

**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN NON MELANOTİK MALİGN DERİ**  
**TÜMÖRLERİNİN REKÜRRENS VE METASTAZ KRİTERLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.TUĞBA SODALI**  
**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ**  
**ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ.DR.AYŞE ÖZLEM GÜNDEŞLİOĞLU**

**KONYA 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini yaptığım Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde tüm eğitim sürecimde desteklerini esirgemeyen, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocam, anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nedim SAVACI'ya teşekkür ederim.

Gerek asistanlık eğitimim süresinde ve gerekse tezimin hazırlanması aşamasında bana hep yardımcı olan, bilgi ve tecrübesine her daim güvendiğim, özverili ve titiz çalışmasıyla asistanlığım boyunca örnek aldığım, değerli tez hocam Doç. Dr. Ayşe Özlem GÜNDEŞLİOĞLU'na teşekkür ederim.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi asistanlığım süresince her konuda yardım aldığım ve bana bu mesleği öğrenmemde her zaman özverili olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD'nin değerli öğretim üyeleri hocalarım Doç. Dr. Mehmet DADACI, Doç. Dr. Bilsev İNCE, Doç. Dr. Zeynep ALTUNTAŞ'a teşekkür ederim.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım Dr. Serhat YARAR, Dr. İlker Uyar, Dr. M. Emin Cem YILDIRIM, Dr. Mecid ISMAYILZADE, Dr. Orkun UYANIK'a teşekkür ederim.

Tezimin patoloji analiz kısmındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Hatice TOY ve Dr. Ayşe Nur UĞUR, istatistiksel analiz kısmındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet UYAR'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecinde bana destek veren, değerli klinik sekreterimiz Melike KARAKÖSE'ye teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli servis ve ameliyathane hemşirelerimiz, servis, ameliyathane ve poliklinik personellerimiz, anabilimdalı ve poliklinik sekreterlerimizle teşekkür ederim.

Asistanlığımın her evresinde hep yanımda olan, zorluklar karşısında ayakta kalmama yardım eden, değerli eşim, hayat arkadaşım Dr. Emre SODALI'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en önemli katkıları sağlayan ve maddi, manevi hiçbir desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımla.

Dr. Tuğba SODALI

## ÖZET

### BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN NONMELANOTİK MALİGN DERİ TÜRÖRLERİNİN REKÜRRENS VE METASTAZ KRİTERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TUĞBA SODALI, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2016

**AMAÇ:** Üniversitemize başvuran baş ve boyun bölgesinde yerleşim gösteren non-melanotik deri kanserli olgularda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, kanserin yerleşim yerine, prognostik faktörlere ve operasyonun ameliyathanede veya poliklinikte yapılmasına göre cerrahi sınırların yeterliliği, nüks ve metastaz sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** 2009 ocak ve 2016 ocak tarihleri arasında hastanemiz plastik cerrahi kliniğine başvurmuş ve poliklinikte veya ameliyathanede opere olmuş primer non melanotik cilt kanseri (bazal hücreli karsinom ve skuamoz hücreli karsinom) tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların üniversitemiz patoloji bölümü arşivindeki preparatları da tarandı. Hastalar patoloji preparatları, yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümörün yeri, tümör büyüklüğü, cerrahi sınırlar, diferansiyasyon derecesi, inflamasyon derecesi, atipik mitoz, nörovasküler tutulum, kas invazyonu, yapılan tedavi, lenf nodu tutulumu nüks ve metastaz açısından yeniden değerlendirildi. Daha sonra sonuçlarla istatistiksel analiz yapıldı.

**BULGULAR:** 178 (%59)' i erkek, 119 (%40,1)'i toplamda 297 hastadan hastaların %83,8' i 60 yaş üstü idi. Tümör cinsi açısından 230 adet (%77,4) BHK, 67 adet (%22,6) YEHK mevcuttu. BHK alt tip açısından en sık 119 adet (%51,7) nodüler varyant daha sonra 75 adet (%32,6) infiltran varyant mevcuttu. Ortalama tümör çapı ise 1,52 cm idi. En yakın lateral sınır ortalaması BHK için 4,9 mm, YEHK için 2,8 mm olarak bulundu. Lateral sınır 27 hastada (%9,1) pozitif. Taban sınır ortalaması ise 0,39 cm idi. Taban cerrahi sınır 14 hastada (%4,7) pozitif. YEHK' da tümör en sık burun, ikinci ensık periorbital bölgede yerleştiği görüldü. BHK' da tümör en sık burun ikinci en sık olarak malar bölgede olduğu görüldü. Hastaların 33' ünde (%11,1) nörovasküler invazyon tespit edildi. Hastaların 227' sinde (76,4%) subkutan invazyon tespit edildi. Hastaların 84' ünde (%28,3) kas invazyonu tespit edildi. Tedavi şekli olarak en çok (%49,8) eksizyon ve fleple onarım yapılmıştı. 11 hastada metastaz mevcuttu, bunların hepsi de YEHK hastaları idi. 32 hastada (%10,8) nüks izlendi. BHK' da nüks oranı % 8,6, YEHK' da nüks oranı % 17,9 olarak bulundu BHK' da nüksün tümör alt tipi, diferansiyasyon, nörovasküler invazyon, takip süresi ile ilişkili olduğu bulundu. YEHK' da nüksün nörovasküler invazyon, ilk başvuru anında lenf

nodu tutulumu ile ilişkili olduğu bulundu. YEHK' da metastazın diferansiyasyon, nörovasküler invazyon, kas invazyonu, tedavi şekli ile ilişkili olduğu bulundu.

**SONUÇ:** Sıklığı gün geçtikçe artarak bir halk sağlığı problemi haline gelen, özellikle baş ve boyun bölgesinin nonmelanotik malign deri tümörlerinin nüks ve metastaz oranlarını ve buna bağlı olarak mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla ilk başvuru anında prognostik faktörlerin iyi değerlendirilmesi gerektiğine inanmaktayız. Çalışmamızda tümör tipinin, dolaylı olarak tümör çapının, diferansiyasyonun, perinöral invazyonun, kas invazyonunun ve ilk başvuru anında lenf nodu tutulumunun, uzun süreli ve düzenli takibin prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler :** baş boyun, nonmelanotik deri malign deri tümörü, nüks, metastaz

## ABSTRACT

### A RESEARCH ON THE RECURRENCE AND METASTASIS CRITERIA OF NONMELANOTIC MALIGN SKIN TUMORS IN THE HEAD AND NECK REGION

TUĞBA SODALI, MEDICAL SPECIALTY THESIS, KONYA 2016

**AİM:** Assessment of prognostic factors in cases of nonmelanotic skin cancer in the head and neck region observed among the patients admitted to our university; determining whether surgical thresholds are adequate based on the region of cancer, prognostic factors and whether the operation is conducted in an operating room or a polyclinic, as well as finding out the frequency of relapse and metastases.

**METHOD:** The study involved patients diagnosed with primary nonmelanotic skin cancer (basal cell carcinoma, BCC, and squamous cell carcinoma, SCC) between January, 2009 and January, 2016 at our plastic surgery clinic and were operated on at either the polyclinic or the operating room. The preoperatives of these patients, archived at the university's pathology department, were also scanned. The patients were reevaluated in terms of pathology preoperatives, age, sex, tumor type, tumor region, tumor size, surgical thresholds, differentiation of tumor, degree of inflammation, atypical mitosis, neurovascular involvement, muscle invasion, lymph node involvement, relapse and metastases. Consequently, the results were statistically analyzed.

**FINDINGS:** Of the 297 patients in total, 178 (59%) of whom were males and 119 (40.1%) were females, 83.8% was 60 years of age or older. In terms of the type of tumor, there were 230 cases of BCC (77.4%), 67 cases of SCC (22.6%). The most frequent sub-type of BCC was the nodular variant with 119 cases (51.7%), followed by 75 cases of (%32,6) infiltrate variant. Average tumor diameter was 1.52 cm. Closest lateral threshold average was determined as 4,9 mm for BCC and 2.8 mm for SCC. The lateral threshold was positive for 27 patients (9.1%). The base threshold average was 0.39 cm. The base surgical threshold was positive for 14 patients (4.7%). In the case of SCC, it was observed that the tumor most frequently appeared in the nose, and second most frequently in the periorbital region, whereas for BCC patients, the tumor appeared most frequently in the nose region, followed by the malar region. Neurovascular invasion was detected among 33 patients (11.1%). 227 patients (76.4%) were diagnosed with subcutaneous invasion. 84 patients (28.3%) were determined to have muscle invasion. The most frequently used method of treatment was restoration through excision and flap (49.8%). 11 patients suffered from metastases, all of whom were SCC patients. Relapse was observed among 32 patients (10.8%). The rate of

relapse was 8.6% for BCC and 17.9% for SCC. It was established that for BCC patients, tumor subtype, differentiation, neurovascular invasion, and the duration of the follow-up affected relapse. Among SCC patients, neurovascular invasion, lymph node involvement at the time of first admission affected relapse. In SCC, metastasis was related to differentiation, neurovascular invasion, muscle invasion and the type of treatment.

**CONCLUSION:** We are convinced that in order to reduce the rate of relapse and metastasis of especially the non-melanotic skin cancer in the head and neck region as well as the ensuing mortality and morbidity, frequency of which is on the fast track to becoming a public health issue, it is crucial to thoroughly evaluate the prognostic factors at the time of first admission. Our study indicates that the tumor type and, by implication, tumor's diameter, differentiation, perineural invasion, muscle invasion and the lymph node involvement at the time of first admission, long-term and regular follow-up are important factors that affect prognosis.

**Key words :** head and neck, nonmelanotic malign skin cancer, recurrence, metastasis

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
ÖZET.....	3
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	7
TABLO LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	9
GRAFİKLER LİSTESİ.....	10
KISALTMALAR LİSTESİ.....	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. BAŞ VE BOYUN EMBRİYOLOJİSİ.....	13
2.2. BAŞ VE BOYUN ANATOMİSİ.....	15
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	20
2.4. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	22
2.5. PREMALİGN LEZYONLAR.....	26
2.6. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	30
2.7. YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOM.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Faringeal arklar, oluşturdıkları yapılar ve innervasyonları
- Tablo 2.** Kafa kemikleri
- Tablo 3.** Fitzpartrick cilt tipi sınıflandırması
- Tablo 4.** Histopatolojik olarak tanımlanmış BHK alt tipleri
- Tablo 5.** Ulusal Kapsamlı Kanser Örgütü'nün BHK nüks ve metastaz için risk faktörleri
- Tablo 6.** Bonerandi ve arkadaşları tarafından 2012'de modifiye edilen YEHK'un tanısında YEHK'ın temel özelliklerini içeren patoloji raporu
- Tablo 7.** Uluslararası Kanser Savaş Örgütü'nün YEHK İçin TNM Evrelemesi 2009/2010
- Tablo 8.** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin YEHK için TNM evrelemesi 2010
- Tablo 9.** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin TNM klinik evreleme sistemi
- Tablo 10.** Ulusal Kapsamlı Kanser Örgütü'nün nüks ve metastaz için risk faktörleri
- Tablo 11.** YEHK için önerilen cerrahi sınırlar

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** 4 Haftalık embriyo'da brankial arkusların yandan görünüşü

**Şekil 2.** Brankial arkuslar ve oluşturdukları yapılar

**Şekil 3.** Skalp ve mimik kasları

**Şekil 4.** Boyun kasları

**Şekil 5.** Baş ve boyun duyuşal sinirleri

**Şekil 6.** Baş ve boyun lenf nodları

**Şekil 7.** Baş ve boyun venleri

**Şekil 8.** Baş ve boyun arterleri



## GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1.** Nonmelanotik malign deri tümör çap oranları
- Grafik 2.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin taban cerrahi sınır oranları
- Grafik 3.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin baş-boyun bölgesi yerleşimleri
- Grafik 4.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin tümör cinsi oranları
- Grafik 5.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinde nörovasküler invazyon, subkutan invazyon, kas invazyonu, lenf nodu tutulumu, nüks ve metastaz oranları
- Grafik 6.** BHK'da diferansiyasyona ilişkin nüks oranları
- Grafik 7.** BHK'da nörovasküler invazyona ilişkin nüks oranları
- Grafik 8.** YEHK'da nörovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumuna ilişkin nüks oranları
- Grafik 9.** YEHK'da diferansiyasyona ilişkin metastaz oranları
- Grafik 10.** YEHK'da nörovasküler invazyona ilişkin metastaz oranları
- Grafik 11.** YEHK'da rekonstrüksiyon şekline ilişkin metastaz oranları

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BHK:</b>	Bazal Hücreli Karsinom
<b>YEHK:</b>	Yassı Epitel Hücreli Karsinom
<b>UV:</b>	Ultraviyole
<b>UVA:</b>	Ultraviyole A
<b>UVB:</b>	Ultraviyole B
<b>UVC:</b>	Ultraviyole C
<b>PAH:</b>	Polisiklik Aromatik Hidokarbon
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>KP:</b>	Kseroderma Pigmentosum
<b>EV:</b>	Epidermodisplaziya Verrüsiformis
<b>NMDK:</b>	Nonmelanotik Deri Kanseri
<b>EGFR:</b>	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>TNM:</b>	Tümör Nod Metastaz
<b>ALA:</b>	Amino Levulinik Asit

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nonmelanotik deri kanserleri insanlarda görülen en yaygın kanserlerdir ve bütün cilt kanserlerinin yaklaşık %95 ini oluştururlar (1). Baş ve boyun bölgesinin nonmelanoma deri kanserleri çoğunlukla bazal hücreli karsinoma (BHK) ve kutanöz yassı epitel hücreli (YEHK) karsinomayı kapsar. Nonmelanotik deri kanserlerinin insidansı gün geçtikçe dramatik olarak artmaktadır (2).

Nonmelanotik deri kanserlerinin yaklaşık olarak % 80' ini BHK ve % 20' sini YEHK oluşturur (3). Epidemiyolojik çalışmalar güneş gören alanlarda bu kanserlere yatkınlık olduğunu göstermiştir. Özellikle ekvatora yakın bölgelerde yaşarlarda ve açık tenli insanlarda nonmelanotik deri kanserinin daha yüksek insidansa sahip olduğu gösterilmiştir (2,4). Bir çok etiyolojik faktör arasından en önemlileri ultraviyole (UV) ışık, arsenik, yaş ,kronik irritasyon, kromozom anomalileridir (5). Nonmelanositik deri kanserlerinin tanısı klinik muayeneyle başlar ve patolojik örneklemeyle devam eder. Eğer klinik olarak şüphelenilirse biyopsi gereklidir. Bu tümörlerin cerrahi tedavisinde total kitle eksizyonu, ek olarak tümörün yerine, boyutuna ve tipine göre yapılabilen parotidektomi ve boyun diseksiyonu bulunur (6,8). Son birkaç dekatta cerrahide ki ve radyoterapide ki gelişmelere rağmen baş ve boyun YEHK 'lerinin 5 yıllık sağ kalım oranları görece yüksek lokal rekürrens oranları nedeniyle kısmi olarak artmıştır. Hatta cerrahi sınırlar histopatolojik olarak tümör negatif olarak değerlendirilse bile lokal rekürrens oranları hala %10-30 dur (9).

Yüzdeki YEHK vakalarında, tümör 6 mm den büyükse, kalınlığı 2mm den fazla , düzensiz sınırlı ise, tekrarlayan hastalıkta ,immunsupresyon , perinöral ve vaskuler tutulum varlığında, adenoskuamoz ve desmoplastik subtiplerde ise lokal rekürrens ve metastas oranlarının arttığı söylenmektedir. Baş ve boyunda görülen BHK vakalarında ise tümör 10 mm den büyükse, düzensiz sınırların ve tekrarlayan lezyon varlığında, immun suprese hastada, önceden radyoterapi hikayesi varsa, perinöral tutulum ,morfeaform, bazoskuamoz ve desmoplastik gibi agresif subtiplerin varlığında lokal rekürrens ve nadir de olsa metastaz oranlarının arttığı bildirilmiştir (7).

Kırsal birinci basamak kliniklerden dermatoloji, cerrahi kliniklerine ve 3. basamak baş ve boyun kanser merkezlerine kadar bir çok sağlık merkezi deri kanseri tanısı ve tedavisinde etkilidir. Bu tümörlerden bazıları tanı koymadaki zorluklar ve tedaviye direnç nedeniyle artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. BHK ve YEHK gibi çoğu deri kanserleri erken tanı konduğu zaman etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Daha ileri evre ve

agresif lezyonlar cerrahi rezeksiyon, bölgesel lenf nodu evrelemesi, radyoterapi gibi multimodal tedaviler gerektirirler (10).

Bu çalışmada Üniversitemize başvuran baş ve boyun bölgesinde yerleşim gösteren nonmelanotik deri kanserli olgularda ,kanserin yerleşim yerine ,prognostik faktörlere ve operasyonun ameliyathanede veya poliklinikte yapılmasına göre cerrahi sınırların yeterliliği, nüks ve metastaz sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

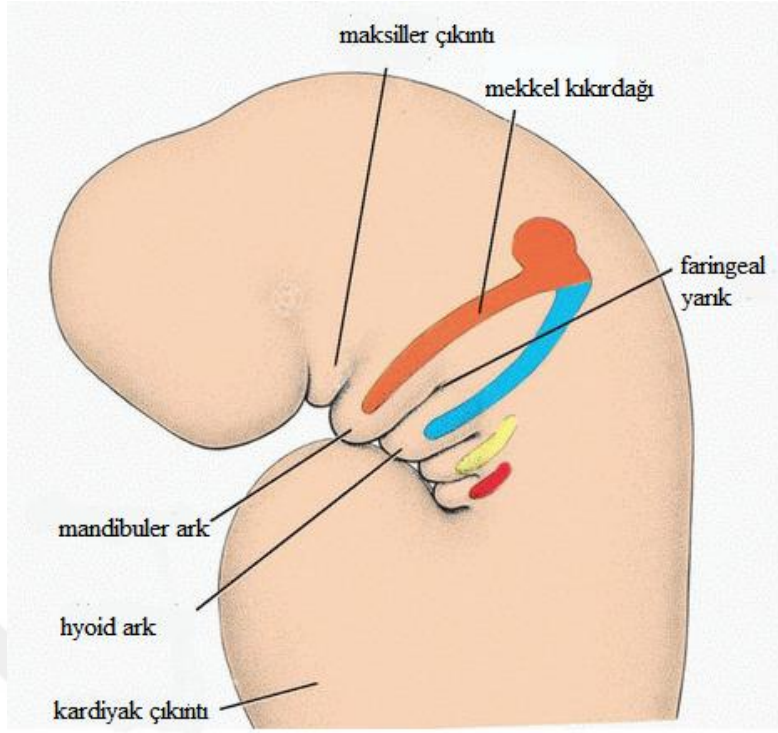
### **2.1. BAŞ ve BOYUN EMBRİYOLOJİSİ**

Baş boyun bölgesinin embriyolojik gelişiminde embriyonik 4 tabakanın önemi vardır. Bunlar paraksial mezoderm, lateral plak mezodermi, nöral krest, nöroektoderm (ektodermal plakodlar). Paraksial mezodermden gelişen somit ve somitomerlerden; kafa tabanına ait yapılar ve oksipital bölgenin bir kısmı, kraniofasyal kasların tümü, kafanın posterior kısmının dermis ve bağ dokusu ve prosensefalonun tabanındaki meninksler gelişir (13,14).

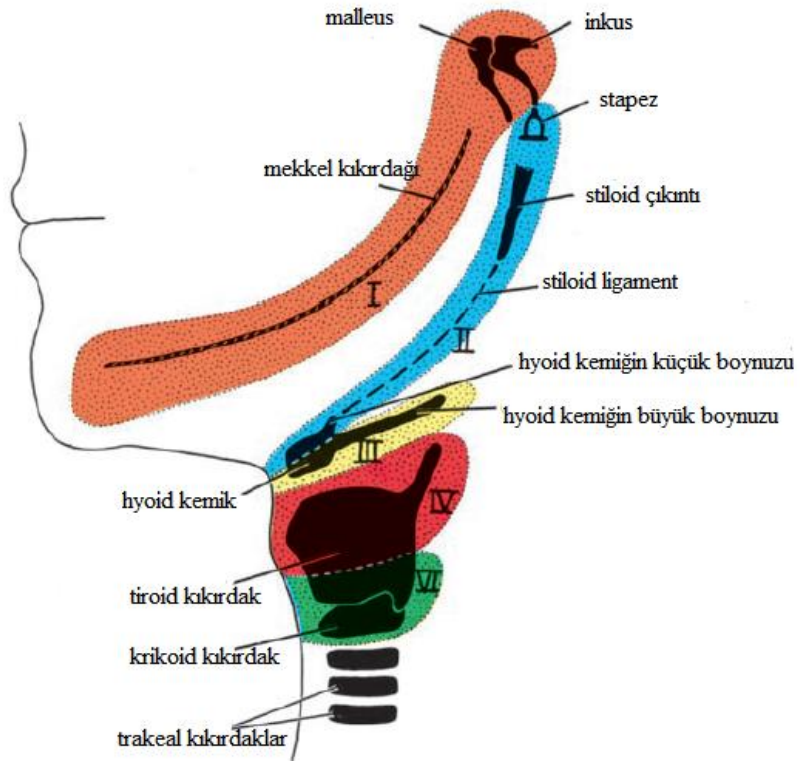
Lateral plak mezoderminden; Laringeal kıkırdaklar ve bu bölgeye ait bağ doku gelişir. Nöral krest hücreleri ektoderm kökenli olup ön, orta ve arka beyinden ventral yönde, faringeal arkuslara ve öne doğru yüzün orbital çukuruna ve ön beyine göç eden hücreler olup bu bölgede fasyal ve farengeal arkusun iskelet yapıları, kıkırdak, kemik, diş, tendon, dermis, beyin zarları, duyuusal nöronlar gelişir. Ektodermal plakodlardan ise nöral krest hücreleri ile birlikte 5., 7., 9. ve 10. duyuusal kafa çiftlerini meydana gelir (13,15).

Baş ve boyun gelişiminde oluşan en tipik yapılar faringeal (brankial) arkuslar, faringeal yarıklar ve faringeal poşlardır. Bu arkuslar gelişimin 4. ve 5. haftasında ortaya çıkıp tamamlanır, baş, boyun ve yüzün oluşumuna katkı sağlar. embriyo 4-6 haftalar arasıdayken 1. brankial arkustan oluşan bilateral mandibuler, maksiller ve nazal çıkıntılar birde farklı mezenkimal kökene sahip fronto nazal çıkıntının etkileşimiyle yüzün gelişimi ilerleyen embriyolojik dönemde tamamlanır (13, 14).

