 1;86(4):236-45.
29. Fritschi L, Dye SA, Katris P. Validity of melanoma diagnosis in a community-based screening program. *Am J Epidemiol*. 2006 Aug 15;164(4):385-90. Epub 2006 Jun 7.
30. Williams HA, Fritschi L, Reid A, Beauchamp C, Katris P. Who attends skin cancer screening in Western Australia? Results from the Lions Cancer Institute Skin Cancer Screening Program. *Aust N Z J Public Health*. 2006 Feb;30(1):75-80.

31. Pollitt RA, Swetter SM, Johnson TM, Patil P, Geller AC. Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4004-13. doi: 10.1002/cncr.26706. Epub 2011 Dec 16.
32. Robinson JK, Joshi KM, Ortiz S, Kundu RV. Melanoma knowledge, perception, and awareness in ethnic minorities in Chicago: recommendations regarding education. *Psychooncology*. 2011 Mar;20(3):313-20. doi: 10.1002/pon.1736.
33. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM, Brooks KR, Miller DR, Geller AC. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses. *Arch Dermatol*. 2009 Apr;145(4):488-90.
34. Blum A, Brand CU, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Stroebe W, Rassner G, Garbe C. Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. *Br J Dermatol*. 1999 Nov;141(5):783-7.
35. Schneider JS, Moore DH 2nd, Mendelsohn ML. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):741-9. Epub 2008 Feb 20.
36. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):10-25.
37. GLOBOCAN 2008. <http://GLOBOCAN.iarc.fr>.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2006 yılı Türkiye kanser istatistikleri, <http://www.kanser.gov.tr>
39. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, Karaoğlu O, Anbarcıoğlu Z, Üçüncü N, Akin Ü, Özen E, Özgül N, Anton-Culver H, Tuncer M. Cancer

incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(6):1731-9.

40. Akyol M, Atli AG, Ozçelik S, Cinar Z, Cig FA, Bircan H. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. Eur J Dermatol. 2008 Jul-Aug;18(4):422-6.
41. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 May;20(5):620-1.
42. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. Jpn J Clin Oncol. 2006 Dec;36(12):794-9.
43. Şimşek T, Sönmez A, Demir A, Tayfur V, Güneren E, Eroğlu L, Yıldız L. Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz. Turk Plast Surg 2011;19(3):113-116.
44. Ermertcan AT, Oztürkcan S, Dinç G, Yurtman D, Pala T, Sahin MT. Sunscreen use and sun protection practices in students and personnel of Celal Bayar University. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005 Aug;21(4):191-7.

EK 1. Kendi Kendine Cilt Muayenesi

Cilt muayenesine başlamadan önce: kuvvetli ışığın olduğu bir ortam seçin, tamamen soyunun, yanınızda el aynası, boy aynası, saç kurutma makinesi ve oturabileceğiniz bir iskemle bulundurun.

1) Önce boy aynasının karşısında ayakta dururken ilkönce yüzünüzü sonra da göğüs bölgenizin ön kısmını inceleyin. Sonra el aynası yardımıyla sırt, kalça ve bacak arkası bölgelerini inceleyin.

2) Kollarınızın önce iç kısmını avuç içi ve parmak araları da dahil olmak üzere inceleyin. Sonra dış kısmını çevirin ve bu bölgeyi boy aynasının da yardımıyla inceleyin. Sonra kollarınızı başınızın üzerine kaldırın ve koltukaltı bölgenize bakın.

3) Saç kurutma makinesi yardımıyla saçınızı havalandırıp saçlı derinizi inceleyin.

4) Oturun. Bacak bölgesini yukarıdan aşağıya doğru ayak tabanı da dahil olmak üzere inceleyin. Gerekirse el aynası kullanın.



Yüzünüzü, özellikle burnunuzu, dudaklarınızı, ağzınızı, kulaklarınızın önünü ve arkasını muayene edin. Bir veya iki ayna kullanarak arka ve yan bölgeleri net görün.



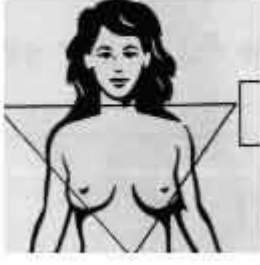
Saç kurutma makinesi ve ayna kullanarak saçlı derinizin her yanını inceleyin. Eğer mümkünse bir arkadaşınızdan veya aile bireylerinden yardım isteyin.



Ellerinizi dikkatle kontrol edin; avuç içi, el sırtı, parmak araları, tırnak altları. Kontrol işlemine bilekler ve kolunuzun ön ve arka yüzlerini inceleyerek devam edin.



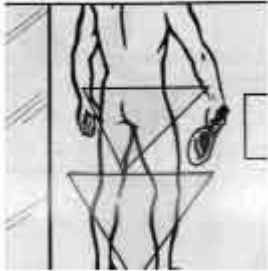
Bir boy aynası önünde, dirseklerinizden omuzunuza kadar kontrol edin. Koltuk altınızı ihmal etmeyin.



Bir sonraki inceleme alanı boyun, göğüs ve vücudun üst kısmıdır. Bayanlar meme altlarına gelen cilt bölgelerini dikkatle muayene etmelidir.



Sırtınızı boy aynasına dönerek ve elinize bir el aynası alarak sırtınızı, omuzlarınızı, boynunuzun arka tarafını, kollarınızın arka taraflarını gözlemleyin.



Yine iki aynayı kullanarak belinizi, kalçalarınızı, bacaklarınızın arka bölümlerini kontrol edin.



Oturun. Bir başka sandalye veya tabure üzerine ayaklarınızı koyarak altlarınızı inceleyin. Bir el aynası yardımı ile cinsel organlarınızı kontrol ediniz. Bacaklarınızın, kalçalarınızın ön ve yanlarına, ayaklarınızın üzerine, parmaklarınızın arasına, tırnakların altına bakın. Ayaklarınızı ve topuklarınızı muayene edin.

EK 2. NCCN Kılavuz (Türkçe)