Bu arkusların arasında yer alan derin yarıklardan da farklı yapılar gelişir. Bu yarıklar faringeal yarıklar adını alır. Sadece 1. faringeal yarıktan eksternal meatus oluşur ve diğer yarıklar kapanır. Eş zamanlı olarak ön bağırsağın üst kısmında farengeal bağırsağın yan duvarları boyunca faringeal poşları meydana getirir. Faringeal poşlardan ise 1. den orta kulak ve östaki tüpü, 2.den tonsiller boşluk ve tonsilla palatina, 3.den parotiroid bez ve timus 4.den parafoliküler c hücreleri ve tiroid bezi oluşur.(13,14,15)



Şekil 1: 4 haftalık embriyoda brankial arkusların yandan görünüşü (13)



Şekil 2: Brankial arkuslar ve oluşturdukları yapılar (13)

**tablo 1:** Faringeal arklar ,oluşturdukları yapılar ve inervasyonları (13).

Faringeal ark	Sinir	kas	İskelet
<b>1. mandibuler ark</b>	5. trigeminal: maksiller ve mandibuler	Temporal,massater,medial ve lateral pterigoidler, milohiyoid, anterior digastrik,tensor palatin, tensor timpani	Premaksilla, maksilla, zigomatik , temporal kemik, mandibula, inkus,
<b>2. hiyoid ark</b>	7. fasial	Mimik kasları(buksinator, aurikularis, frontalis, platisma, orbikularis oris, orbikularis okuli, posterior digastrik, stilohiyoid, stapedius	Stapes, stiloid proçes, sitilohiyoid ligament, hiyoid kemik üst yarısı
<b>3. ark</b>	9. glossofaringeus	stilofaringeus	Hiyoid kemik alt yarısı
<b>4-6. ark</b>	10.vagus superior laringeal dal Rekürren laringeal sinir	Krikotiroid, levator palatin, konstruktör faringus Larinks intrenasek kasları	Laringeal kıkırdaklar

## 2.2.BAŞ VE BOYUN ANATOMİSİ

### Kafa kemikleri

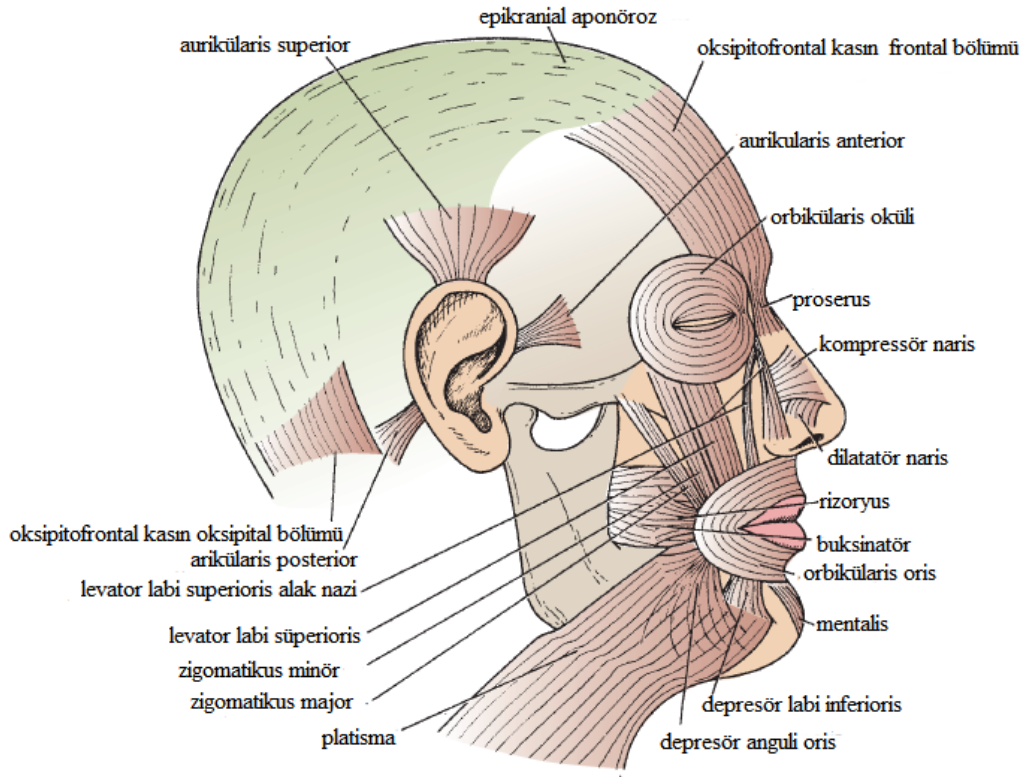
Kafa iskeletinin 22 adet kemiğin birbirleriyle eklemler yaparak oluşturduğu yapıya kranium denilir. Hiyoid kemik ile 3 çift kulak kemikleri de ilave edilirse toplam 29 adet olurlar. Kranium, çevrelediği yapılara göre iki kısımda incelenir. Beyni çevreleyen kısmına nörokranium, yüzü çevreleyen kısmına visserokranium denilir. Nörokranium, yukarıda kalvaria ve aşağıda basis krani denilen iki bölümden oluşur. Beyni çevreleyen nörokranium'da 8, yüzü çevreleyen visserokranium'da ise 14 tane kemik bulunur (16).

**Tablo 2:** Kafa kemikleri (16)

NEUROCRANIUM (8)	VISCEROCRANIUM (15)	
Os temporale (2)	Os etmoidale'nin bir kısmı (1)	Konka nasalis inferior (2)
Os parietale (2)	Os lakrimale (2)	Vomer (1)
Os frontale (1)	Os nasale (2)	Maksilla (2)
Os sfenoidale (1)	Os palatinum (2)	Mandibula (1)
Os oksipitale (1)	Os zigomatikum (2)	
Os etmoidale'nin bir kısmı (1)		

## Skalp ve Mimik Kasları

Yüzeyel fasya içerisinde bulunurlar. Sfinkter ve dilatör fonksiyonlarının yanında, yüz ifadesini değiştirirler. Göz kasları dışındakileri fasyal sinir inerve eder (16).



Şekil 3: Skalp ve mimik kasları (16)

**Çiğneme Kasları:** Bu kasların ortak siniri mandibular sinirdir. Çeneyi açıp kapatma (çiğneme), çeneyi sağa sola hareket ettirme (öğütme) görevini yapar. Bunlar: Temporalis, massater, pterigoideus lateralis, pterigoideus medialis'dir (16).

### Boyun Anatomisi

Alt sınırı; İnsissura jugularis, klavikula, 1. kosta, servikal 7. Omur, Üst sınırı; Mandibulanın alt kenarı, protuberensia oksipitalis, occipitalis externa' dır (16).

### Boyun'un fasiaları

Fasya superfisialis, fasya profunda (16)

### Vagina karotika

Fasya profunda'nın karotis kommunis arter, jugularis ven ve vagus siniri saran kısmına denir (16).

### Boyun kasları

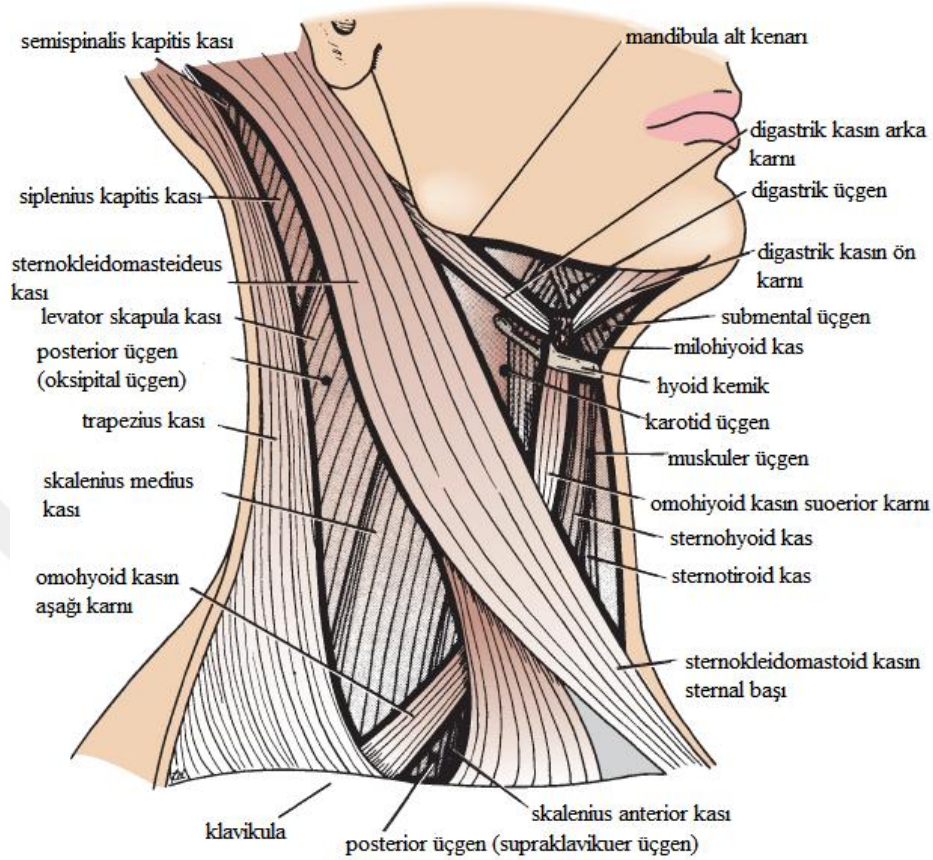
Platisma, sternokleidomastoideus, skalen kaslar, prevertebral kaslar (16).

### Hyoid üstü kaslar

Digastrikus, milohioideus, geniohioideus, stilohiyoideus (16)

## **Hyoid altı kaslar**

Sternohiyoideus, omohiyoideus, sternotiroideus, tirohiyoideus (16)



**Şekil 4:** Boyun kasları (16)

## **Baş ve Boyun Sinirleri**

### **1- Trigeminal sinir**

Yüzün duyusunu sağlar. Oftalmikus, maksillaris mandibularis dalları vardır (16).

### **2-Fasiyal sinir**

Motor, duyu ve parasempatik lifleri vardır. Mimik kaslarını inerve eder.

Aurikularis posterior, digastrikus, stilohiyoideus, temporalis, zigomatikus, buccalis, marginalis mandibularis, ramus kolli dallarıdır (16).

### **3-Boyunun arka kısmı**

Buranın duyusunu servikal 3-4-5. sinirlerin posteriorları alır (16).

### **4-Kulağın arka ve alt kısmı**

Buranın duyusunu oksipitalis minör siniri alır (16).

### **5-Kulağın ön alt kısmı**

Buranın duyusun aurikularis magnus siniri alır (16).

### **6-Boyun ön yan kısmı**

Buranın duyusunu transversus kolli siniri alır (16).

### **7-Klavikula'dan yukarıda boyun yan kısmı**

Buranın duyusunu Supraklavikularis alır (16).

### **8- Sinir pleksusları (16)**

### **9-Vagus siniri ve dalları**

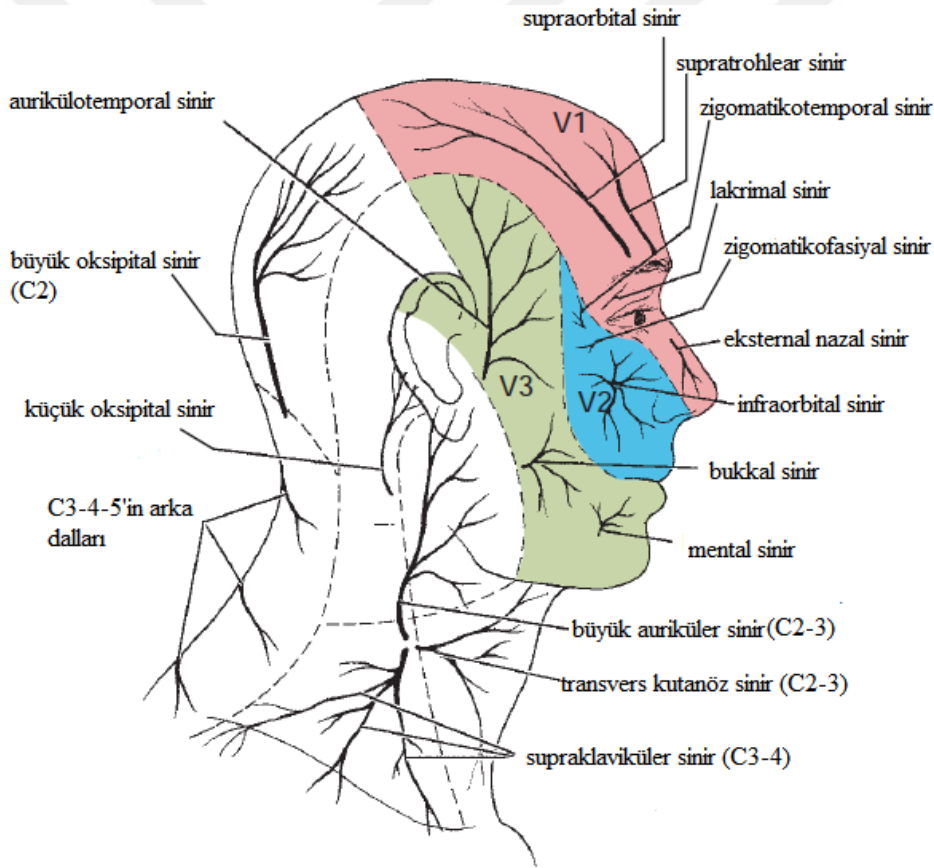
Meningeus, Aurikularis, Faringealis, Laringeus Superior, Laringeus İnferior (Rekurrens) (16).

### **10-Hipoglossus siniri ( Dil ) (16)**

### **11-Aksessör Sinir (sternocleidomastoideus kas ) (16)**

### **12- Trunkus Simpatikus**

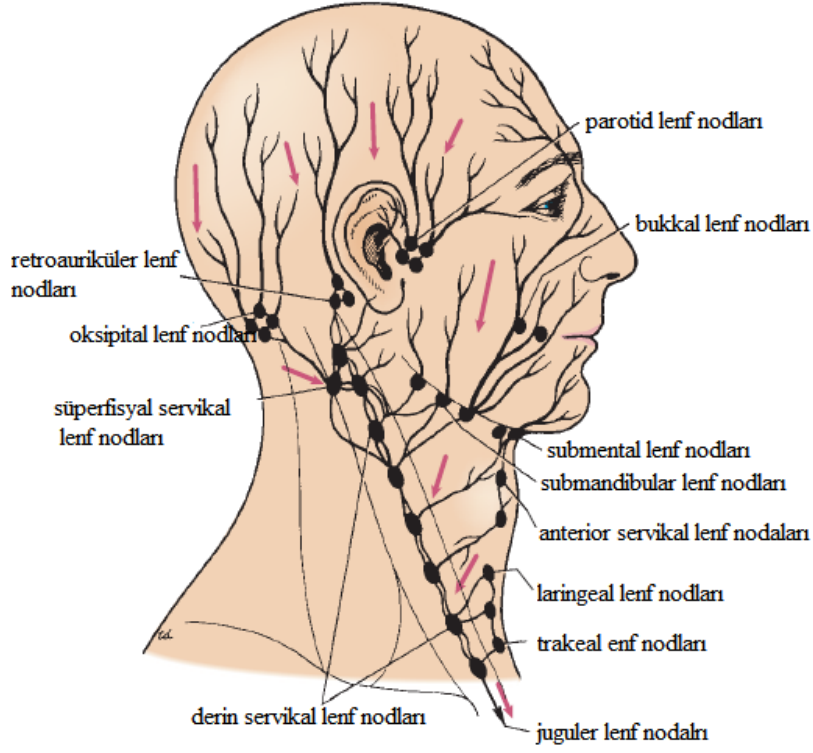
Ganglion servikale superior, Ganglion servikale medius, Ganglion servikale inferior (16)



**Şekil 5:** Baş ve boyun duyusal sinirleri (16)

### **Lenf Nodülleri**

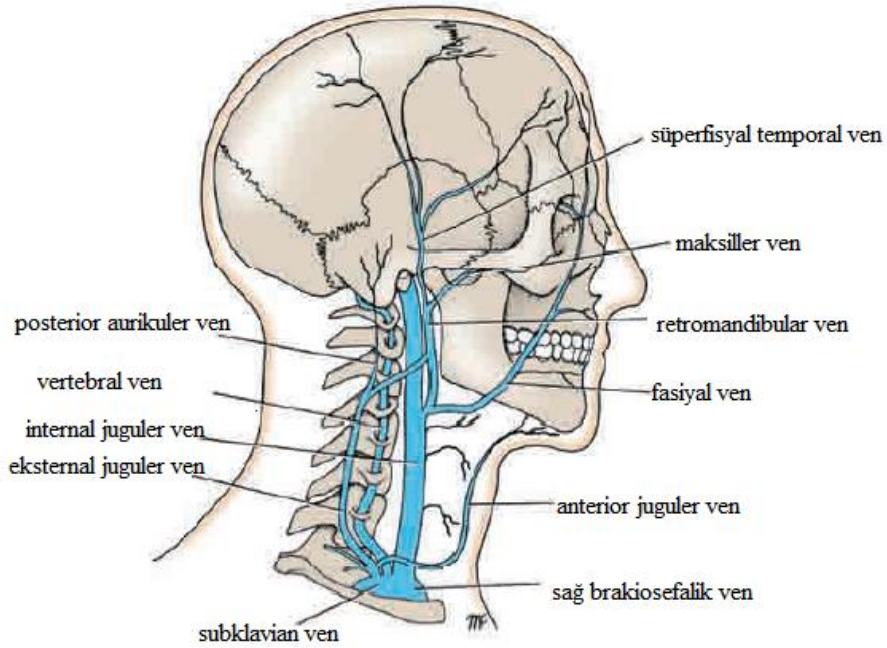
Oksipital lenf düğümleri, Parotid, Bukkal, Submandibular, Submental, Boyun ön, Boyun yüzeyel, Retrofaringeal, Laringeal, Trakeal (16)



Şekil 6: Baş ve boyun lenf nodları (16)

### Venler

Jugularis externa ve dalları, Aurikularis posterior, Retromandibularis, Jugularis externanın arka dalları, Transversa servisis, Supraskapularis, Jugularis anterior, Jugularis interna, Fasiyalis, Faringealis, Lingualis, Tiroidea superior, Tiroidea media' dır (16).



Şekil 7: Baş ve boyun venleri (16)

## Arterler

Karotis kommunis ;karotis eksterna- interna, Karotis interna ( boyunda dal vermez beyini besler ), Tiroidea superior, Faringea assendens, Lingualis, Fasiyalis, Oksipitalis, Aurikularis posterior, Temporalis superfisialis, Maxillaris' dir (16).

### *Subklavian arterin dalları*

Boyunu besleyenler;

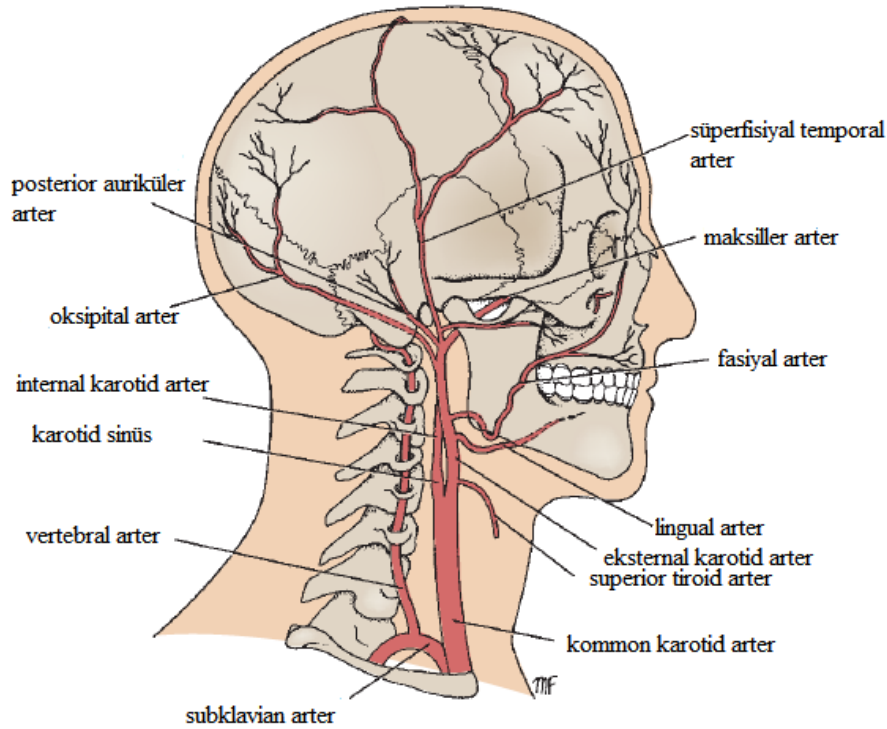
I-Trunkus tiroservikalis'in dalları; Servikalis assendens, Servicalis superfisialis, Tiroidea inferior

II-Trunkus kostoservikalis'in dalları; Servikalis profunda, İnterkostalis posterior.

II-Skapularis

III-Vertebralis

IV-Torasika interna (16)



Şekil 8: Baş ve boyun arterleri (16)

### 2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Kutanöz malignensiler hızla insidansı yükselen, görülme yaşı gittikçe düşen, ciddi sağlık bakım maliyetleri olan dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur (10).

Epidemiyolojik çalışmalar güneş gören alanlarda bu kanserlere yatkınlık olduğunu göstermiştir. Özellikle ekvatora yakın bölgelerde yaşarlarda, açık tenli insanlarda ve daha fazla açık havada çalışan mesleki popülasyonlarda nonmelanotik deri kanserinin daha

yüksek insidansa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da erkeklerde neden daha fazla nonmelanotik deri kanserine yakalanma ihtimali olduğunu açıklar (2,4). Ayrıca daha fazla ultraviyole sensitivitesine yol açan genetik hastalığı veya mutasyonu olan hastalarda önemli oranda daha fazla risk mevcuttur. Deneysel çalışmalar uv ışınlarının hayvanlarda deri kanserini indüklediğini göstermiştir (4).

Amerikada 2003 yılında yapılan bir çalışmada yeni tanı alan 1,334,100 adet invaziv kanser vakası bildirilmiştir. Bu değerlendirmede aynı zamanda hayat boyu erkeklerde (%43.5) kadınlardan (%38,5) daha yüksek kanser geliştirme ihtimali olduğu bildirilmektedir (11). Bazal ve kutanöz yassı epitel hücreli kanser dışında totalde 58,800 adet (32,300 erkek ve 26,500 kadın) yeni tanı almış deri kanseri vakası bulunmaktadır. Bu yeni tanı almış vakalardan 54,200 ü ise malign melanomdur. Ek olarak aynı yılda amerikada 1 milyondan fazla insanın BHK veya YEHK tanısı almış olabileceği söylenmektedir. Bu kanserlerin çoğu kayıt altına alınmadığı için BHK ve YEHK'lerin toplamdaki gerçek sayısı bilinmemektedir (11). 2006 yılında amerikada yapılan bir başka çalışmada non melanotik deri kanserlerinin toplam sayısı 3,507,693 ve tedavi edilen vakaların sayısı ise 2,152,500 olarak belirtilmiştir (12).

BHK'ler nonmelanotik deri kanserlerinin %80'i olsa da ekvatora yaklaştıkça BHK'nin YEHK'ye oranı ve ortaya çıkma yaşı düşer. Ayrıca erkeklerde görülme oranı artar (4). BHK için erkek kadın oranı 1,4-1,6 ve YEHK için bu oran ise 2,8 dir (4). Hayat boyu nonmelanotik deri kanserine yakalanma ihtimali 5' de 1'dir. Hayat boyu BHK'ye yakalanma ihtimali (%28-33) YEHK'ye yakalanma ihtimalinden (%7-11) daha fazladır (4, 17). Yaklaşık olarak BHK'lerin %80'i baş boyun bölgesinde ortaya çıkar ve ikinci sıklıkla görüldüğü yer ise gövdedir (17). Bu sonuç kronik ve aralıklı güneşe mağruziyetin BHK'ye yakalanma riskini artırdığını gösterir. BHK'nin anatomik dağılımındaki değişimler cinsiyet, etnik köken ve coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilir (18, 20).

YEHK ise daha fazla invazyon ve metastaz yapma potansiyeline sahiptir ve %70-80 ihtimalle baş ve boyun bölgesinde görülür, sonraki en sık görüldüğü bölge ise üst ekstremitelerdir. YEHK'nin dağılımı ise güneşe mağruz kalmış cilt ile çok yakından ilişkilidir. Kümülatif UV ışınlarına maruz kalma YEHK gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (4, 19).

Ekvatora yaklaştıkça UV yoğunluğu ve buna bağlı olarak deri kanseri görülme oranı artmaktadır. Tüm dünyada cilt kanseri insidansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Avustralya'dır. Bu ülkede 2002 yılında ülke çapında yapılan cilt kanseri taramasında

insidansın 1170/100.000 olduğu ayrıca 70 yaş üzerindeki erkeklerde deri kanserine yakalanma oranının %69 ve kadınlarda ise %58 olduğu tespit edilmiştir (22).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1977 ve 1978 yılları arasında 47,5<sup>0</sup> ve 30.0<sup>0</sup> enlenmelerinde 8 farklı bölgede yapmış olduğu bir çalışmada BHK insidansının güney enlemlerinde kuzey enlemlerinden 2-3 kat, YEHK insidansının ise 5 kat daha fazla olduğunu ve göstermiştir (21). Ultraviyole ışınlarının olumsuz etkileri ve ten rengi önemlidir . Fitzpatrik deri sınıflaasına göre tip 1 ve 2 de cilt kanseri gelişim riski yüksektir (4).

Nonmelanotik deri kanserine yakalanma ihtimali siyah ırkta en düşüktür. BHK insidansı siyah ırkta beyaz ırka oranla çok daha düşük olmasına karşın, güneş görmeyen vücut bölgeleri ele alındığında BHK insidansının ırklar arasındaki farklılığı azdır. Beyaz ırkda görülen YEHK oranına kıyasla, siyah ırkda görülen nonmelanotik deri kanseri vakalarının 2/3' ünden fazlası YEHK ' dir (4, 19).

Nonmelanotik deri kanserlerinin görülme yaşı erkeklerde ortalama 59-65 yaş, kadınlarda ise 60-66 yaşdır. Bu kanserlerin görülme sıklığı 5. Dekattan sonra önemli dercede artar ve 7. ve 8. dekatlarda da pik yapar (4).

Türkiyede nonmelanotik deri kanseri ile alakalı bilgiler özellikle hastane kayıtlarından, retrospektif çalışmalardan elde edilmektedir. Ülkemizde 1996 yılı verilerine göre nonmelanotik deri kanseri görülme yüzdesinin 4.89, insidansının 100 000'de 3.67 olduğu görülmektedir. Yine ülkemizde en sık görülen 10 kanser türü arasında erkeklerde deri kanserlerinin 4. sırada yer aldığı bildirilmektedir. Kadınlarda ise nonmelanotik deri kanseri, görülme yüzdesinin 5.10, insidansının ise 100 000'de 2.64 olduğu saptanmıştır ayrıca yine kadınlarda deri kanserlerinin en sık görülen kanserler arasında 3. sırada olduğu belirtilmiştir (23). Nonmelanotik deri kanseri ülkemizde en sık görülen 4. kanser tipidir ve erkeklerde 3. sırada yer alırken, kadınlarda 2. sırada yer almıştır (24).

## **2.4.ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ**

### **a) Ultraviyole Radyasyon**

UV (ultraviyole) radyasyon nonmelanotik deri kanserlerinin özellikle beyaz ırkda çok büyük bir oranından sorumlu olduğu bilinmektedir (25). Uv radyasyon deri kanseriyle ilişkili çevresel risk faktörlerinden tek başına en büyük risk faktörüdür. Çocukluk ve adolesan dönemde maruz kalınan güneş ışığının erişkin hayatta cilt kanseri gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Uv radyasyon maruziyetine bağlı cilt kanseri oluşması için gerekli sürenin 20 ile 30 yıl arasında olduğu tahmin edilmektedir (25, 26).

Güneş ışınları ultraviyole ve infrared gibi farklı dalga boylarında ışınlar içerir. Uv radyasyon dalga boylarına göre üç tipten meydana gelir. uzundalga: ultraviyole A (UVA) (320-400 nm), ortadalga: ultraviyole B, (UVB) (290-320 nm), kısdalga :ultraviyole C,( UVC) (200-280 nm). UVC mutajeniktir fakat stratosferik ozon tabakası tarafından filtre edildiği için dünya yüzeyine ulaşamaz ve deri kanseri gelişiminde etkili değildir. UVB'nin çoğu stratosferik ozon tabakasında filtre edilir, sadece az bir kısmı dünya yüzeyine ulaşır. Fotokarsinogenezis, güneş yanığı, immünitinin baskılanmasından ve çoğu deri kanserinin oluşumundan primer sorumludur. Solar radyasyonun %90-95 ini oluşturan ve daha önceleri karsinojenik olmadığı düşünülen UVA' nın sadece 320-340 nm dalgaboyuna sahip ışınları stratosferik ozon tabakasından filtre edilir ve fotokarsinogenezis, foto yaşlanma ve immun süpresyonda rol oynadığı ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda deri kanserine neden olduğu gösterilmiştir. UVA' nın fotokarsinogenezis etkisi geri dönüşlüdür ve UVB'nin etkilerini artırır (25, 26, 27). Ozon tabakasındaki incelme devam ettikçe radyasyonunun potansiyel olumsuz etkisi artacaktır. Ozon tabakasındaki her %1'lik azalma deri kanserine yakalanma ihtimalini yaklaşık %3 oranında arttırdığı söylenmektedir (25).

Ultraviyole radyasyon DNA' da hücresel düzeyde hasara, mutasyonlara neden olmaktadır. Böylece ultraviyole radyasyonun immünosüpresif etkisi sayesinde hasarlı hücrelerin yok edilmesi zorlaşır ve kanser gelişimi kolaylaşır. Epidemiyolojik çalışmalar kümülatif UVB maruziyetinin skuamöz hücreli karsinom oluşumundan sorumlu olduğunu, yoğun ve aralıklı ultraviyole radyasyona maruziyetin bazal hücreli karsinom gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (25, 26, 27).

### **Radyasyona Maruziyet**

İyonize radyasyonun deri kanserine yakalanma ihtimalini artırdığı gösterilmiştir (27). İyonize radyasyona mesleki olarak ve tedavi amaçlı olarak da maruz kalınabilir. Mesleki olarak ilk defa radyoloji teknisyenlerinde radyasyonun indüklediği deri kanserleri bildirilmiştir (28). İyonize radyasyona maruziyete bağlı BHK' a yakalanma ihtimali biraz daha yüksektir. İyonize radyasyona bağlı deri kanserine yakalanmada alınan total dozun önemi büyüktür (29).

### **İmmün Cevap**

İmmün sistemin deri kanseri gelişimi üzerinde çok büyük bir etkisi vardır. Kronik UV maruziyeti antijeni tanıyıp t lenfositlerine sunan langerhans hücrelerinin sayısını azaltır ve fonksiyonlarını yavaşlatır. UV radyasyon sonrası keratinositlerden dolaşıma salınan çözünebilir mediyatörler immün fonksiyonları azaltabilir veya arttırabilir (30). Cilt kanserinde en önemli savunma mekanizması hücre aracılı immünitedir. Tümör büyümesi T

hücreleri ve doğal katil hücreler tarafından azaltılır. Bu hücreler tümörün etrafını sararak interferon ve interlökin 2 gibi sikokinler salgırlar. İmmun cevap olarak antijenle temas sonrası langerhans hücrelerinin deriden bölgesel lenf nodlarına göçü ise interlökin 12 ve interlökin 15 sayesinde olur. Sitokinler immün hücreler üzerine direkt etki edebilirler ve immunitiyi baskılayan diğer faktörleri artırarak indirekt olarak etki gösterebilirler (30, 31). UV radyasyonun deri kanseri geliştirmede iki etkisi vardır. Birincisi hücreler olarak genetik değişikliğe neden olur. Diğeri ise immün cevabı baskılar. UV radyasyon immün baskılayıcı etkisini DNA (deoksiribo-nükleik asit) da çapraz bağlanma mekanizmasını etkileyerek ortaya çıkarır ayrıca DNA üzerinde Kseroderma pigmentozumda olduğu gibi tamir mekanizmasını bozabilir ve DNA da çift zincir kırıkları oluşturabilir (32).

İmmün baskılayıcı ilaç kullanan transplant hastalarında veya edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu, lösemi ve lenfomalı hastalarda daha erken yaşlarda güneş gören vücut bölgelerinde özellikle BHK ve YEHK olmak üzere deri kanserleri geliştiği ve bu hastalarda kanserin daha agresif seyrettiği bildirilmiştir. Organ nakli yapılmış bireylerde BHK insidansı 5-10 kat düzeyinde artış gösterirken YEHK insidansı 40-200 kat artmaktadır. Deri kanserine yakalanma ihtimali immün baskılanmanın süresi, fitzpatrik deri tipi, transplantasyon yaşı ile doğru orantılıdır (33).

### **Kronik Yara**

Kronik yara zemininde kanser gelişimi genellikle yanık sonrası oluşur ve yıllar sonra açık bir yaranın iyileşmesinden sonra da ortaya çıkabilir. 1828'de Jean Nicolas Marjolin ilk defa kronik ülserler zemininde malign dejenerasyonu tarif etmiştir (11). Kronik inflamasyona maruz kalan alanlarda deri kanserlerinin % 1 lik kısmı görülebilmektedir ve çoğunluğunu YEHK oluşturmaktadır. Marjolin ülser skar dokusu üzerinde gelişen skuamöz hücreli karsinomaya denir. Yara oluşumundan kanser gelişimine kadar geçen latent dönem 20-40 yıl arasında değişir. Bu olay, herhangi bir sebeple uzun süreler kapanmayan yaralarda oluşur (11).

### **Kimyasallar**

PAH (polisiklik aromatik hidrokarbonlar) sadece karbon ve hidrojen içeren ve bir çift karbon atomunu paylaşan, 3 veya daha aromatik halka içeren ve organik bileşiklerin eksik yanması sonucu ortaya çıkan toksik ve kansorejen etkiye sahip bileşiklerdir. PAH'lar hava, su, gıdalar ve sigara dumanı ile insan vücuduna girerek DNA (deoksiribonükleik asit)' da mutasyona neden olmaktadır (34). Bunlara örnek bir bileşik katrandır. Katran günümüzde boya ve cila üretiminde yaygın olarak kullanılır. Mesleki olarak katrana mağruziyet skuamöz hücreli karsinomaya yakalanma ihtimalini artırır (35). 8-

metoksipsoralen bileşimi içeren psoralen ultraviyole a (puva) terapisinin kanserojen olduğu hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir ve puvayla tedavi edilen insanlarda YEHK insidansının arttığı bildirilmiştir (36). Yine mesleki olarak formaldehite maruz kalan insanlarda nazal mukozada malign melanom geliştiği bildirilmiştir (37). Ayrıca arsenik ve pek çok böcek ve bitki öldürücü kimyasalların karsinojen olduğu bilinmektedir.

### **Genetik sendromlar**

Canlılarda nükleotid ve baz eksizyon onarımı, rekombinasyonel onarım gibi çeşitli DNA onarım mekanizmaları tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar içerisinde nükleotid eksizyon onarımı bilinen en yaygın ve etkili onarım mekanizmasıdır. Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının görevini doğru yapmaması yaşlanma, kanser oluşumu, çeşitli bozukluklar ile sonuçlanır. İnsanlarda nükleotid eksizyon onarımı kapasitesindeki değişikliklerin çeşitli kanser türlerine yatkınlıkta etkili olduğu düşünülmektedir. Artmış DNA onarımının ayrıca medikal kanser tedavilerinde tedaviye direnç gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği söylenmektedir (41). Ender görülen bazı genetik sendromlarda UV maruziyetine olan direnci azalttıkları için artmış deri kanseri riski mevcuttur. Gorlin (nevoid bazal hücre) sendromu otozomal dominant olarak gözlenen kalıtsal bir sendromdur. Gorlin sendromunun iskeletsel, oftalmolojik, nörolojik, kutanöz ve seks ile ilgili birçok değişken bulguları mevcuttur. Gorlin sendromunda; multipli bazal hücreli kanserler, epitelle döşeli çene kistleri, iskeletsel anomaliler, ektopik kalsifikasyonlar ile ellerde ve ayaklarda deformiteler gözlenebilir (39).

Yirmili yaşlarda başlayan ve multipli deri kanseri ile ilişkili olan, otozomal resesif bir hastalık olan KP (Kseroderma Pigmentosum)'dur. Bu durumun altında DNA onarım ve sentez bozukluğu nedeniyle UV'ye hipersensitivite vardır (38). Okülokutanöz albinizm göz, deri ve saçta hipopigmentasyonla seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren ve deri kanseri riskini artıran melanin biyosentez bozukluğudur.

Tümör gelişiminde kontrolsüz hücre proliferasyonunun yanısıra apoptozisin baskılanması da önemli rol oynamaktadır. p53 ve bcl-2 bax ilişkili apoptozisin regulasyonunda rol oynarlar. Birçok tümörün gelişiminde p53 ve bcl-2 ekspresyonunun önemi bilinmektedir. Normal p53 geninin görevi, mutajenik ajana maruz kalan hücrelerde DNA hasarı onarılamadığı zaman apoptozu uyarmaktır. p53 geni mutasyona uğradığında, tümör baskılayıcı gen özelliğini kaybederek hasarlı DNA replikasyonunun devamını sağlar. Nonmelanotik deri karsinomlarının etiyolojisinde önemli rol oynayan uv ışınlarının p53 gen mutasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (42). P53 geninin overekspresyonu

hem UV ile ortaya çıkan hem de yanık zemininde gelişen nonmelanotik deri kanserlerinin %40' ında görülmüştür (40, 42).

### **Korunma**

Nonmelanotik deri kanserlerinden korunmada en önemli yöntem güneşe maruziyetin azaltılmasıdır. Koruyucu giysiler ve güneş kremleri güneşin zararlı etkilerinden korunmada en önemli faktörlerdir. Amerikan Dermatoloji Akademisi ve Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezinin önerileri arasında ; gündüz saat 10- 4 arasında güneşe maruz kalmama, koruyucu giysiler ve güneş gözlüğü kullanma, 15 faktör ve ya daha fazla faktör içeren güneş koruyucu krem kullanma, yapay bronzlaştırıcı makinelerden uzak durma, 6 aylıktan daha küçük çocuklar için güneş kremlerinden ziyade koruyucu giysiler giyme ve şapka kullanımı, kimyasal karsinojenlere maruz kalmama ve diyetidir. Deri kanserinden korunmaya katkı sağlayan diğer faktörler ise dışarda iken gölge alanları tercih etme ve ozon tabakasının incelmesinin önlenmesidir (43).

Güneşten koruyucu ürünler deriyi ultraviyole radyasyonun zararlı etkilerinden korumak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Düzenli güneş koruyucu ürün kullanımının deri kanserlerini önlediği net bilinmektedir. Bu ürünler etki mekanizmalarına göre kimyasal (organik) ve fiziksel (inorganik) koruyucular olmak üzere ikiye ayrılır. Kimyasal koruyucular ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürerek etki ederken, fiziksel olanlar ultraviyole ışınları yansıtır veya dağıtırlar. Güncel ürünlerde hem fiziksel hemde kimyasal koruyucular ayrıca ultraviyole filtreleri kullanılmaktadır (44).

İdeal bir güneşten koruyucu fotostabil olmalı ve kullanan kişiyi hem ultraviyole B (UVB), hem de ultraviyole A (UVA) radyasyondan korumalıdır. Ayrıca deriden emilmemeli ve toksik etki göstermemelidir. Etkilerindeki çelişkili sonuçlara karşın giysiler, gölge, güneşten kaçınma ile destekleme gerekir. 30 faktörden daha fazla faktör içeren ürünlerde koruyuculuk açısından anlamlı farklılık yoktur. Kullanım hataları, in vitro ve in vivo etkinlik farklarından doğabilecek koruma zaaflarını karşılama amacıyla ve UVA koruyucularının kararlılığını artırma amacıyla yüksek faktörlü ürünler tercih edilmelidir. Ürün güneşe çıkılmadan 20 dakika önce sürülmeli, havuz, plaj gibi ortamlarda 2 saatte bir, günlük yaşamda 4 saatte bir yenilenerek ve boş alan bırakılmadan uygulanmalıdır (45). Ayrıca a vitamini, yeşil çay ve aloa bitkisinin içeriklerindeki antioksidanların UV radyasyondan koruyucu etkisinin olduğu söylenmektedir (11).

## **2.5.PREMALİGN LEZYONLAR**

### **Bowen Hastalığı**

Bowen hastalığı insitu yassı hücreli karsinom olarak bilinir. John T. Bowen

tarafından 1912'de tanımlanmıştır. Güneş gören bölgelerde düzensiz sınırlı pul pul kabuklanan eritematöz yama şeklinde görülür. Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinomla aynı etiyolojik faktörleri taşır ve uzun süreli arsenik alımı hikayesi olan kişilerde güneşe maruz kalmamış bölgelerde en sık görülen tümördür. YEHK' a dönüşme ihtimali % 3-5 arasındadır. Epidermis ve dermis arasındaki birleşke histolojik olarak keskin ve akantozise rağmen belirgin sınırlıdır. Epidermin bütün tabakalarında atipik keratinositler bulunur. İlaveten epidermal patern değişmiştir. Akantoz, diskeratotik hücreler, multinükleuslu hücreler ve mitoz görülür. İnflamatuar yanıt olarak dermiste yoğun lenfosit ve plazma hücreleri saptanır. Bowen hastalığı en çok glans penis ve vulvada görülür. Nadiren metastaz yapabilir ve mortaliteye neden olabilir (11, 46).

### **Jadassohn' un Sebese Nevüsü**

Jadassohn'un sebese nevüsü ilk olarak Josef Jadassohn tarafından 1895' de tanımlanmış konjenital bir anomalidir. Epitel ve adneksiyal olarak köken alan bu konjenital hamartamatöz lezyon yaklaşık olarak % 0,3 olarak saç folikülleri yada apokrin ve sebese bezler içeren derinin herhangi bir komponentini içerebilir. Eğer merkezi sinir sistemi anormallikleri, mental retardasyon, okulokardiyak defekt gibi sendromik özelliklerle ilişkili ise Schimmelpenning sendrom olarak adlandırılır. İnfantil dönem boyunca iyi sınırlı, yuvarlak, yumuşak sarı, turuncu, mumsu bir plak şeklinde görülür. Malign dönüşüm en çok pubertede ve %10-15 oranında görülür. En çok malign dönüşümün olduğu tümör BHK dir (11, 47).

### **Keratoakantom**

Keratoakantom ilk olarak 1889' da Hutchinson tarafından tanımlanan hızlı büyüyen açık tenli bireylerde güneş gören alanları tercih eden benign ve genellikle lokal olarak görülen sınırlı epitelyal bir tümördür. Keratoakantom 4-8 hafta süren hızlı bir büyüme fazı ve bunu takip eden plato ve gerileme fazları sonrası 4-6 ayda kendiliğinden gerileyebilmektedir. Bu yüzden önceleri benign bir tümör olduğu düşünülmüştür. Tüm keratoakantomlar gerilememektedir ve hangilerinin böyle bir yol izleyeceğini tahmin etmek zordur. Keratoakantom histolojik olarak YEHK' ye benzer. Lezyon düzgün yuvarlak bir nodül şeklinde başlar ve büyüdükçe ortası volkan tarzında içi keratinöz materyal ile dolu bir krater şeklini alır. Deprese bir skar bırakarak iyileşir. En sık görüldüğü bölge burundur. Genelde yaşlı erkek hastalarda görülür. Keratoakantomların tedavisi genellikle cerrahidir. Mohs cerrahisi, lazerle ablasyon ve küretajda kullanılabilir. Tüm tedavi yöntemleri arasında eksizyon ve yakın takiptir.

## **Aktinik Keratoz**

Aktinik keratoz uzun süre UV'nin etkisi ile ortaya çıkan sitolojik olarak anormal epidermal keratinositlerin proliferasyonu ile ortaya çıkan kutanöz, baş boyun bölgesinde en sık görülen prekanseröz lezyonlardır. Erişkinlerde aktinik keratoz görülme sıklığı % 11-25 arasında değişmektedir. Aktinik keratoz görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Çoğunlukla orta yaş üzerinde ortaya çıkar, Fitzpatrick deri fenotipi I, II, III' e sahip insanların yaşadığı güneşli ülkelerde, açık havada çalışan meslek gruplarında 30 yaşın altında bile ortaya çıkabilir. İleri yaş, mavi gözlü olmak, çilli bir çocukluk aktinik keratoz için risk faktörüdür. Erkeklerde daha sık görülmesi göreceli bir artıştır. Risk faktörleri arasında kişisel duyarlılık ve maruz kalınan toplam UV dozudur. İmmüsupresyon, albinizm ve kseroderma pigmentozum gibi genetik sendromlar diğer etyolojik faktörlerdir. Aktinik keratoz prevalansı, 16-49 yaş arası erkeklerde %27, kadınlarda %13, 50-80 yaş arasında ise erkeklerde %66, kadınlarda %56 oranında bildirilmiştir(51, 53).

Aktinik keratozlar genellikle 2-4 mm çapında, çok sayıda, polimorf, birleşik, üzeri skuamli, eritemli, kahverengi, sarımsı, yassı papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar baş, boyun, gövde, kulak ve kollarda görülmektedir. Lezyonlar daha çok güneş gören yerler olduğu için çoğunlukla baş boyun bölgesinde, en çok da burunda görülmektedir. Lezyonlar uzun yıllar içinde yavaş yavaş gelişirler. Lezyonlarda kronik güneş hasarı bulguları olan telenjiyektazi, aktinik kollajenoz ve diskromi mevcuttur. Pruritis, yanma ağrı, kanama ve krutlanma gibi semptomlar eşlik edebilir (52).

Histopatolojik olarak stratum korneumda parakeratoz ve hiperkeratoz görülür. Granüler tabaka çok incelmış veya kaybolmuş olabilir. Dermiste düzensiz damarlanma ve lezyon etrafında lenfosit infiltrasyonu vardır. Tutulmuş alanlarla tutulmamış alanlar arasında keskin bir sınır mevcuttur. Deri ve eklerinin epiteli normaldir. Bazal membran ve dermo-epidermal bileşke sağlamdır. Bağ dokusu ise solar elastoz bulguları gösterir. Eritematöz, inflame, hipertrofik, pigmente, proliferatif gibi alt tipleri bulunmaktadır (51, 53).

Aktinik keratozlar kalıcı olabilir, gerileyebilir veya malign dönüşüm gösterebilir. Çalışmalar aktinik keratozları olan kişilerde skuamöz hücreli karsinom gelişme ihtimalinin %5 ile %20 olduğunu söylemektedir (51, 53)

Aşırı hiperkeratoz, ülserasyon, kanama, ağrı, hızlı büyüme gibi durumlarda YEHK ' ye dönüşme olabileceğinden eksizyonel biyopsi yapılmalıdır (51,53).

Aktinik keratozun tedavisi üzerinden invaziv YEHK gelişebildiği ve gelişen bu YEHK ' ler daha agresif seyrettiği için önemlidir. Aktinik keratoz lezyonlarında en iyi

tedavi eksizyondur, takibe alınmamaları önerilir. Günümüzde AK tedavisinde kriyokoter, elektrodeseikasyon, küretaj, CO2 lazer, fotodinamik tedavi, dermabrazyon, eksizyon, salisilik asit, retinoik asit, imikimod, diklofenak kullanılmakla birlikte topikal 5-FU ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (51,53).

### **Lökoplaki**

Lökoplaki, oral mukozanın prekanseröz lezyonu olup, oral mukozadaki prekanseröz lezyonlar arasında % 85 ile en sık görülenidir. Lökoplaki dünya sağlık örgütü tarafından oral mukozadan kolaylıkla sıyrılmayan ve diğer hastalıklar gibi klinik olarak karakterize edilemeyen beyaz leke veya plak şeklinde oluşumlar gösteren klinik bir terim olarak tanımlanmış ve prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilmiştir (54, 56).

Lökoplakilerde belirgin bir etiyolojik faktör bilinmemesine rağmen birçok lokal faktör rol oynadığı gibi aynı zamanda sistemik predispozan faktörlerde vardır. Yanak ısırma gibi lokal irritasyon, uygun yapılmamış diş protezleri, sigara, alkol, kandida enfeksiyonları, sifiliz, papilloma virus enfeksiyonu galvanik akım ve uv lökoplakiye neden olabilir (54, 56).

Oral lökoplaki lezyonları değişik boyutlarda olabilir. Lezyon oral kavitenin her yerinde görülebilmesine rağmen daha çok bukkal mukoza ve oral komissurlarda lokalize olmaktadır. Oral lökoplaki lezyonları, başlangıçta ince gri yada beyaz, bazen yarı saydam, bazen fissurlu ve genellikle yumuşak, düz plaklar halinde olup, oral mukozadan belirgin sınırlarla ayrılırlar. Plaklar zamanla laterale doğru genişler ve keratin tabaka kalınlaşarak lezyonu iyice beyazlaştırır ve fissurlar derinleşir. Literatürde lezyonun genellikle erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü ve görülme yaşının ise 40 yaşın üzerinde olduğu belirtilmektedir (55, 56).

Malign dönüşüm çeşitli çalışmalarda % 0,6-20 oranında bildirilmiştir. Malign dönüşüm ihtimalini artıran faktörler; ileri yaş , 20 mm'den büyük lezyon, sigara içenler, ağız tabanı ve dildeki lezyonlar, bayanlar, non homojen tip, kandida enfeksiyonu, epitelyal displazi olarak bildirilmiş (56).

Oral lökoplakinin tedavisinde bilinen irritasyon faktörlerinin elimine edilmesi önemlidir. Tütün veya alkol kullanımının kesilmesi, mevcut maloklüzyonun düzeltilmesi, uyumsuz veya uzun süre kullanılan protezlerin yenilenmesi, topikal bleomisin gibi yöntemler önerilmektedir. A, C, E, vitaminleri kullanımı da önerilmektedir. Bu vitaminler antioksidan olduğu için epitel üzerinde koruyucu etkileri mevcuttur. Lokal faktörlerin elimine edilmesi mevcut sistemik faktörlerin tedavi edilmesinden daha etkili olmaktadır.

Bununla beraber ısrarlı lezyonların tedavisinde cerrahi eksizyon, elektrokoter, kriyoterapi ve laser tedavisi uygulanmaktadır (55, 56).

### **Epidermodisplaziya Verrusiformis**

EV (Epidermodisplaziya Verrusiformis), ultraviyole ışınlar, hücrel immün yetmezlik ve insan papilloma virus etyolojisinde rol oynadığı genetik geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastaların güneş gören vücut bölgeleri YEHK ve Bowen hastalığı geliştirme açısından yüksek riske sahiptirler. Tedavide cerrahi en iyi seçenektir. Ayrıca tedavide bir a vitamini türevi olan etretinat ve interferon erken lezyonlarda denenebilir (57).

### **Porokeratozis**

Epidermin nadir keratinizasyon bozukluklarından biri olan porokeratoz grubunda klasik ve en sık görülen tip porokeratozis mibelli olup genellikle sporadik olarak çocukluk yaşlarında ortaya çıkan , el ve ayaklarda daha sık olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde görülebilen bir porokeratozdur. Histolojik olarak klasik kornoid lamel yapısı gösteren, kenarları yüksek ve ortası atrofik hiperkeratotik lezyonlarla karakterizedir. Bu hastalık grubunda çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte, güncel tedavi yaklaşımlarından hiçbiri tamamen etkili değildir (58) .

## **2.6.BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM**

### **Tarihçe , İnsidans ve Epidemiyoloji**

Dublin' de 1827' de Jacob tarihte ilk defa yavaşça yıkım yapan ve eredikasyonu zor olan bu lezyona kemirici ülser anlamında "rodent ülser" ismini vermiştir. 1900 yılında Krompencher lezyonun özelliklerini bir epitelial karsinoma olarak belirlemiştir. BHK , epidermin bazal tabakasından köken alan non keratinize hücrelerin malign dönüşümüyle ortaya çıkan, nonmelanositik deri kanserlerinin %80 ini oluşturan, en sık görülen ve en çok da açık tenli bireylerde görülen deri kanseri tipidir. BHK' nın her geçen yıl dünya çapında insidansı artmaktadır. Amerika' da 1970 ve 1986 yılları arasında BHK vakalarının sayısı ikiye katlanmıştır. 2014 yılında amerikada yaklaşık 2,8 milyon yeni tanı alan BHK vakası olduğu ,avrupada ise bu sayının yaklaşık 700000 olduğu bildirilmektedir. Farklı bölgelerdeki insidansları ise birityada 100000 kişide 115, Almanya ve İsviçre' de 100000 kişide 60-70, İtalya'da 100000 kişide 170, Amerika'da 100000 kişide >800 olduğu söylenmektedir (59, 60, 61)

Hem erkeklerde hem de kadınlarda lezyonlarının %80'i yüz, baş veya boyunda oluşur. Burada da en çok burunda görülür. İleri yaş ve erkek cinsiyeti daha yüksek oranlarda BHK geliştirme riskiyle ilişkilidir. Ortalama ilk tanı yaşı 60' tır. Erken yaşlarda

BHK insidansı kadın ve erkeklerde benzerdir; fakat 40 yaştan sonra erkeklerde insidans artar ve 60 yaşından sonra pik yapar. Erkekler genel olarak bayanlara göre BHK' a yakalanma açısından hala daha yüksek oranlara sahiptir ve bunun nedeni muhtemelen mesleki maruziyettir. Güncel çalışmalar özellikle kadınlarda ve daha genç (40 yaş altı) popülasyonda BHK insidansının dramatik bir şekilde arttığını göstermektedir. Bunun nedeni olarak ise pupulasyonların yaşlanması, bronzlaşma amacıyla güneşe ve yapay bronzlaştırıcı makinelere maruz kalma, ekolojik değişiklikler, immun süpresif ajan kullanımının artması olarak gösterilmektedir. Sadece amerikada her yıl 3000 kişi BHK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Organ transplantasyonu yapılmış hastalarda, BHK 10-16 kat daha fazla görülmektedir. BHK da genellikle erken tanı konulup tedavi yapılabilmektedir. Yapılan büyük retrospektif bir çalışmada 5 yıllık nüks oranı %2-3 olarak bulunmuştur. Belirtilen nüks oranlarını ise cerrahiyle tedavi edilemeyen vakaların oluşturduğu söylenmektedir(59, 60, 61).

### **BHK Etiyolojisi**

Epidemiyolojik çalışmalar yoğun ve aralıklı ultraviyole radyasyona maruziyetin bazal hücreli karsinom gelişiminde etkili olduğunu belirtmektedir. BHK gelişimi için 20-30 yıl güneşe kronik olarak maruz kalmak gereklidir. BHK' nin YEHK ' ye göre etiyojisinde ultraviyoleye maruziyet daha zayıftır. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde uv maruziyeti daha önemlidir. Ayrıca genç yaşlarda solaryum cihazlarının kullanılması da ilerleyen yaşlarda BHK geliştirdiği söylenmektedir (62).

Açık tenli, kızıl-sarı renk saç, açık renk gözlü ve kuru cilt özelliği olan bireyler BHK'a yakalanma açısından riskli grubu oluştururlar. En fazla risk altındaki hastalar Fitzpatrick sınıflamasına göre Tip 1 ve 2' ye uyan, güneş yanığı öyküsü bulunan hastalardır (2, 18, 20, 61).

**Tablo:3** Fitzpartick cilt tipi sınıflandırması (98).

DERİ TİPİ	AÇIKLAMA
I	Beyaz ve ya çok açık cilt rengi, her zaman yanar ve hiç bronzlaşmaz
II	Beyaz cilt rengi, her zaman yanar, minimal bronzlaşır.
III	Beyaz cilt rengi, az yanar, orta ve ya ileri derecede bronzlaşır.
IV	Açık kahve cilt rengi, çok az yanar, iyi bronzlaşır.
V	Kahverengi cilt rengi, az yanar, çok bronzlaşır.
VI	Koyu kahve- siyah cilt rengi, hiç yanmaz, çok bronzlaşır

BHK sıklıkla ileri yaş grubu hastalarda görülür. Fakat son yıllarda artan güneşlenme alışkanlığına bağlı 40 yaşın altındaki genç kadın hastalarda daha sık

görülmeye başlanmıştır. Diğer etiyolojik faktörler ise ; erkek cinsiyet, ailede deri kanseri öyküsünün bulunması, yanık skarları, iyonize radyasyon , arsenik, katran türevlerine maruziyet daha çok YEHK' a neden olsa da nadiren özellikle süperfisiyel BHK'a neden olabilir. Bağışıklık sistemini baskılayan uzun süre immunsupresif ilaç kullanımı, renal transplant uygulanan hastalar, malign lenfoma, lösemi ve aids gibi immün sistemin zayıfladığı durumlar, yoğun fotokemoterapi, puva tedavisi, insan papilloma virus enfeksiyonu, bacaklardaki staz dermatiti, tütün kullanımı, genodermatozlar , nevoselüler nevüsler, Jadassohn'un nevüs sendromu, Gorlin Sendromu, Bazex Sendromu, Xeroderma Pigmentosum' dur (2, 18, 20, 61).

Bu durumlarda tümör daha agresif seyretmektedir, metastatik , çoklu BHK ve skar üzerinde agresif morfeiform tip BHK gibi agresif BHK' lar daha sık bildirilmektedir (61).

### **Histopatoloji**

Bazal hücreli karsinom epidermis ya da deri ekleri ve kıl foliküllerinden köken alan epidermin bazal hücre tabakasını andıran yavaş seyir gösteren düşük grade li bir epidermal neoplazmdır (63, 64, 65).

BHK az miktardaki oval yada iğ şekilli, dar sitoplazmada merkezi yerleşim gösteren koyu bazofil boyanan nukleus içeren hücrelerden oluşmuştur. Tümör adalarının merkezindeki hücrelerin gelişi güzel dağılım sergilediği, özelleşmiş stroma ile epitelyum arasında ayrışma artefaktı gözlenen lobüllerden , kolon, band veya kordonlardan oluşur. Tümör adalarının periferinde hücreler çit biçiminde dizilim yapmış nukleus düzeni gösterirler . Tümör ile stroma ilişkisi normal epidermisi dermise bağlayan hemidesmozomların olmaması nedeniyle zayıftır. Derine yayılım ya diffüz ya da deri ekleri yolu ile gerçekleşir. Subkütan dokunun ya da altta bulunan kas, kemik, kırık dokunun tutulumu oldukça nadirdir. Perinöral invazyon olguların yaklaşık %1'inde bulunur; agresif varyantlarda ise bu oran daha yüksektir. Tümör adaları ile stroma arasında sıklıkla retraksiyon alanları bulunur ve peritümöral lakünaların oluşmasına neden olur. Bu lakünalar BHK için oldukça tipik olduğundan bunların varlığı bazal hücreli karsinomu yassı epitel hücreli karsinom gibi diğer tümörlerden ayırmada yardımcıdır. Hücrel stromal yapıların miktarı ve değişiklikleri, hücrelerin farklılaşma gösterip göstermedikleri alt tiplerin belirlenmesinde önemlidir (63, 64, 65).

Bazal hücreli karsinomların morfolojisinde belirgin farklılıklar olması nedeniyle çok sayıda histopatolojik subtip tanımlanmıştır. Ayrıca histopatolojik tip ile tümörün agresif davranışının ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Tümörün

sahip olduğu subtipin bilinmesi, tedavinin düzenlenmesi açısından da önemlidir (63, 64, 65).

Tümör subtipleri diferansiye olan ve diferansiye olmayan şeklinde iki gruba ayrılabilir. Bu iki grup arasında aslında çok belirgin bir sınır yoktur. BHK' nin subtiplerinin histopatolojik olarak diferansiyasyonu farklı büyüme paternelerine bağlıdır. Güncel klasifikasyon dünya sağlık örgütü tarafından önerilmiştir. Diferansiye tümörler karakteristik olarak glanduler ekler ve ya saç foliküleri özellikleri içerirler. Bazı morfolojik özellikler, subtiplerin birden fazlasında ortak olabilir. Örneğin morfea benzeri ve mikronodüler bcc'nin görünüşleri sıklıkla benzerdir. Baskın subtipi belirlemek için tüm tümörün %50'sinden fazlasını temsil eden komponent göz önüne alınır. Bazal hücrelerin etrafını çevreleyen stroma paralel dizilmiş fibroblastlar içerir ve bu stromanın içerisinde tip 4 kollajen bulunmaktadır. Bu ülsere tümörlerdeki inflamatuvar cevabın bir kanıtıdır. BHK histopatolojik olarak 5 farklı tipte sınıflandırılabilir. Bunlar; noduler, superfisyel, mikronoduler, infiltratif ve morfeaform' dur. Bir çok hastada histolojik olarak %38 oranında mikst patern ve ya 2 yada daha fazla patern bulunur. (11, 63, 64, 65).

**Tablo 4:** Histopatolojik olarak tanımlanmış olan birçok BHK alt tipi mevcuttur (64)

Nodüler (Solid)	Fibroepitelyal Bazal Hücreli Karsinom
Süperfisiyel	(Pinkus'un Fibroepitelyomasi)
İnfiltratif Tip	Bazoskuamöz Karsinom
Sklerozan/Morfea Benzeri	İnfindibulokistik
Kistik	Berrak hücreli
Mikronodüler	Taşlı yüzük hücreli
Adenoid	Granüler hücreli
Pigmente	Dev hücreli
Adneksiyal Diferansiyasyon Gösteren	Adamantinoid
Bazal Hücreli Karsinom	Nöroendokrin
Keratotik	Schwannoid
Fibroepitelyal	

### Klinik Özellikler

Tipik bir BHK telenjektazi ile birlikte sedefimsi beyaz pembe bir papül şeklindedir. Etrafını çevreleyen hafif eritem olabilir. Arasına pullanma, kurutlanma ve kanma bulguları olabir. Tipik hikayede iyileşmeyen ve kanayan püstüler bir lezyon

mevcuttur. Kaşıntı sık görülen erken bir semptomdur. Bu tümörler klasik olarak aylar veya yıllar boyunca yavaş bir şekilde gelişirler ve genellikle tek bir bölgede izole bir lezyon olarak görülürler. Tümör büyümeye periferinden devam eder ve santral bölge ülserleşir. Tümör büyümeye aylar ve yıllar boyunca devam ederse çevre dokuları yıkıma uğratır. Agresif büyüme gösteren tümörler ülserleşmeye ve daha çabuk genişlemeye eğilimlidir. Böyle agresif tümörlere zamanında müdahale edilmediğinde lokal olarak göz, kulak, burun gibi organlarda yıkıcı olabilirler. Böyle tümörlere örnek olarak infiltratif ve morfeaform BHK verilebilir (11, 64, 66).

BHK baş ve boyun bölgesinde %86 oranında görülürken, baş ve boyunda en sık bulunduğu yerler; burun(%25,5), yanak(%16), periorbital alan(%14), skalp(%11), periauriküler alan(%11), alın(%7,5), üst dudak(%5), alt dudak (%1), çene (%2,5) 'dir. Bazal hücreli karsinom saptanan olguların yaklaşık %40'ında 10 yıl içerisinde bir veya daha fazla BHK gelişmesi beklenir. Periorbital ve kulak bölgesi en çok rekürrenslerin görüldüğü yerdir. Bu tümörler nadiren metastaz yapar. Metastaz insidansı %0,0028 ile %0,1 arasındadır. Erkeklerde metastaz oranı 2 kat daha yüksektir. Düşük metastaz oranlarının nedeni olarak tümörün çoğalıp yaşayabilmesi için bağ dokusu stromasına ihtiyacı olması gösterilmektedir. Lezyonun ilk çıkışından metastaz yapmasına kadar geçen süre ortalama 10 yıldır. Bölgesel lenf nodlarına yayılan YEHK' un aksine BHK' ların yarısı hematojen olarak akciğer ve kemiğe metastaz yapar. Metastaz için tipik senaryo uzun yıllardır büyüyen tümörün ülserleşmesi, yetersiz tedavi edilmesi ve tekrar etmesi sonucu ortaya çıkar. (11, 64, 66).

### **Diferansiye Olmayan Bazal Hücreli Karsinom Tipleri**

Diferansiye tümörler karakteristik olarak glanduler ekler ve ya saç folikülleri özellikleri içerirler. BHK' ler yavaş yada hızlı büyüyenler olarak da sınıflandırılabilir. Yavaş büyüyenler yüzeysel yayılan ve noduler BHK'u içerir. Hızlı büyüyen BHK' lar infiltratif, morfea benzeri ya da sklerozan ve metapikal BHK' dır (11, 64, 66).

### ***Nodüler Bazal Hücreli Karsinom***

En sık görülen BHK tipidir. Baş boyun' da özellikle burun cildinden kaynaklanan bazal hücreli karsinomların % 90' ı nodüler tip BHK' dır. Tüm bazal hücreli karsinomların ise yaklaşık %75'ini oluşturur. Tipik lezyon üzerinde telenjiyektaziler bulunan, şeffaf, inci tanesine benzeyen bir nodüldür. Nodülün boyutu genellikle yavaşça artar ve sıklıkla merkezi ülserasyona uğrar. Bundan sonra tipik olarak lezyon soluk, yuvarlak sınırlı yavaş büyüyen ülser şeklini alır. Bu lezyona rodent ülser adı verilir. Rodent ülserlerin çoğu kısıtlı büyüme potansiyeline sahip olmakla birlikte, nadiren infiltratif ve agresif davranış

göstererek büyük boyutlara ulaşabilir. Bu tip de histopatolojik olarak dolgun ve ya proplastik olmayan fibroblastların olduğu stromada yarık benzeri retraksiyonların eşlik ettiği, papiller ve ya retiküler dermiste birbirinden ayrık, büyük ya da küçük bazaloid hücre yuvalarının görülmesi karakteristiktir. Dermiste solar elastozis görülebilir. Nodüler tümörlerde herhangi bir difeansiyasyon (ekrin, sebace, vb) olabilir. Çevreleyen stroma nadiren fibrotiktir ve miksoid değişiklikler gösterir. Aynı zamanda etraf stromada ayrık tümör adalarında kalsifikasyon görülebilir. Mitoz ve bireysel hücre nekrozu yaygın değildir. Yoğun yarık benzeri retraksiyonların olması tümör yuvalarının orta ve ya derin dermiste yuvarlak bir hat oluşturarak boş alanları doldurma süreci boyunca stromadan ayrılmasına neden olabilir. Bu nodüler ve infiltratif BHK' u birbirlerinden ayırmak için tanıda önemli bir ipucudur. Tümör hücrelerinde melanin pigmentasyonu ve çevre stromada histiyositler olabilir. BHK'nin yayılmasında kollajenaz da büyük rol oynar. Nodüler BHK sadece Tip 1 kollajenaz üretirken, agresif BHK Tip 4 kollajenaz üretirler. Yüz bölgesinde, gözleri ve burnu harap edebilir veya kafatasına penetre olarak dural invazyon gösterebilir. Bu tipi tanımak ve tedavi etmek daha kolaydır. Yavaş büyüyen bu tümör tedavi edilmediğinde doku yıkımına hatta kemik invazyonuna neden olabileceğinden erken müdahale önemlidir. Cerrahi sınırdaki tümör hücreleri varlığı %6 oranındadır. (11,63, 64, 66).

### ***Süperfisyel Bazal Hücreli Karsinom***

Klinik olarak kronik dermatit ve bowen hastalığı ile karışabilecek bu tümör çevresel yayılarak, boyutu yavaşça artar, bir veya birkaç eritematöz, geniş, sadece hafif derecede infiltrasyon ve depigmentasyon gösteren kırmızı bir plaktan oluşur. Bu tip'de epidermal yüzeye paralel uzanan atipik bazaloid hücrelerin proliferasyonu ve alttaki stroma da çit şeklinde sıralanan bazal hücrelerin yarık benzeri retraksiyon oluşturması karakteristiktir. Yarık şeklindeki boşluklar sıklıkla stromal hücrelerin muhtemel ürünleri olan alsian-blue ile boyanan mukoid materyal içerir. Tümör hücreleri saç foliküllerinde ve nadir olarak ektrin adneksiyal yapılarda kolonize olabilirler. Mitoz ve apoptotik hücreler nadirdir. Tümör hücrelerinde melanin pigmentasyonu ve çevre stromada histiyositler olabilir. Sıklıkla yoğun lenfoid infiltrat gözlenir. Süperfisyel bazal hücreli karsinom nodüler varyanta göre daha baskın olarak gövdede ortaya çıkar. Lezyonun sınırlarını belirlemek güç olabilir çünkü lezyon klinik olarak görüldüğü yerin ötesinde olabilir. Cerrahi sınırdaki tümör hücreleri varlığı %3 oranındadır. (11,63, 64, 66).

### ***Pigmente Bazal Hücreli Karsinom***

Nodüler tipten tek farkı koyu kahve pigmente olmasıdır. BHK' ların yaklaşık %2.5'u

pigmentedir. Özellikle koyu tenlilerde görülen siyah ve kahverengi, şeffaf papüllerle karakterizedir. Nadiren bu pigmente varyantlar malign melanomu taklit eder. Malign melanomdan incimsi komponentin varlığı ile ayırt edilir. Arsenik alımına bağlı olarak ortaya çıkan BHK genellikle pigmente veya yüzeysel tiptedir (11, 64, 66).

#### ***Morfea Benzeri Ve Ya Sklerozan Bazal Hücreli Karsinom***

BHK' ların yaklaşık % 2' sini oluşturur Skleroderma ve morfeaya benzemesinden dolayı böyle isimlendirilmiştir. Histopatolojik olarak proplastik fibroblastlar içeren yoğun kollajenize stromada ağ gibi yayılan iki hücre kalınlığında bazaloid hücre sütunlarının olması karakterisittir. Subkutanöz dokuya penetre olan ve geniş retiküler dermis invazyonu gösteren sınırları belirsiz neoplazmlar ve göreceli tümör hacmi düşünüldüğünde bireysel hücre nekrozları ve mitotik aktivite fazladır. Stromal fibroplazi ve tümör uzantılarını çevreleyen fibrozis belirgindir. Elektron mikroskopunda bazal lamina gözlenmez. Yarı benzeri retraksiyonlar noduler ve yüzeysel varyanta göre daha az yaygındır. Klinik olarak soliter, düz veya hafif çöküntülü, sert, bronz veya sarı renkte, atrofik lastiksi bir plak olarak görülür. Yüzeyi düz, parlaktır ve sınırları genellikle düzensizdir. Fibrotik deri reaksiyonu belirgin olduğunda daha kolay görülürler. Deriyi gererek veya üzerine bir lamla bastırarak daha belirgin hale gelebilirler. Sınırları her zaman klinik olarak görüldüğünden daha geniştir. Sonuçta gelişen ülserasyondan önce, uzun süre üstündeki deri sağlam olarak kalır. Cerrahi sınırdaki tümör hücreleri varlığı %33 oranındadır. (11,63, 64, 66).

#### ***Mikronodüler Bazal Hücreli Karsinom***

BHK' ların yaklaşık % 14' ünü oluşturur. Nodüler tipin bir minyatürü şeklinde , sınırları net olmayan, multipl, küçük, yuvarlak, endure, plak bezeri nodüller olarak görülürler. Histopatolojik olarak nodüler tipten farkı tümör adaları daha küçüktür ve sıklıkla dermis ve ya subkutan dokuya asimetrik bir yayılım gösterirler. Bu tek düze küçük tümör yuvalarına infiltratif BHK' dakine benzer stromal proliferasyon eşlik eder. Retraksiyon boşlukları yaygın değildir. Çevre stroma kollajenize ya da miksoid olabilir. Bu tümörler nodüler ve agresif tipler arasında bir geçiş formu olabilir. Küçük tümör adaları yaklaşık saç pulpası boyutundadır. Cerrahi sınırdaki tümör hücreleri varlığı %18 oranındadır (11,63, 64, 66).

#### ***İnfiltratif Tip Bazal Hücreli Karsinom***

BHK' ların yaklaşık % 6'sını oluşturduğu söylenmektedir. bazı güncel yayınlarda BHK' ların %30' una yakınında infiltran paternin görülebilmektedir.(101). Bu tipte değişik boyutlarda tümör adaları görülür. Tümör adaları morfea benzeri varyanta benzeyen şekilde

büyük ve küçük olabilir. Histolojik olarak periferik çit yapısı iyi gelişmemiştir. Ara ara yarık benzeri retraksiyonlar görülebilir. Neoplastik hücrelerin bireysel nekrozu ve mitotik aktivite sıklığıdır. Stroma genellikle fibrotiktir. İri proplastik stromal fibroblastlar mevcuttur. Tümör yuvaları değişik boyutta ve şekildedir, aynı zamanda tırtıklı sınırları vardır. Tipik olarak 5-8 hücre kalınlığında bazaloid hücre sütunları görülür. Tümör sınırları düzensizdir, tümörün tamamen çıkarılması zordur. Sınırlarda tümör varlığı %16-26 oranındadır (11, 63, 64, 66, ).

### ***Mikst Tip Bazal Hücreli Karsinom***

Bir örnekte birden fazla tümör tipi görülür. Daha önce tarif edilen tümör tiplerinin herhangi bir kombinasyonu görülebilir fakat en sık görüleni nodüler-mikronodüler birlikteliğidir. Daha sonra nodüler-infiltratif, nodüler-infiltratif-mikronodüler, mikronodüler-infiltratif birliktelikleri görülür. Bu tiplerin birlikte karışık görülmesine ve farklı boylarda yuvarlak nodüllerin oluşmasına neden olan tümör büyüme merkezlerindeki düzensizliktir. Sınırlarda tümör varlığı %16-30 oranındadır (11,63, 64, 66).

### ***Bazoskuamöz (Metapikal) Karsinom***

Histopatolojik olarak hem bazal hücreli hem de yassı epitel hücreli kanser özelliklerini gösteren tümörlerdir. Tümörler, belirgin olarak birbirinden ayrı fakat birbirlerine bitişik bazal ve yassı epitel hücre tümörleri olarak izlenebilir. Ayrıca tümörün aynı puluripotent bazal hücreden kaynaklandığı fakat hem BHK hem de YEHK 'nın histolojik özelliklerini sergilediği düşünülmektedir. Histolojik olarak, daha çok bazal diferansiyasyon alanları ve yassı epitel hücre diferansiyasyon alanları veya fokal olarak keratinizasyon gösteren bazal hücre benzeri alanlar olabilir. Bu varyantlardan herhangi biri YEHK' un büyüme özellikleri ve hızıyla gelişim gözterebilir. Her iki lezyonun da YEHK'ninki gibi metastatik potansiyeli olabilir ve bu metastatik potansiyel, bu heterojen topluluktaki daha anaplastik olan hücre tipine bağlıdır (11,63, 64, 66).

### ***Diferansiye Bazal Hücreli Karsinom Tipleri***

BHK prognozu etkilemeyen çeşitli spesifik hücre diferansiyasyonları gösterebilir. Bunlar keratotik BHK, infundibulokistik BHK, foliküler BHK, pilomatriksomaya benzeyen özellikler gösteren pleomorfik BHK, ekrin diferansiyasyon gösteren BHK, sebace diferansiyasyon gösteren BHK, pinkus'un fibroepitelyoması, miyeloepitelyal diferansiyasyon gösteren BHK' u içerir. Fakat sadece bu tiplerle sınırlı değildir.

### ***Keratolitik Bazal Hücreli Karsinom***

Aynı zamanda pilar BHK olarak bilinen keratotik BHK plösebase hatlar boyunca diferansiyasyon, santral keratinizasyon ve dejenerasyon, ayrıca kümelenmiş geniş

bazaloid tümör yuvaları gösterir. Santral kistler tipik olarak granüler hücre tabakasından yoksun, keratin ve parakeratotik debrisle doludur. Kistler bazal hücre tümörlerinin sardığı santral kalsifikasyon gösterebilir. Bu tipin noduler tip BHK' un bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Diğer nodüler BHK'larda olduğu gibi, stroma ne proplastik ne de yüksek oranda kollajenizedir. Bireysel hücre nekrozu ve minimal mitotik aktivite vardır.

#### ***İnfundibulokistik Bazal Hücreli Karsinom***

İnfundibulokistik BHK' da tipik olarak epidermin altında uzanarak devam eden bazaloid hücrelerin proliferasyonu mevcuttur ve burada dikdörtgen ve yuvarlak tümör adalarının çevrelediği keratinle dolu yapılar granüler hücre tabakası gösteren stratiye epitelle kaplıdır. Keratin dolu kistlerle kaplanmış hücreler dış bazaloid rimde ilerleyici skuamoid differansiyasyon gösterir. Foliküler kökler dermal papilla ve papiller mezenkimal cisimler tipik olarak trikoepitelyoma' da görülen doğru foliküler differansiyasyonu göstermez. Stroma minimal miksoid değişiklikler ve fibroblastik hücreler içerir. Bu tümör kıl folikülü infundibulumuna doğru differansiyasyon gösteren bir tümördür. Genellikle sebace komponenti yoktur. Bu tümörler gorlin sendromu gibi ailesel kalıtılan lezyonlarla ilişkilidir (64).

#### ***Foliküler Bazal Hücreli Karsinom***

Bazen bir BHK pilomatriksomayı taklit eden proliferen bazaloid hücre adalarına bitişik gölge hücreler sayesinde matrikal differansiyasyon gösterebilir. Gölge hücreleri kalsifikasyon zonlarıyla beraberdir, sıklıkla nükleussuzdur ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Mitoz, apoptotik hücreler ileri derece nükleer atipi yoktur (64).

#### ***Pleomorfik Bazal Hücreli Karsinom***

Pleomorfik BHK' lar biçimsiz nüleoplazmalı hiperkromatik dev genişlemiş nükleuslu nodüler yapı gösterir. Bu tümörlere canavar hücreli bazal hücreli epitelyoma da denilir (64). Mitoz noduler BHK'dakine benzerdir.

#### ***Ekrin Differansiyasyon Gösteren Bazal Hücreli Karsinom***

Tipik olarak ektrin bazen de apokrin differansiyasyon nadiren noduler BHK'larda gözlenir. Bu tümörler karsinoembriyonik antijen ve epitelyal membran antijeni içerebilir (64).

#### ***Sebace Differansiyasyon Gösteren Bazal Hücreli Karsinom***

Bu tümörler sebace adenom differansiyasyonları gösterirler. Sebace karsinomlar gibi desmoplastik stromal reaksiyon ve invazyon göstermezler (64).

#### ***Pinkus'un Fibroepitelyoması***

Pinkus tarafından 1953'de tanımlanmıştır. Klinik olarak fibroma benzer nodüller biçiminde

görülür. En sık yerleşim yeri sırttır. Mikroskobik olarak fibroz bir stroma içinde ince, uzun anastomoz yapan kordonlar oluşturan bazal hücrelerden oluşmuştur. Tümör adalarının periferinde çit biçiminde dizilim izlenmeyebilir. Stromal bağ dokusu belirgindir. Biyolojik olarak benign ile malign sınırlar içerisinde değişiklik gösterir (64).

### Tanı

Bazal hücreli kanserin kesin tanısı lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Çoğunlukla tipik bir hikaye ve lezyon olmasına rağmen, BHK'lar diğer lezyonlarla (melanom, YEHK, metastatik ve benign lezyonlar) karıştırılabilir. Biyopsi ve tedavi işlemleri sıklıkla tek ve aynı işlem olsa da gerçek tedaviyi yapmadan önce her tümörden biyopsi yapılmasını gerektirebilecek klinik senaryolar da mevcuttur. Küçük deri lezyonlarının cerrahi biyopsisi genelde lokal anestezi altında yapılır. traş biyopsi yüzeysel materyal sağladığı için, BHK'de panç veya eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir (11, 66, 68).

Lokal-bölgesel nüks ihtimali patolojik olarak tümör özellikleriyle ilgilidir. Bir çok klinik ve histolojik parametre artmış metastatik potansiyel açısından ve yüksek riskli prognostik faktörler mevcuttur. Bunlar tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histolojik olarak derinlik, tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, nüks, immunsupresyon varlığıdır.

**Tablo 5:** Ulusal kapsamlı kanser örgütü'nün BHK nüks ve metastaz için risk faktörleri (99) (H bölgesi: göz, göz kapakları, periorbital, burun dudaklar, M bölgesi: alın, yanaklar, skalp, boyun, tibia önü, L bölgesi: gövde, ekstremiteler)

Klinik Özellikler	Düşük Risk	Yüksek Risk
<b>Lokalizasyon/ Boyut</b>	L bölgesi < 20 mm M bölgesi < 10 mm H bölgesi > 6 mm	L bölgesi ≥ 20mm M bölgesi ≥ 10 mm H bölgesi ≥ 6 mm
<b>Sınırlar</b>	Düzenli sınırlı	Düzensiz sınırlı
<b>Primer /Nüks Tümör</b>	primer	nüks
<b>İmmunsupresyon</b>	(-)	(+)
<b>Eski Radyoterapi Zemininde Gelişen Tümör Patoloji</b>	(-)	(+)
<b>Diferansiyasyon Derecesi</b>	İyi ve ya orta derece diferansiyasyon	Kötü diferansiyasyon
<b>Alt Gruplar</b>	Nodüler, superfisyal	Agresif büyüme paterni olanlar
<b>Perinöral Tutulum</b>	(-)	(+)

### Tedavi

BHK'nin tedavisi lezyonun yeterli sınır ile tam eksizyonu, oluşan doku kaybının

onarılması, koruyucu tedbirlerin uygulanması ve periyodik takip esaslarından oluşur. .  
Tedavi, lezyonun anatomik lokalizasyonu, lezyon boyutu, lezyon sayısı, primer ya da rekürren BHK olup olmadığı, histolojisi ve hastaya ait ek faktörler göz önünde bulundurulur planlanır BHK tedavisinde amaç; Lezyonun tamamen çıkarılması, fonksiyonun korunması ve optimal kozmetik sonuçtur. Periyodik takip esasında hastalar ortalama 5 yıl süreyle izlenir. İlk yılda hasta 1., 3. ve 6. aylarda kontrol edilir. Sonraki yıllarda ise yıllık kontrolleri yapılır (11, 66, 68)

### **Tedavi yöntemleri**

En sık kullanılan ve tedavide “altın standart” olan yöntem cerrahi eksizyondur.

### **Küretaj Ve Elektrokoterizasyon**

Tüm dünyada özellikle dermatologlar tarafından en sık kullanılan yöntemdir. Tümör kitlesi çıkarılır ve tabanı koterle yakılır. Hekimin deneyimi, becerisi ve yöntemin uygulanma biçimine göre etkinliği değişebilmekte ve sınır kontrolü sağlanmamaktadır. Bu yöntemin avantajı basit ve çabuk yapılabilir olmasıdır. Dezavantajları spesmenin değerlendirilmesinde oryantasyonun olmaması, histolojik kontrolünün zayıf olması, işlemin hipertrofik skar ve ya hipopigmentasyonla sonuçlanabilmesidir (11).

### **Cerrahi Eksizyon**

Cerrahlar tarafından en çok tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemin avantajları tek aşamalı bir prosedür olması, yaranın genellikle primer kapatılabilmesi ve böylece daha iyi bir kozmetik sonuç elde edilebilmesidir. Bu yöntemde ana unsur cerrahın lezyonu ve tümör yayılımını doğru belirleyebilmesidir. 1998 yılında Amerika'da cerrahların 2000 adet eksizyon yaptığı bir çalışmada benign lezyonları % 74 oranında, premalign lezyonları %33 oranında, malign lezyonları % 60 oranında, totalde de tüm lezyonları % 60 oranında klinik olarak doğru belirleyebilmişler. Ayrıca bazal hücreli kanseri ise %67 oranında klinik olarak doğru belirleyebilmişlerdir ve pozitif cerrahi sınır oranı %18' dir. Bununla birlikte cerrahların benign dediği ama histopatolojik değerlendirme sonrası BHK tanısı alan vakaların oranı ise %3' tür. Diğer 1039 vakalık bir çalışmada ise yüzeysel yayılan BHK'nın en düşük %3,6 oranında pozitif cerrahi sınıra sahip olduğu, morfea benzeri tipin ise en yüksek %33 oranında pozitif cerrahi sınıra sahip olduğu bildirilmiş. Yine cerrahi eksizyonla tedavi edilen 35 nüks ve 588 primer BHK'un olduğu başka bir çalışmada ise primer tedavi edilen tümörlerin toplam 5 yıllık nüks oranı %4,8 , bununla birlikte nüks tümörlerin tekrar nüksü ise %11,6 olarak bildirilmiş. Primer ve nüks tümörler arasındaki nüks farkı ise statiksel olarak oldukça anlamlı olduğu görülmektedir. Nükslerin ise baş ve boynun bölgesinde en sık olduğu bildirilmektedir. Kulakta %42.9, nazolabial olukta %20,2

oranları ile bu bölgeler en sık nüksün görüldüğü yerler olarak gösterilmektedir. Bu çalışmada tümörün büyüklüğü hesaba katıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır(11, 66, 68, 99).

Başka bir çalışma da buna zıt olarak lezyon büyüklüğü arttıkça BHK 'un nüks oranlarının arttığı bildirilmiştir. Lezyon 6 ile 10 mm arasında ise nüks oranı % 8,8, lezyon 30 mm' den büyükse nüks oranı %23,1 olarak bildirilmiştir. Cerrahi sınırlar lezyonun anatomik bölgesine , klinik özelliklerine, ülserasyon olup olmamasına, penetrasyon derinliğine bağlıdır. 1 cm den küçük lezyonlar için 4-5 mm, 1 cm'den büyük lezyonlar için 5-10 mm'lik bir cerrahi sınır önerilmektedir. Güncellenen son klavuzlarda ise düşük risk faktörlerine sahip vakalarda 4 mm cerrahi sınır, yüksek risk faktörlerine sahip vakalarda daha geniş cerrahi sınır önerilmektedir. Özellikle yüzdeki 2 cm den küçük tümörler için 3 mm lik cerrahi sınırın yeteceğinide söyleyen yayınlar mevcuttur. Küçük primer lezyonlar genellikle dermise sınırlı olduğu için subkutanöz dokudan dar bir cerrahi sınır yeterlidir (11, 66, 68, 99).

Diğer bir eksizyon modeli ise değerlendirilmesi yaklaşık yarım ya da bir saat süren frozen incelemedir. Bu yöntem cerrahla patolog arasında lezyona oryantasyon açısından daha çok diyalog gerektirir. Pozitif sınırlar daha ileri patolojik değerlendirme için acil reeksizyon gerektirir. Bazı dezavantajları ise patoloğun örneği detaylı değerlendirememesi, cerrahi sınırların yanlış negatif değerlendirilebilmesidir. Eğer yara fleple kapatılacaksa bu yanlış değerlendirme daha sonra flebin yeniden kaldırılmasını gerektirir. Bu nedenle final sınırlar negatif gelene kadar rekonstruksiyonun ertelenmesi gerekebilir (11).

### **Mohs Mikrografik Cerrahisi**

İlk kez 1930'lu yıllarda Frederic Mohs tarafından bulunan, nüks riski yüksek olan tümörler için geliştirilen, sağlam doku korunmasının anatomik ve fonksiyonel olarak önemli vücut bölgelerinde uygulanan cerrahi yöntemdir. Bu yöntemde tümör çinko klorid ile fikse edildikten sonra horizontal tabakalar halinde eksize edilip, histopatolojik olarak incelenmekte ve oluşturulan harita ile eksizyon tümörün pozitif olduğu sınırlarda ilerletilmektedir. Ancak fiksasyon tekniğinin ağırlı olması ve uzun zaman gerektirmesi nedeni ile yöntem bugün halen Mohs cerrahisi eğitimi alan dermatolog veya plastik cerrahlarca çeşitli ülkelerde az sayıda referans merkezinde yürütülmektedir. En yüksek orandaki histopatolojik sınır kontrolünü sağlaması nedeni ile bugün pek çok rehberde ve klasik text booklarda yüksek riskli BHK'lar için öncelikle önerilen yöntemdir. Primer BHK'lar için Mohs cerrahisi ile 5 yıllık nüks oranı %3,4- %7,9 olarak bildirilmektedir. Nüks BHK tedavisinde Mohs cerrahisi ile nüks oranı % 18'dir (11, 66, 68).

## **5-Fluorouracil**

Bazı araştırmacılar BHK tedavisinde 5-fu'yu kullanışlı buldukları için desteklemektedirler. Penetrasyonu sınırlı olduğu için küçük ve yüzeysel BHK'ların tedavisinde kullanılabilir. Nüks oranları yüksektir. İnvaziv ve nüks vakalarda yeri yoktur. 5-fu kullanmadan önce küretaj uygulamak nüks oranını azaltabilir. Lokal irritasyon en önemli yan etkisidir (11, 66, 68).

## **İmiquimod %5 Krem**

Lokal immün yanıtı artırarak etki göstermektedir. Lokal irritasyon yapması kullanımını sınırlayan bir faktördür. Yüzeysel BHK tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. Topikal medikal tedaviler yüksek riskli BHK'ların tedavisinde önerilmemektedir. Cerrahi tedavinin uygulanamadığı durumlarda ya da yetersiz eksizyon sonrası tekrar cerrahi girişimin yapılamadığı durumlarda tedaviye yardımcı bir ajan olarak da kullanılabilir (11, 66, 68).

## **Kriyoterapi**

Benign lezyonlar için daha efektif olan bu yöntemde sıvı nitrojen ile tümör dokusu dondurulup doku hasarı sağlanmaktadır. Patolojik örnek elde edilemez ,cerrahi eksizyona göre kozmetik sonuçları daha iyi olsa da nüks riski yüksektir. Premalign lezyonlarda da uygulanabilir (11, 66, 68) .

## **Fotodinamik Tedavi**

Topikal olarak kullanılan bir foto duyarlandırıcı madde uygulamasını takiben, uygun dalga boylu ışık verilerek reaktif oksijen türevleri oluşturulmakta ve bu yolla tümörün hasarı sağlanmaktadır. Cerrahi eksizyona göre kozmetik sonuçları oldukça iyi olsa da nüks oranları daha yüksektir (11, 66, 68).

## **Radyoterapi**

Cerrahi tedavi yapılamamayan hastalarda, nüks hastalıkta uygulanabilmektedir. Ayrıca radyoterapi çok büyük tümörlerde hayat kalitesini artırmak için palyatif amaçla da kullanılabilir. Radyoterapi sonrası nüks etmiş BHK tedavisinde yine RT uygulamak kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Altmış yaş altında uygulanması uzun dönem sekelleri açısından genellikle önerilmemektedir. avantajı girişimsel bir işlem olmaması, dezavantajları ise sınır kontrolünün yapılamaması, cerrahi eksizyona göre nüks oranının yüksek olması ve radyoterapi skarının zaman içinde daha kötü hale gelmesidir (11, 66, 68).

## 2.7. YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOM

### Tarihçe , İnsidans ve Epidemiyoloji

Bu tümör 1775 yılında ilk kez İngiliz cerrah Percivall Pott tarafından baca temizleyicilerinin kanseri olarak tarif edilmiştir. Bacalardan ipele sarkıtılan çocuklarda, is ve katranla kirlenmiş ipin skrotumlarında yaptığı kronik travma sonrası YEHK gelişimine sebep olabileceğini bildirmiştir. 1800 yıllarda ise Alman dermatolog Paul Gerson Unna denizcilerde kanser gelişimi ile UV maruziyeti arasında ilişkiyi bildirmiştir (69).

YEHK deride tam kat epidermal displazi gösteren, keratinositlerin malign neoplazmidir. Bu tümörler kısmi kalınlıkta epidermal displazi gösteren premalign öncül lezyonlar ve aktinik keratozdan gelişebileceği gibi kendiliğinden de ortaya çıkabilir. YEHK'ın Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yeni vaka sayısı yaklaşık 700,000 adet olduğu son araştırmalarda bildirilmektedir. YEHK NMDK'larının yaklaşık olarak %20 si ve 2. En sık görülen kanserdir. NMDK'dan ölümlerin büyük çoğunluğunu YEHK oluşturmaktadır. Beyaz toplumlarda insidansı hızla artmaktadır. Genellikle erkeklerde ve açık tenli insanlarda sıklıkla görülür. Yaşam boyu YEHK gelişme riski son 20 yılda iki kat artmıştır (1).

Melanositik olmayan deri kanserlerinin en sık görüldüğü ülke olan Avustralya'da YEHK insidansı 2002'de 100,000'de 387 olarak bildirilmiştir. Yine başka bir çalışmada YEHK insidansı İngiltere'de 100,000'de 31,7, İsviçre'de 100,000'de 28,9 olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, İrlanda, İsveç ve Danimarka yaklaşık 9 milyon yerli halk arasından yıllık yeni 2000 civarında YEHK vakasının olduğunu bildirmişlerdir (72).

Türkiye'de İzmir bölgesinde 1990–1999 yıllarını kapsayan bir çalışmada 3186 NMDK rapor edilmiş ve 847'sini SHK tanısı almıştır. Artışta ozon tabakasındaki incelme, açık hava aktivitelerinin artması, giyinme alışkanlıklarının değişmesi, bronzlaşma için solaryum kullanımının artması, UV maruziyetindeki artış ile yaşam süresinin uzaması rol oynamaktadır (23, 24).

### Etiyolojik Faktörler

Hem genetik hemde çevresel faktörler YEHK gelişiminde etkilidir. DNA tamir mekanizmasındaki genetik bozukluklar YEHK ile ilişkilidir. Daha sıklıkla X ışınları ve UVB radyasyon YEHK gelişiminden sorumludur. YEHK genellikle hasarlanmış deride ortaya çıkar. Bu hasara genellikle UVB'nin 290- 320 nm dalga boyunda ki ışınları veya UVA'nın 320-400 nm dalga boyundaki ışınları neden olur. Aktinik keratoz sıklıkla hasarlanmış deride YEHK gelişeceğinin habercisidir. Güneşe maruziyet ve YEHK

birbirleryle doğrudan ilişkilidir. Düşük enlemlerde yaşayan toplumlar ve güneşe mağruz kalan baş boyun ve eller gibi vücut bölgeleri ayrıca kolay bronzlaşmayan açık tenli insanlar YEHK geliştirme açısından yüksek riske sahiptir. Kümülatif UV ışınlarına maruz kalma YEHK gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Lenfoproliferatif hastalıklarda ,organ transplantasyonu ya da ilaçların induklediği immunsupresyon durumlarında da YEHK gelişebilir. Diğer nedenleri ise iyonize radyasyon, sigara, kronik irriasyon ve insan papilloma virüs' dir (19, 70, 71).

İnsan papilloma virus nonmelanositik deri kanserleri ile ilişkilidir. İnsan papilloma virus cilt ve muköz membranlarda epitelyal tümör gelişmesine neden olabilir. Bugüne kadar 100 den fazla insan papilloma virus türü belirlenmiştir. Klinik olarak insan papilloma virus 3 kategori kullanılarak tanımlanmıştır. Bunlar ; anogenital- mukozal, nongenital kutanöz ve epidermodisplaziya verrusiformis ile ilişkili tiplerdir. Epidermodisplaziya verrusiformisli hastaların üçte biri güneşe maruz kalan vücut bölgelerinde çok odaklı kutanöz YEHK geliştirirler. Bu hastalar sıklıkla genotipik olarak ilişkili bir grup insan papilloma virus tipi ile enfektendirler. Epidermodisplaziya verrusiformisli ve YEHK geliştiren organ transplantasyonlu hastaların %90' ında EV ilişkili insan papilloma virus belirlenmiştir. YEHK gelişiminde UV ışınların viral genleri aktive ettiği bildirilmektedir. Yapılan testlerde insan papilloma virus tip 5, 8, 15, 20, 24 YEHK' lı hastalarda önemli derecede artmış insidansa sahiptir (11).

Otozomal resesif kalıtım gösteren kseroderma pigmentosum ve okülökutanöz albinizm erken yaşta YEHK gelişimi gösterebilen kalıtsal hastalıklardır. Distrofik epidermolizis bülloza ise kollagen tip VII' de ki mutasyonlar ve skatris oluşumu ile giden ve skar dokusu üzerinden YEHK gelişebilen genodermatozdur (11).

### **Etiyopatogenez**

YEHK'un gelişmesi çok aşamalı bir malign transformasyon sonrası oluşur. Epidermis içerisindeki mutasyona uğramış hücrelerin çoğalmasıyla başlar. Atipik keratinositlerin epidermis içerisine doğru proliferasyonu intraepitelyal ve ya in situ neoplazm (bowen hastalığı) olarak adlandırılır. Mutasyonel ve hücresel bu olayların ilerlemesi invaziv büyüme ve metastazla sonuçlanır. Tümör supesör gen p53' ün mutasyonu YEHK'larda görülen en sık genetik anormalliktir. P53 mutasyonu sıklıkla aktinik keratozda da gözlenir. YEHK' lardaki p53 mutasyonunun rolü mutant p53 içeren keratinositlerin klonal olarak çoğalması ve apoptoza karşı dirençli olmalarıdır. P53 mutasyonlarının önemli bir kısmı uvb maruziyeti sonrasında oluşur ve DNA' da primidin

dimerlerinin tam zıttı lokalizasyonundadır. YEHK'larda gözlenen diğer genetik bozuluklar ise EGFR' nin anormal aktivasyonu ve RAS mutasyonlarıdır (72).

### **Klinik Görünüm**

Derinin YEHK' ları çoğunlukla baş, boyun, yüz, el dorsumu gibi kronik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde, yüzde de özellikle dudaklarda, kulak, burun, yanaklar ve göz kapaklarında görülür. Bayanlarda ekstremitelerde görülme ihtimali erkeklerden daha fazladır. Karakteristik olarak yüzeyden kabarık, sıklıkla pullanan, kabuklu bazen erode veya ülserle pembe plak yada papül şeklinde görülür. Bazen düz ve düzensiz sınırlı bir lezyonken bazen aktinik keratoza benzeyen bazende geniş, ülserle ve invaze bir lezyon şeklinde olabilir. Kafkas ırkında görülen bu tümörlerin çoğu aktinik keratoz zeiminde ortaya çıkar. Bazı durumlarda bu tümörler düzensiz sınırlı sklerotik bir plak, deri boynuzu ya da derin, penetre bir kiste benzer bir lezyon olarak görülebilir. Küçük lezyonlar sıklıkla BHK, melanoma, ve atipik fibroksantoma ile karışabilir. Bu tümörler sıklıkla erken dönemde 0,5-1,5 cm çapları arasındayken tanı alırlar. Malesef ihmal, erteleme, sağlık birimlerinin yetersizliği gibi nedenlerle tümör oldukça yaygın halde iken de tanı alabilirler. Biyopsiyle sitolojik olarak atipiyi ve invaziv komponentin görülmesi gerekir. (70, 72).

### **Histopatoloji**

YEHK derinin epidermis tabakasından ve mukoz membraların da skuamöz epitelinden kaynaklanır. Aynı zamanda bu tümörler adenoid ya da musin üreten özellikler gösterebilirler. YEHK'nın temel histopatolojik göstergesi epidermisten dermise uzanan hiperkromatik nukleuslu displastik epidermal keratinositlerin varlığıdır. Tümör sınırlarında solar elastozis ve keratinosit atipisi görülmesi aktinik kaynaklı, çevresinde skatris dokusu bulunması skatris kaynaklı YEHK' u düşündürür. Bu bulgular tedavi seçiminde ve prognoz da önem teşkil etmektedir. İn-sutu hastalıkta tam kat epidermise yayılım vardır. İnvaziv lezyonlar dermise ve embriyonik füzyon planları ve sinir kılıfları boyunca subkutan dokulara doğru yayılım gösterirler. YEHK derinliğe ve hücrelerin farklılaşmasının derecesine göre histolojik olarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye ve diferansiye olmayan olarak 4 grupta sınıflandırılabilir. Daha fazla keratinizasyon daha büyük diferansiyasyon derecesi demektir. Diferansiyasyonu etkileyen diğer faktörler hücrelerin atipiklik derecesi, mitotik figürlerin ve hiperkormazinin oranıdır. Skuamöz farklılaşmayı tamamlamış hücreler keratinize odaklar halinde görülmekte “keratin incileri” adını almaktadır (70). Sınıflandırma tümörün biyolojik davranışıyla ilgilidir. Az diferansiye tümörler yüksek nüks (%28,6) ve metastaz (%32,8) oralarına sahiptir. İyi diferansiye tümörler ise daha az nüks (%13,6) ve metastaz (%9,2) oranlarına sahiptir (11).

Ek olarak zayıf prognostik faktörler ise invazyon derinliği, infiltrate keratinosit adaları çevresinde desmoplastik reaksiyon ,perinöral ve lenfovasküler invazyondur (1).

Nöral invazyon önemli bir histolojik kriterdir ve metastaz ve invazyon oranını 8 kat artırır. Bu tümörlerde %2-10 arasında perinöral invazyon mevcuttur. Yapılan bir çalışmada erken perinöral invazyon olan hastaların sıklıkla asemptomatik olduğu, aynı zamanda asemptomatik hastaların %80 oranında, semptomatik hastaların ise %45 oranında tedavi edilebildiği gösterilmiştir (11).

### **Verrüköz Yassı Epitel Hücreli Karsinom**

İsminden de anlaşılacağı üzere bu tümörler klinik olarak ekzofitik, iyi sınırlı karnabahara benzeyen büyük bir siğil gibidirler. İyi diferansiye bir YEHK tipidir. Derin tam kalınlıkta bir biyopsi doğru olarak tanı koydurabilir. Yüzeysel bir biyopsi sıklıkla siğilimsi görüntüyü kanıtlayabilir ve bu tümörlerdeki karakteristik lobuler paterni gösteremez. Bu tümörler yavaş büyür, metastaz potansiyeli azdır, lokal invazivdirler ve yetersiz eksizyon sonrası tekrarlayabilirler. Karakteristik olarak oral kavite, ayak ve genital bölgede görülürler. Genital bölgede görülene buschke-loewenstein tümörü, ayak tabanında görülene karsinoma kunikulatum denir. İnsan papilloma virus ve sigara gibi kimyasal karsinojenler ağızda verrüköz yassı epitel hücreli karsinom gelişimi için önemli rol oynarlar (70, 72).

### **Spindle Hücreli Yassı Epitel Hücreli Karsinom**

Göreceli olarak daha nadir tümörlerdir. Yaşlı hastalarda güneş gören vücut bölgelerinde ortaya çıkarlar. Klinik olarak bu tümörler ekzofitik ve ya ülser nodül olarak gözükürler. Histolojik olarak bu tümörlerdeki işsi-hücre topluluğu az diferansiyedir ve kollajen ihtiva eder. Atipik fibroksantoma, melanoma ve ya sarkomlardan ayrılması zor olabilir. Tanı tipik olarak tonofibrilleri gösteren elektron mikroskopuyla kolaylaştırılabilir. İmmunohistokimyasal olarak keratin, prekeratin ve epitelyal membran antijen boyaları kullanışlı olabilir. Bu tümörlerin metastaz oranları %25 civarındadır ve lokal nüks oranları daha yüksektir. Ayrıca bu tümörler perinöral yayılıma eğilimlidirler (70, 72).

### **Desmoplastik Yassı Epitel Hücreli Karsinoma**

Histolojik olarak dar hücre kolanları ve fazla miktarda stroma kombinasyonu sıklıkla perinöral ve perivasküler dağılıma eğilimli olan bu tip tümörler yüksek infiltratif büyüme özelliklerine sahiptir. Yaş, cinsiyet ve anatomik bölge ayırt etmeksizin en sık görülen YEHK tipidir. Bu tümörler %10 metastaz ve %25 nüks oranlarına sahiptirler (72).

### **Adenoid (Akantolitik) Yassı Epitel Hücreli Karsinoma**

Bu tümör psodoglandüler akantolitik histolojik özellikler gösterir. Psodoglandüler olarak adlandırılabilen bu tümör glandüler paterne sahip olsa bile hücre tipi keratinize yassı epitelidir. Güneşe maruz kalan yüz ve kulak gibi bölgelerde erode nodüller şeklinde görülür. Metaztas oranı %3-19 arasındadır ve lokal olarak keratoakantoma benzer bir şekilde hızlı büyüyebilir (70, 72).

### Adenoskuamoz Yassı Epitel Hücreli Karsinom

Goldman tarafından tariflenen bu tümörler histolojik görünümü yüzeyde yassı epitelken, daha derinde karsinoembriyonik antijen pozitif boyanan musin içeren glandüler görünüme sahiptir. Bu tümörler agresif, invazif, metastatik olabilirler (70, 72).

**Tablo 5:** Bonerandi ve arkadaşları tarafından 2012 de modifiye edilen kutanöz yassı epitel hücreli karsinomun tanısında YEHK' nın temel özelliklerini içeren patoloji raporu (77)

HİSTOPATOLOJİK RAPOR	
Histolojik alt gruplar:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortak</li> <li>• Verrüköz</li> <li>• Desmoplastik</li> <li>• Akantolitik</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoskuamoz</li> <li>• Bazoskuamoz</li> <li>• Diğer</li> </ul>
Histolojik grade:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İyi diferansiye</li> <li>• Orta derece diferansiye</li> <li>• Az diferansiye</li> <li>• Diferansiyasyon yok</li> </ul>
Maksimum tümör kalınlığı	..... mm
Clark level	<IV subkutanöz dokunun üzerinde >IV subkutanöz dokunun altında
Perinöral invazyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Var</li> <li>• Yok</li> </ul>
Lenfatik/vasküler invazyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Var</li> <li>• Yok</li> </ul>
Tam eksizyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Var</li> <li>• Yok</li> </ul>
En yakın yan cerrahi sınır	.....mm
En yakın taban cerrahi sınır	.....mm

### Evreleme

YEHK şüphesi tüm cildin muayenesini ve bölgesel lenf nodlarının palpasyonunu ve ya ultrason ile kontrolünü gerektirir. Bugüne kadar tatmin edici bir prognostik sınıflandırma yapılamamıştır. YEHK ' nın evrelemesi ve sınıflandırılması için en çok kullanılan uluslararası kanser savaş örgütü' nün ve amerikan birleşik kanser komitesi' nin tnm evreleme sistemidir. T1 kategorisi horizontal çapı 2 cm' den küçük tümörleri düşük

riskli olarak tanımlanmaktadır. T2 çapı 2 cm'den büyük tümörler için kullanılır. Tnm/ Amerikan Birleşik Kanser Komitesi evreleme sistemlerine göre T2 tümörlerinin klinik sonuçlarındaki heterojenite nedeniyle, klinik sonuçlara ve prognoza bağlı düşük ve yüksek riskli tümörlerdeki evrenin daha doğru sınıflandırılması teklif edilmiş ve 4 önemli faktör bu sisteme dahil edilmiş; 1-az diferansiye histolojik karakteristikler, 2-tümör çapı, 3-perinöral tutulum, 4-subkutanöz doku tutulumu. T2 tümörü olan hastalar içerisinde düşük risk T2A evresinde olanlarda nüks, lenf nodu metastazı ve ölüm dahil YEHK ile alakalı olaylar görülme ihtimali %16'dır. Yüksek riskli T2B evresinde olanlarda 2-3 risk faktörü birden mevcut olduğu için YEHK ile ilgili olaylar görülme ihtimali %64'dür. T3 evresi kemik invazyonu dahil bütün risk faktörlerini içerir. Çok merkezli prospektif olarak yapılan çalışmalarda bu hastaların adjuvan tedaviye ihtiyacı olduğu ortak fikir olarak benimsenmiştir (11, 70, 72, 74, 75).

Lenf nodu tutulumu nüks riskini ve mortaliteyi artırır. Lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %30'dur. Ultrason ile yüksek riskli tümörlerin lenf nodu tutulumunun belirlenmesi tavsiye edilir (73).

Klinik ve radyolojik olarak şüphelenildiği durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi veya açık lenf nodu biyopsisi gereklidir. Altındaki yumuşak doku ve kemik gibi dokulara geniş infiltrasyon yaptığı düşünülen tümörlerde BT ve MR ile metastatik yayılımın varlığını ve tümörün uzanımını değerlendirmek gerekebilir (72).

TNM ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü evreleme sisteminde lenf nodları etkilenen nodların sayısına ve büyüklüğüne göre 3 grupta (N1, N2, N3) değerlendiriliyor. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi evreleme sisteminde lenf nodları tek ve ya çok olmasına, lokalizasyonuna, büyüklüğüne göre 5 grupta (N1, N2a, N2b, N2c, N3) değerlendiriliyor. Prognozu etkileyen diğer faktörler ekstkapsüler invazyon ve hastada immun süpresyon olup olmamasıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisiyle saptanan mikrometastatik hastalık sınıflandırmaya hiç bir sistemde dahil edilmemiştir (74, 75).

### **Prognoz, Nüks, Metastaz**

YEHK'li hastaların çoğunluğunun prognozu 5 yıllık kür oranı % 90'dan fazla olması nedeniyle baş ve boyun bölgesi YEHK'lara göre daha iyidir. Tek merkezli büyük bir çalışma da YEHK'li 985 hastanın 10 yıllık takibi sonrası nüks oranı %4,6, nodal hastalık oranı %3,7, hastalığa bağlı ölüm oranı ise % 2,1 olarak bildirilmiştir (78). İlk tanıda tümörün yetersiz eksizyonu mevcutsa nüks ihtimali sıklıkla lokal olarak, daha az sıklıkla da bölgesel lenf nodlarında daha fazladır ve 2 yıl içerisinde yaklaşık %75 oranında ve ilk 5 yıl içerisinde % 95 oranında nüks ihtimali olduğu bildirilmiştir. Metastaz riski 5 yıl

içerisinde ortalama % 3-5 oranında olduğu söylenmektedir (79). Metastaz ihtimalinin yaklaşık %85 oranında bölgesel lenf nodlarına olduğu ve uzak metastazları ise sıklıkla akciğer, beyin, cilt ve kemiklere olduğu söylenmektedir (72).

**Tablo 6:** Uluslararası Kanser Savaş Örgütü 'nin YEHK için TNM evrelemesi 2009/2010 (göz kapakları , penis ve vulva hariç)

Uluslararası Kanser Savaş Örgütü TNM evrelemesi	
<b>T evrelemesi</b>	
<b>T1</b>	en geniş tümör çapı <2cm
<b>T2</b>	en geniş tümör çapı >2cm
<b>T3</b>	derin infiltrasyon (kas,kıkırdak, kemik)
<b>T4</b>	kafa tabanı ve vertebra infiltrasyonu
<b>N evrelemesi</b>	
<b>Nx</b>	bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
<b>N0</b>	bölgesel lenf nodu tutulumu yok
<b>N1</b>	çapı <3 cm tek lenf nodu tutulumu
<b>N2</b>	çapı 3-6 cm tek lenf nodu tutulumu çapı < 6 cm çoklu lenf nodu tutulumu
<b>N3</b>	çapı > 6 cm lenf nodu tutulumu
<b>M evrelemesi</b>	
<b>M0</b>	uzak metastaz yok
<b>M1</b>	uzak metastaz mevcut

**Tablo 7:** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi' nin YEHK için TNM evrelemesi 2010 (göz kapakları, penis ve vulva hariç)

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi 'nin TNM evrelemesi	
<b>T evrelemesi</b>	
<b>Tx</b>	primer tümör belirlenemiyor
<b>T0</b>	primer tümör için kanıt yok
<b>Tis</b>	in situ karsinom
<b>T1</b>	en geniş tümör çapı < 2cm ve 0-1 yüksek risk özellikleri
<b>T2</b>	en geniş tümör çapı < 2cm ve 2-5 yüksek risk özellikleri en geniş tümör çapı >2 cm
<b>T3</b>	yüz ve kafa kemiklerine invazyon
<b>T4</b>	kafa tabanı ve ya gövde ve ekstremitelere invazyon
<b>N evrelemesi</b>	
<b>Nx</b>	bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	en geniş çapı <3 cm aynı taraf tek lenf nodu tutulumu
<b>N2a</b>	en geniş çapı 3-6 cm aynı taraf tek lenf nodu tutulumu
<b>N2b</b>	en geniş çapı <6 cm aynı taraf çoklu lenf nodu tutulumu
<b>N2c</b>	en geniş çapı <=6 cm aynı ve ya karşı taraf çoklu lenf nodu tutulumu
<b>N3</b>	en geniş çapı > 6cm olan lenf nodu metastazı

M evrelemesi	
<b>M0</b>	uzak metastaz yok
<b>M1</b>	uzak metastaz var

Lokal-bölgesel nüks ihtimali ve uzak metastaz ihtimali patolojik olarak tümör özellikleriyle ilgilidir. Bir çok klinik ve histolojik parametre artmış metastatik potansiyel açısından ve yüksek riskli prognostik faktörler olarak iyi tanımlanmıştır. Bunlar tümör lokalizasyonu (kulak, dudak, uzun süredir olan kronik inflamasyon alanları), tümör boyutu(>2cm), histolojik olarak derinlik(subkuan doku invazyonu varlığı), tümörün histolojik tipi (akantolitik, spindle, desmoplastik vb.), diferansiyasyon derecesi, nüks, immunsupresyon varlığı. Büyüme hızı da bir çok sınıflandırma şemasına eklenmiştir. Yetersiz primer eksizyon üzerine yapılan reeksizyonun lokal-bölgesel nüks açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiş ve bu tümörlerin yüksek riskli tümör olarak kabul edilmesi gerektiği söylenmiştir. Yakın zamanda histolojik vertikal tümör kalınlığı da prognostik faktörler arasına eklenmiştir. tümör derinliği <2 mm ise % 0-2 metastaz ihtimali, >2 mm ise % 4 metastaz ihtimali, >6 mm ise % 16 metastaz ihtimali olduğu söylenmektedir. Perinöral invazyon ise ters bir prognostik faktördür ve tahmini yaygınlığı %2,4-14 arasındadır. Perinöral invazyon olan hastalarda olmayanlara göre nüks ve metastaz ihtimalinin daha yüksek olduğu söylenmektedir. İmmunsupresyon ise prognozu etkileyen önemli bir faktördür. YEHK immunsuprese hastalarda daha yüksek nüks ve metastaz ihtimaline sahiptir. Hastanın immunsupresyona maruz kalma süresi ve yoğunluğu önemli rol oynar. Ayrıca daha önce başka bir nedenle radyoterapi almış bölgede gelişen YEHK'ların kötü prognostik faktöre sahip olduğu söylenmekte ve 40 yaştan genç ve ya yaşlı olmanın ise tümör agresifliğiyle ilişkili olmayan bir faktör olduğu söylenmektedir. (72, 79, 80).

**Tablo 8:** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi' nin TNM Klinik Evreleme Sistemi

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi' nin TNM Klinik Evreleme Sistemi			
Klinik evre			
<b>Evre 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre II</b>	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre III</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>

Evre IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Tablo 9** : Ulusal Kapsamlı Kanser Örgütü' nün nüks ve metastaz için risk faktörleri (80).

Klinik Özellikler	Düşük Risk	Yüksek Risk
<b>Lokalizasyon/ Boyut</b>	L bölgesi < 20 mm M bölgesi < 10 mm H bölgesi > 6 mm	L bölgesi ≥ 20mm M bölgesi ≥ 10 mm H bölgesi ≥ 6 mm
<b>Sınırlar</b>	Düzenli sınırlı	Düzensiz sınırlı
<b>Primer /Nüks Tümör</b>	Primer	nüks
<b>İmmünyüpresyon</b>	(-)	(+)
<b>Eski Radyoterapi/Kronik İnflamasyon Zemininde Gelişen Tümör</b>	(-)	(+)
<b>Hızlı Büyüyen Tümör</b>	(-)	(+)
<b>Nörolojik Semptomlar</b>	(-)	(+)
<b>Patoloji</b>		
<b>Diferansiyasyon Derecesi</b>	İyi ve ya orta derece diferansiyasyon	Kötü diferansiyasyon
<b>Adenoid(Akantolitik), Adenoskuamoz, Desmoplastik, Bazoskuamoz(Metapikal) Alt Gruplar</b>	(-)	(+)
<b>Derinlik /Clark Seviyesi</b>	<2 mm ve ya I, II, III	≥2 mm ve ya IV, V
<b>Perinöral, Lenfatik, Vasküler Tutulum</b>	(-)	(+)

## Tedavi

### *Primer Tümörün Tedavisi*

Kutanöz YEHK tedavisinin amacı tümör sağaltımı, fonksiyon ve görünümün korunmasıdır. Bir çok aktinik keratoz arasından YEHK geliştiren hastalarda, in situ tümörlerde yıkıcı ama öngörülemez uygulamalar; kriyoterapi, küretaj, elektrokoterizasyon, ALA ve ya metil ALA ile fotodinamik terapi, %3,75 ve %5' lik imiquimod, %0,5-1-5' lik 5-fluorourasil, %2,75' lik diklofenak, %0,05-0,015' lik ingenol mebutat(sütleğen otundan elde edilen bir bileşik), kimyasal piling' dir. Bu uygulamaların kanserleşmeye eğilimli olan bölgeleri temizleyebildiği söylenmektedir. (71, 72, 80).

Klinik olarak invazivliğinden emin olunamayan, in situ ve ya erken invazif tümör şüphesi varsa cerrahi rezeksiyon ve ya en azından bir biyopsi yapılarak cerrahiden farklı herhangi bir tedavi uygulamalarını kullanmadan önce prekanseröz lezyonların tanısı doğrulanmalıdır (72).

Rekonstruksiyonla eş zamanlı planlanabilen cerrahi eksizyon invaziv YEHK 'nın tedavisinde şimdiye kadar en efektif ve en güvenilir ve ilk tercih edilmesi gereken tedavi

metodudur. Aynı zamanda cerrahi sınırların temziliğinin ve tümör tipinin histopatolojik olarak değerlendirilmesine izin verir. Aynı zamanda cerrahi eksizyon % 95 ihtimalle tedavi ve büyük oranda lokal kontrol sağlar. Dudak burun kulak gibi özel bölgelerde tatmin edici fonksiyonel ve kozmetik sonuçların elde edilebilmesi de önemlidir (72, 80).

Primer tümörün cerrahi tedavisi ;cerrahi eksizyon sonrası postoperatif histopatolojik olarak cerrahi sınırların değerlendirilmesi, intraoperatif frozen örnekleme yapılması ve daha sonra parafin blok için beklenmesi, mohs mikrografik cerrahisi şeklinde yapılabilir (71, 72, 77, 80).

Cerrahi sınırlar klinik ve histolojik özelliklerin sayısı belirlenerek, YEHK ' un klinik olarak agresiflik derecesi ve boyutuna göre ayarlanmalıdır. İn situ tümörler ve aktinik keratoz için bu şart zorunlu değildir. İntraoperatif frozen değerlendirme kullanıldığı zaman prekanseröz lezyonlarla in situ epitelyal tümörlerin varlığını ayırt etmek zorlaşmaktadır. Eğer ileri derecede cerrahi rekonstruksiyon gerekecekse prekanseröz ve insitu epitelyal tümörler sonraki aşamada yıkıcı ve topikal modalitelerle tedavi edilebilir (71, 72, 77, 80).

Prospektif çalışmalar 2 cm'den küçük, iyi sınırlı, klinik olarak düşük riskli tümörler için 4mm' lik cerrahi sınırın tedavide %95 oranında başarı sağlayacağını söylemektedir (80, 81). Güncel klavuzlarda tümör çevresindeki hipereminin de tümör olarak kabul edilmesi gerektiği ve böylece düşük riskli tümörler için en küçük cerrahi sınırın 6mm olması gerektiği bildirilmektedir (80). Büyük tümörler klinik olarak daha büyük ve belirlenemeyen mikroskobik tümör yayılımına sahip olma ihtimalleri olması nedeniyle bu tümörler için daha geniş cerrahi sınırlara ihtiyaç duyulur. Klinik çapı 2 cm den büyük, tümör derinliği 6 mm den fazla, yüksek riskli prognostik faktörlere sahip, nüks, perinöral ve subkutan dokuya invazyon yapan ve ya kulak, dudak gibi özel bölgelerdeki tümörler için cerrahi sınırın en az 6 mm olması gerektiği , daha güvenli bir cerrahi sınır ede etmek içinse 10 mm cerrahi sınır önerilmektedir (80, 81). Gerçekte tümör boyutu tümörün agresiflik derecesiyle ilgili tam olmayan bir endikasyondur. Bu konuda bir çok gelişmiş merkezin ortak görüşü hiç risk faktörü olmayan 6 mm den küçük derinlikte tümörler için en az 5 mm cerrahi sınır, 6mm den küçük ve eşit derinlikte, yüksek risk faktörleri bulunan tümörler için en az 10 mm cerrahi sınır, 6 mm den daha derin olan ve yine yüksek risk faktörleri bulunan tümörler içinse 10 mm cerrahi sınır önermişlerdir. Bu tümörlerde patoloji rapounda belirtilenden daha kısıtlı cerrahi sınır mevcutsa cerrahi sınırları daha da fazla genişletmek gerektiği söylenmektedir (82). Eksizyonun derinliği konusunda önerilen

dermis altı dokuları, tümör invazyonu olmasa bile perikondrum ve periost gibi dokularda mevcutsa bu dokularıda içermesi gerektirir (77, 80).

**Tablo 10** : YEHK için önerilen cerrahi sınırlar (72)

Risk seviyesi	Tümör özellikleri	Metastaz oranı	Cerrahi sınır. avrupa dermatoloji forumu, avrupa kanser araştırması ve tedavisi organizasyonu, avrupa dermatoloji onkoloji birliği önerisi
<b>Minimal risk</b>	Vertikal tümör kalınlığı ≤ 2mm	% 0	5 mm
<b>Düşük risk</b>	Vertikal tümör kalınlığı 2,01-6 mm	%4	5 veya 10 mm(ek risk faktörlerine bağlı)
<b>Yüksek risk</b>	Vertikal tümör kalınlığı >6 mm	% 16	10 mm

### ***Mikroskopik Olarak Kontrollü Cerrahi (Moh's Cerrahisi)***

Bu teknik intraoperatif frozen inceleme kullanarak lateral ve derin bütün sınırların tamamen değerlendirilmesine izin verir ve mümkün olduğunca daha fazla doku yedekler. Topografik olarak işaretlenmiş doku, ilk tanımlanan teknikte tümörün horizontal kesitleri kullanılarak histolojik analize gider. Eğer cerrahi sınır pozitif gelirse cerrahi sınırlar negatifleşene kadar yeniden eksizyon yapılır. Histopatolojik değerlendirme intraoperatif olarak ya frozen inceleme kullanılarak (moh's tekniği) ve ya parafin inceleme kullanılarak (yavaş moh's tekniği) yapılır. Bu tekniğin dezavantajları daha uzun süren bir operasyon gerektirmesi, yüksek maliyetli olması ve deneyimli uzman ve personel gerektirmesidir. Ayrıca YEHK için bu teknikle klasik cerrahi eksizyonu karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma bulunmamaktadır ve karşılaştırmalı çalışmalarda uzun sürede önemli bir fark gösterilememiştir. Bu teknik yüz bölgesi gibi özel bölgelerde geniş eksizyon gereken seçilmiş vakalarda uygulanabilir (83, 84).

### ***Radyoterapi***

Radyoterapi düşük riskli tümörlerde cerrahi dışında uygun bir alternatiftir. Adjuvan tedavi için ve inoperatif durumlarda kullanılması gerektiği söylenmektedir. Yüz ve el gibi problemleri bölgelerdeki büyük tümörlerde cerrahi açısından fonksiyonel ve kosmetik endişe mevcutsa, hastanın komorbiditesi mevcutsa ve hasta cerrahiye reddediyorsa uygulanabileceği bildirilmektedir. Yaşam beklentisi çok kısa olmadıkça çok fazla fotohasarı olan cilde sahip hastalarda, immunsuprese hastalarda ve radyoterapi sonrası metastaz riski arttığı için verrüköz YEHK olan hastalarda tavsiye edilmemektedir. Ayrıca genodermatozları olan hastalarda, az vaskularize olan tümörlerde, kolayca

travmatize olabilecek bölgelerde, kemik, tendon, eklem invazyonu olan ileri tümörlerde ve önceden radyoterapi almış bölgelerde radyoterapinin kontrendike olduğu söylenmektedir. Genç hastalarda ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda radyoterapi sonrası gelişebilecek ikincil kanserleri de düşünmek gereklidir. Erken dönem yan etkileri radyodermatit, geç dönem yan etkileri atrofi, saç kaybı, pigment değişiklikleri, fibrozis, lenf ödem ve telenjiektazi olarak sayılabilir (85, 86).

### ***Elektif Lenf Nodu Cerrahisi***

Metastaz oranlarının düşük olması nedeniyle YEHK ' da elektif lenf nodu biyopsisi önerilmemektedir. Olası terapotik değerini kanıtlayan yeterli çalışma olmadığı bildirilmektedir (87, 88). Yapılan 130 hastalık bir metaanaliz çalışmasında perineal invazyon olmayan 2 cm den büyük YEHK ' u olan hastaların %12,3 ünde pozitif sentinel lenf nodu tespit edilmiştir (89). Yapılan yayınlarda T1 tümörlerde hiç, T2 tümörlerde %11 oranında, T4 tümörlerde %60 oranında pozitif sentinel lenf nodu saptandığı, T3 tümörlere ait veri elde edilemediği söylenmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda yapılabileceği söylenmektedir (87, 88).

### ***Bölgesel Lenf Nodu Tutulumunun Cerrahi Tedavisi***

Bu konuyla ilgili olarak literatürde yeterli kaynak olamamakla birlikte bölgesel lenf nodu tutulumunun genellikle yüksek risk faktörlerini taşıyan hastalarda daha sık görüldüğü ve parotis tutulumunun daha sık olduğu söylenmektedir. Önerilen tutulan lenf nodu bölgesinin (boyunda 5 bölgenin, aksillada 3 bölgenin, kasıkta yüzeyel ve derin femoral ve iliyak bölgenin ) diseksiyonu, eğer beraberinde parotis bezi tutulumu varsa yüzeyel parotidektomide yapılmasıdır (72, 80).

### ***Adjuvan Radyoterapi***

Perinöral invazyon varlığında cerrahi eksizyondan sonra cerrahi sınırlarda tümör varlığında ve cerrahiyle tümörün tamamen çıkarılma ihtimali yoksa adjuvan radyoterapi yapılabilir (80). Yapılan çalışmalarda parotid lenf nodu invazyonu olan hastalarda nüks olmadan sağ kalım süresi her teknik ayrı ayrı karşılaştırıldığında cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunda daha fazla olduğu bildirilmiş (90, 91). Adjuvan radyoterapinin lenf nodu diseksiyonu yapılan bölgesel tutulumu olan hastalarda uygulanması tavsiye ediliyor. Ekstrakapsuler invazyonu olmadan sadece küçük bir lenf nodu tutulumu olsa bile nodal tutulumu olan baş ve boyun bölgesi YEHK ' larında da adjuvan radyoterapi önerilmektedir (80).

### ***Adjuvan Sistemik Tedavi***

YEHK 'nın sistemik adjuvan tedavisiyle ilgili literatürde sağlam kaynaklar bulunmamaktadır. Agresif YEHK olan hastalar üzerinde yapılan randomize faz 3 çalışmasında 13-sis-retinoik asit ve interferon alfa kullanılarak tümör nüksünü araştırmışlar ve kontrol grubuyla aralarında bir fark bulunamamış (92).

### ***Lokal İleri Ve Metastatik Hastalığın Tedavisi***

Aynı lokalizasyonda satellit ve ya transit metastazları olan hastalarda kitle cerrahiye izin veriyorsa kitlenin cerrahi eksizyonun yapılması gerektiği söylenmektedir. Cerrahiye uygun olmayan durumlarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonun uygulanabileceği söylenmektedir. Radyoterapi özellikle palyatif olarak ağrıyı azaltmak , kanamayı durdurmak ve tümörün kritik bölgelere yayılmasına engel olmak amacıyla kullanılabilir (72).

Elektrokemoterapi lokal olarak ileri hastalıkta endikasyonu olan ve genellikle bleomisin ve sisplatinin kullanıldığı, küçük bir cerrahi işlem gerektiren bir tedavi yöntemidir. İnopere hastalarda hastalığın ilerlemesinin engellenmesine ve rekürren hastalıkta kanamanın kontrol edilmesine ve ağrının azaltılmasına yardım eder (93).

Sistemik tedavi amacıyla kullanılanlar ise kemoterapi, biyolojik yanıt düzenleyiciler (13-sis-retinoik asit, sisplatin) ki bunlarla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır ve monoklonal antikorların (epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri, setuksimab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, dasatinib) kullanılabildiğini söyleyen kaynaklar bulunmaktadır (72).

Kemoterapi için literatürde standardize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Yaygın olarak kullanılanlar platin deriveleri, 5-fluorourasil, bleomisin, metotreksat, adriamisin, taksanlar, gemsitabin ve ifosfamiddir. Kontrollü ve karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda kombine tedavilerde remisyon oranının yaklaşık %80 olduğu ,tekli tedavilerde yaklaşık %60 olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmalarda kısa süre sonra nüksün olduğu ve küratif sonuçların elde edilemediği görülmektedir (94, 95, 96, 97).

Palyatif sistemik kemoterapi uzak metastazları olan hastalarda endikedir. Sistemik toksisiteleri nedeniyle yaşlı hastalarda kullanımında dikkatli olunması gerektiği söylenmektedir (72, 80).

### **Takip**

YEHK hastaları yaklaşık olarak %30-50 oranında 5 yıl içerisinde yeniden YEHK geliştirme ihtimaline sahip oldukları söylenmektedir.çoğunlukla da bu ilk iki yıl içerisinde gerçekleşir. Bu nedenle bu hastalar yakın takip altında tutulmalıdırlar. Düzenli olarak hem kendileri hem doktorları tarafından cilt ve nodal muayene yapılmalıdır. Standardize

edilmiş takip şemesi olamamakla birlikte yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda önerilen ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir kontrol sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir kontrol şeklindedir ve lenf nodları için ultrasonografinin her kontrolde yapılması gerektiği söylenmektedir. Lokal ileri ve ya metastazı olan hastalarda da 3 ayda bir lenf nodu kontrolü için ultrasonografi yapılması gerektiği bildirilmektedir (72, 80).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Merap Tıp Fakültesi etik kurulundan 24.06.2016 - 2016/653 tarih ve sayılı onay alınarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Merap Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı olanakları kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya ocak 2009 ve ocak 2016 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Merap Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı kliniği ve polikliniğine başvuran baş boyun bölgesi derisinde primer bazal hücreli karsinom ve primer yassı epitel hücreli karsinom tanısı almış ve opere edilmiş hastalar dahil edildi.

Hastane otomasyonundan geriye dönük olarak 297 hasta tarandı ve hastaların patoloji raporları, epikrizleri ve radyoloji sonuçları incelendi. Hastaların patoloji spesmenleri patoloji arşivinden çıkartıldı ve patoloji tarafından yeniden incelendi.

Çalışmamıza non melanositik malign deri tümörlerinden en sık görüldüğü için BHK ve YEHK dahil edildi. Hastalar müdahale yeri, yaş, cinsiyet, tümör cinsi,tümör lokalizasyonu, tümör alt tipi, tümör çapı, tümörün vertikal derinliği, diferansiyasyon, atipik mitoz sayısı , inflamasyon cevabı, subkutan invazyon varlığı, kas invazyonu varlığı, en yakın lateral cerrahi sınır, en yakın taban cerrahi sınır, tedavi metodu, lenf nodu tutulmu, nüks , nüks zamanı, metastaz ,metastaz zamanı, ikincil operasyon , ikinci operasyon şekli ve takip süresi açısından gruplandırıldı. Tümör yeri; skalp, alın, göz çevresi, kulak çevresi , burun, yanak , çene ve boyun olarak gruplandırıldı. Müdahale yeri; ameliyathane ve poliklinik olarak ikiye ayrıldı. BHK için nodüler, mikronodüler, yüzeysel yayılan, invazif, morfeaform ve bazoskuamoz alt tipleri değerlendirildi. YEHK 'nın alttipleri değerlendirilmedi. Tümör diferansiyasyonu için iyi, kötü ve andiferansiye olarak üç gruba ayrıldı. Tümörü infiltrate eden lenfositlerin oranına göre nüks ve metastaz oranlarının değişip değişmediğini öğrenmek amacıyla 1. Zayıf inflamatuvar cevap; sadece tümör 1/3 tabanında lenfosit infiltrasyonu varlığı, 2. Orta derecede inflamatuvar cevap; tümörün 2/3 ünü kaplayan lenfosit infiltrasyonu varlığı , 3. Belirgin inflamatuvar cevap; tümörün tamamını kaplayan lenfosit infiltrasyonu varlığı şeklinde lenfosit infiltrasyonuna göre tümörler 3 gruba ayrıldı . Tedavi metodu; eksizyon-primer suturasyon, eksizyon-fleple onarım ve eksizyon-greftle onarım

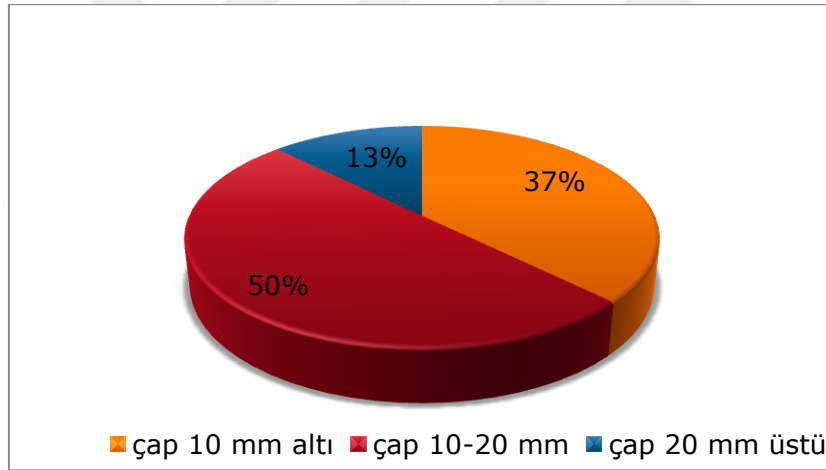
olarak üç gruba ayrıldı, ikinci operasyon şekli ise; reeksiyon, boyun diseksiyonu ve her ikisi de yapılanlar şeklinde gruplandırıldı.

Veriler spss programı ile kaydedilip yorumlandı. İstatiksel olarak çalışmada tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma ve yüzde değerler hesaplandı. Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

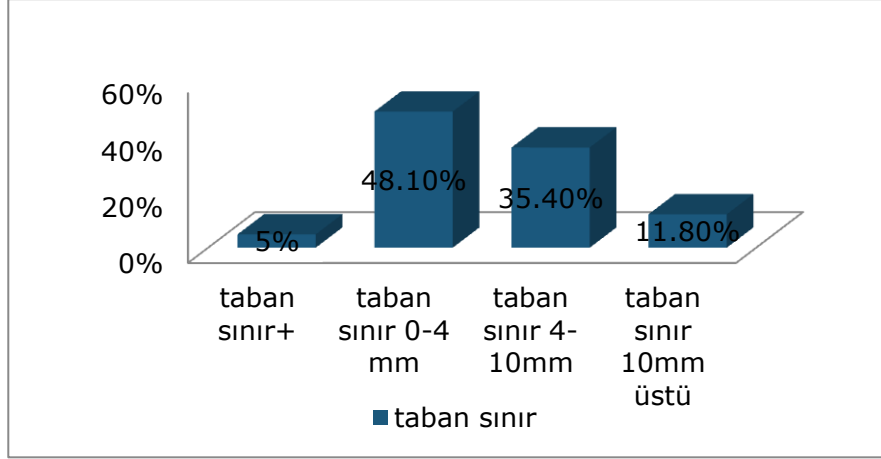
Hastaların yaşı 29 ile 116 arasındaydı. Ortalama hasta yaşı ise 71,9 idi. Hastaların 178 (%59)' i erkek, 119 (%40,1)'i kadın toplamda 297 hasta mevcuttu. Erkeklerin yaş ortalaması 72,21, kadınların yaş ortalaması ie 71,04 idi. 40 yaş altı hasta sayısı 5 (%1,7), 40-60 yaş arası hasta sayısı 43 (%14,5), 60 yaş üstü hasta sayısı 249 (%83,8) idi.

Tümör çapı en az 0,2 cm en fazla 12 cm idi. Ortalama tümör çapı ise 1,52 cm idi. Tümör çapı 1 cm altı olan hasta sayısı 111 (%37,4), 1-2 cm olan hasta sayısı 149 (%50,2), 2 cm' den büyük tümör çapı olan hasta sayısı ise 37 (%12,5) idi.



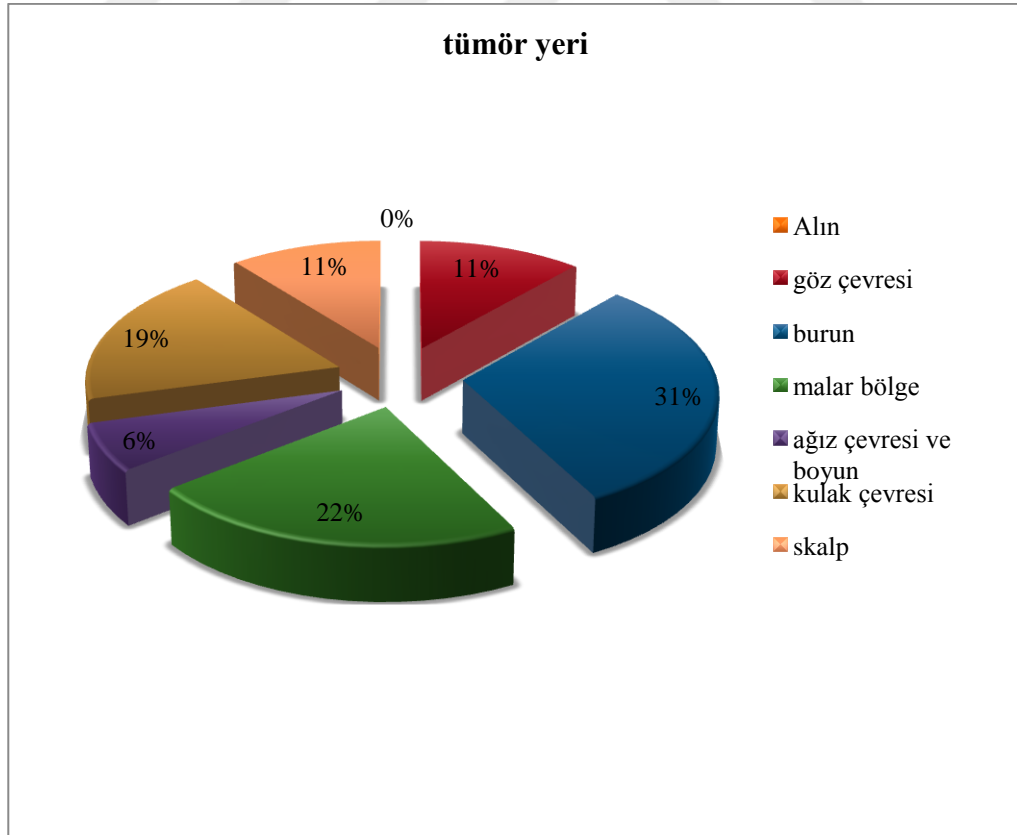
**Grafik 1.** Nonmelanotik malign deri tümör çap oranları

En yakın lateral sınır ortalaması BHK için 4,9 mm, YEHK için 2,8 mm olarak bulundu. Lateral sınır 27 hastada (%9,1) pozitif, 88 hastada (%29,6) 0-4 mm arasında, 128 hastada (%43,1) 4-10 mm arasında, 54 hastada (%18,2) 10mm den fazla idi. Taban sınır ortalaması ise 0,39 cm idi. Taban cerrahi sınırın 14 hastada (%4,7) pozitif, 143 hastada (%48,1) 0-4 mm arasında, 105 hastada (%35,4) 4-10 mm arasında, 35 hastada (%11,8) 10mm üzerinde olduğu görüldü.



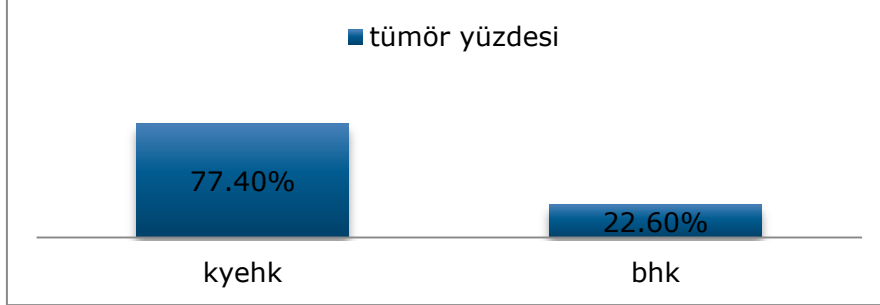
**Grafik 2.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin taban cerrahi sınır oranları

Tümör yerleşim yeri açısından en sık burun bölgesi (%26.3), daha sonra azalan sıklıkla malar bölge (%18,9), kulak çevresi (%15.8), alın bölgesi (%14.8), göz çevresi (%9,8), ağız çevresi ve boyun (%5,4)' dir. Sadece YEHK hastaları değerlendirildiğinde tümör yerleşiminin en sık burun, ikinci en sık periorbital bölgede yerleştiği görüldü. Sadece BHK hastaları değerlendirildiğinde ise tümör yerleşiminin en sık burun ikinci en sık olarak malar bölgede olduğu görüldü.



**Grafik 3.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin baş-boyun bölgesi yerleşimleri

Tümör cinsi açısından 230 adet (%77,4) BHK, 67 adet (%22,6) YEHK mevcuttu. BHK alt tip açısından en sık 119 adet (%51,7) nodüler varyant daha sonra sırasıyla 75 adet (%32,6) infiltran varyant, 14 adet (%6,1) yüzeysel yayılan varyant, 12 adet (%5,2) bazoskuamoz varyant, 10 adet (%4,3) mikronodüler varyant mevcut idi.



**Grafik 4.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinin tümör cinsi oranları

Atipik mitoz sayısı en az 1 ve en fazla 72 idi. Ortalama atipik mitoz sayısı 16 idi. İnflamasyon cevabı açısından 103 hastada (%34,7) minimal cevap, 94 hastada (%31,6) orta düzeyde cevap, 100 hastada (%33,7) belirgin cevap görülmüştür.

Çalışmamızda YEHK tanılı hastaların diferansiyasyon derecesini histopatolojik olarak iyi ve orta derecede diferansiyasyonu olanları iyi diferansiye grubuna dahil ettik, kötü ve andiferansiye tümörleri ayrı değerlendirdik. BHK tanılı tümörleri iyi ve kötü diferansiye olarak iki kategoride değerlendirdik.

Nörovasküler invazyon açısından hastaların 264' ünde (%88,9) nörovasküler invazyon mevcut değildi. Hastaların 33' ünde (%11,1) nörovasküler invazyon tespit edilmiştir.

Subkutan invazyon açısından hastaların 70' inde (%23,6) mevcut değildir. Hastaların 227' sinde (76,4%) subkutan invazyon tespit edilmiştir.

Kas invazyonu açısından hastaların 213' ünde (%71,7) mevcut değildir. Hastaların 84' ünde (%28,3) kas invazyonu tespit edilmiştir.

Tümör vertikal derinliği açısından 2mm' den daha az derinliğe sahip hasta sayısı 25 (%8,4), 2-6 mm arası derinliğe sahip hasta sayısı 225 (%75,8) ve 6 mm' den daha fazla derinliğe sahip hasta sayısı 47 (%15,8) idi.

Tedavi şekli açısından hastaların 112' si (%37,7) eksizyon ve primer suturasyon, hastaların 148' i (%49,8) eksizyon ve fleple onarım, hastaların 37' si (%12,5) eksizyon ve greftle onarım ile tedavi edilmiştir.

Lenf nodu tutulumu açısından ilk başvuru anında sadece 5 hastada lenf nodu tutulumu mevcuttu.

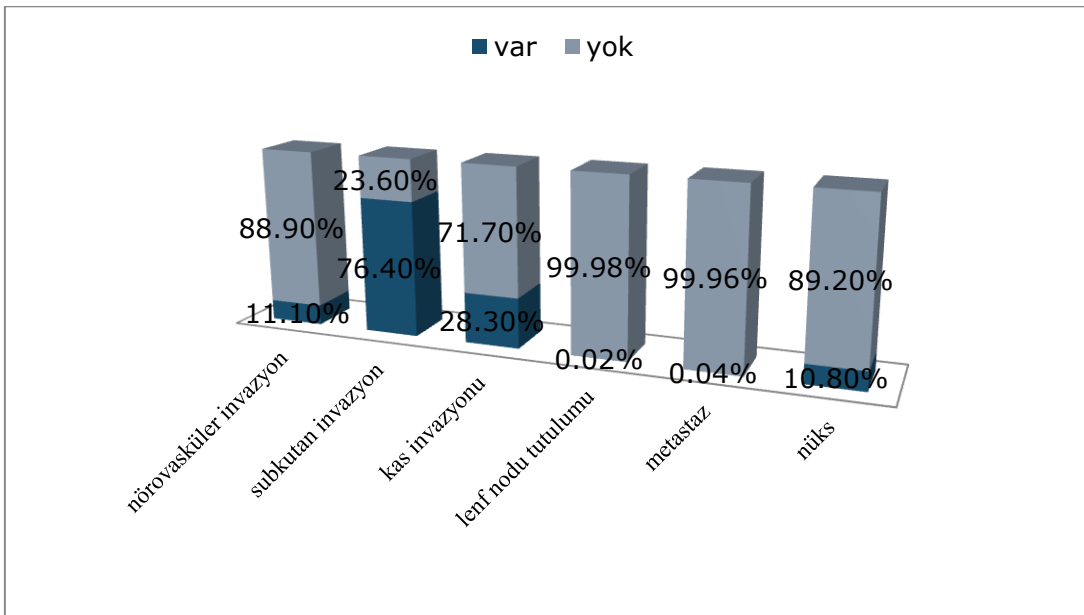
Metastaz açısından 11 hastada metastaz mevcuttu, bunların hepsi de YEHK hastaları idi.

Nüks açısından 265 hastada (%89,2) nüks görülmedi, 32 hastada (%10,8) nüks izlendi. BHK' da nüks oranı % 8,6, YEHK' da nüks oranı % 17,9 olarak bulundu.

Hastaların 127' si (%42,8) 2 yıldan az takipli, 135' i (%45,5) 2-5 yıl arası, 35' i (%11,7) ise 5 yıldan fazla takipli idi.

Ortalama takip süresi nüks olmayanlarda 2,86 yıl, nüks olanlarda 3,84 yıl olarak bulundu.

Ortalama takip süresi metastaz olmayanlarda 2,95 yıl, metastaz olanlarda 3,45 yıl olarak bulundu.

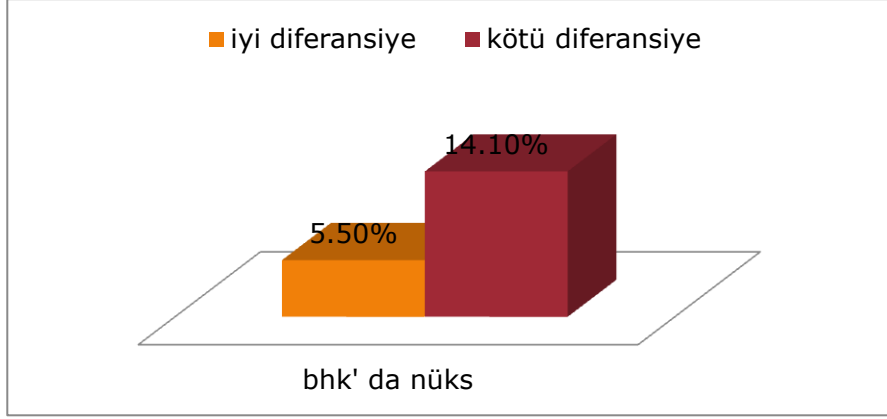


**Grafik 5.** Nonmelanotik malign deri tümörlerinde nörovasküler invazyon, subkutan invazyon, kas invazyonu, lenf nodu tutulumu, nüks ve metastaz oranları

BHK tanıli hastaların nüks açısından değerlendirilmesinde;

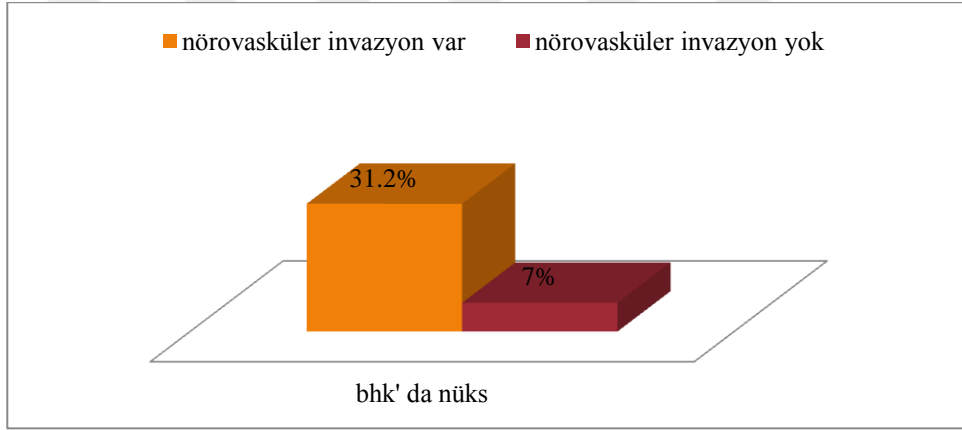
BHK' da Tümör cinsi ve nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p: 0,01). nüks en fazla infiltran tipte ikinci olarak ise nodüler tipte mevcuttu. BHK ' da nüks en fazla burun bölgesinde yerleşen tümörlerde görüldü.

BHK' da diferansiyasyon ve nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p: 0,02) . Kötü diferansiye hastalarda (%14,1) iyi difeansiye hastalara (%5,5) göre daha fazla nüks oranının olduğu görüldü.



**Grafik 6.** BHK'da diferansiyasyona ilişkin nüks oranları

BHK' da nörovasküler invazyon ile nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p:0,0001$ ). Nörovasküler invazyon olan hastalarda nüks %31,2 iken nörovasküler invazyon olmayan hastalarda nüks %7,0 idi.



**Grafik 7.** BHK'da nörovasküler invazyona ilişkin nüks oranları

BHK' da takip süresi ile nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p:0,018$ ). Takip süresi 2 yıldan fazla hastalarda nüks %16 takip süresi 2 yıldan az olan hastalarda nüks %3,8 idi. Takip süresi 5 yıldan fazla hastalarda nüks %23,8 iken takip süresi 5 yıldan az olan hastalarda nüks % 7,2 idi.

BHK'da yaş, cinsiyet, tümör tarafı, operasyon yeri, inflamasyon cevabı, subkutan invazyon, kas invazyonu, tedavi şekli, tümör çapı, tümör vertikal derinliği, en yakın yan ve taban cerrahi sınır. müdahale yeri, atipik mitoz sayısı, ikinci operasyon varlığı ve türü ile istatistiksel olarak nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

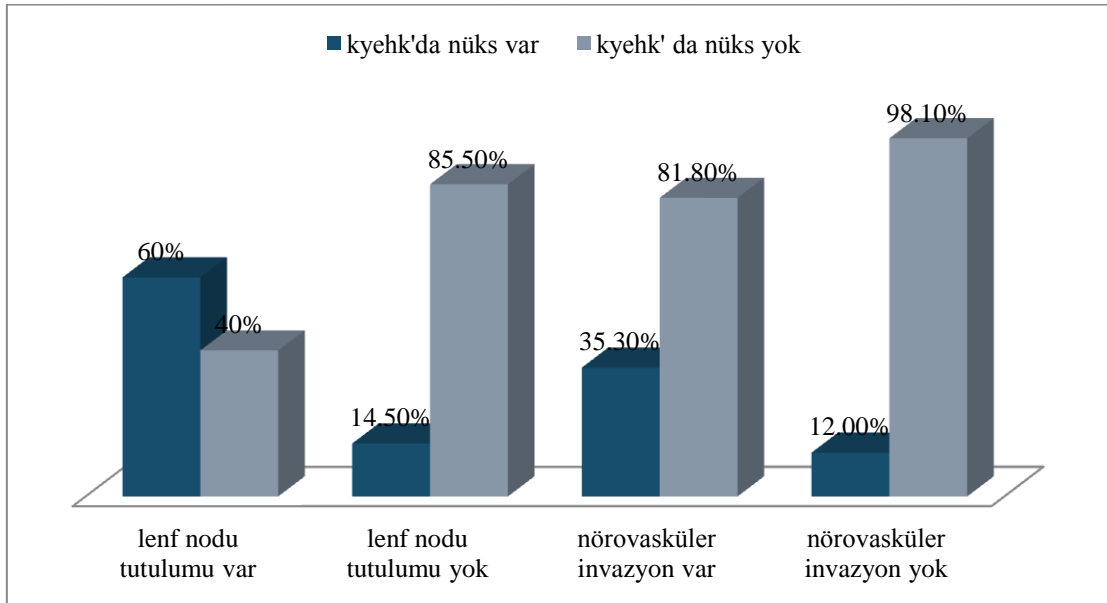
YEHK tanılı hastalar nüks açısından değerlendirildiğinde;

YEHK ' da en sık nüks burun bölgesinde görüldü.

YEHK 'da nörovasküler invazyon ile nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,03). Nörovasküler invazyon olan hastalarda nüks %35,3 iken nörovasküler invazyon olmayan hastalarda nüks %12,0 idi.

YEHK 'da ilk başvuru anında lenf nodu tutulumu ile nüks arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,011). İlk başvuru anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda nüks %60,0 iken ilk başvuru anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda nüks %14,5 idi.

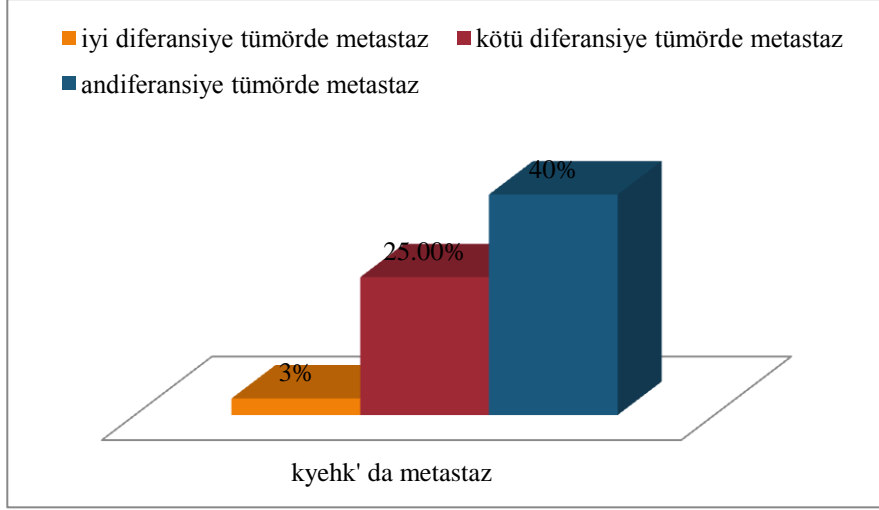
YEHK 'da yaş, cinsiyet, müdahale yeri, tümör tarafı, tümör çapı, tümör vertikal derinliği, diferansiyasyon, atipik mitoz sayısı, inflamasyon cevabı, subkutan invazyon varlığı, kas invazyonu varlığı, en yakın lateral ve taban cerrahi sınır, tedavi metodu, ikincil operasyon varlığı ve türü ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.



**Grafik 8.** KYEHC'da nörovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumuna ilişkin nüks oranları

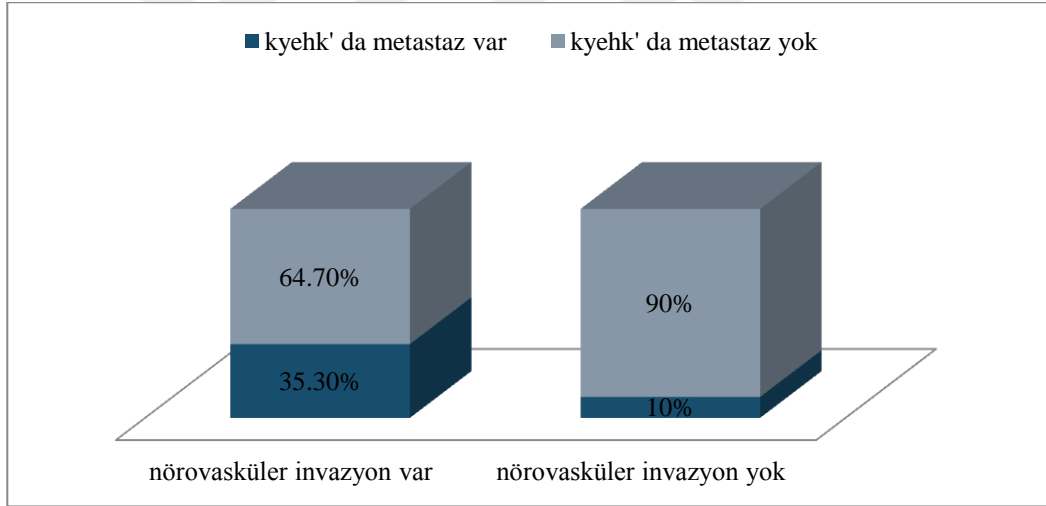
YEHK tanılı hastaların metastaz açısından değerlendirilmesinde;

YEHK hastalarında diferansiyasyon ve metastaz arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p: 0,008) . Kötü diferansiye hastalarda (%25,0) ve andiferansiye (%40,0) hastalarda iyi diferansiye hastalara (%3,0) göre daha fazla metastaz oranının olduğu görüldü. En sık metastaz yine burun bölgesinde olan tümörlerde görüldü.



**Grafik 9.** YEHC'da diferansiyasyona ilişkin metastaz oranları

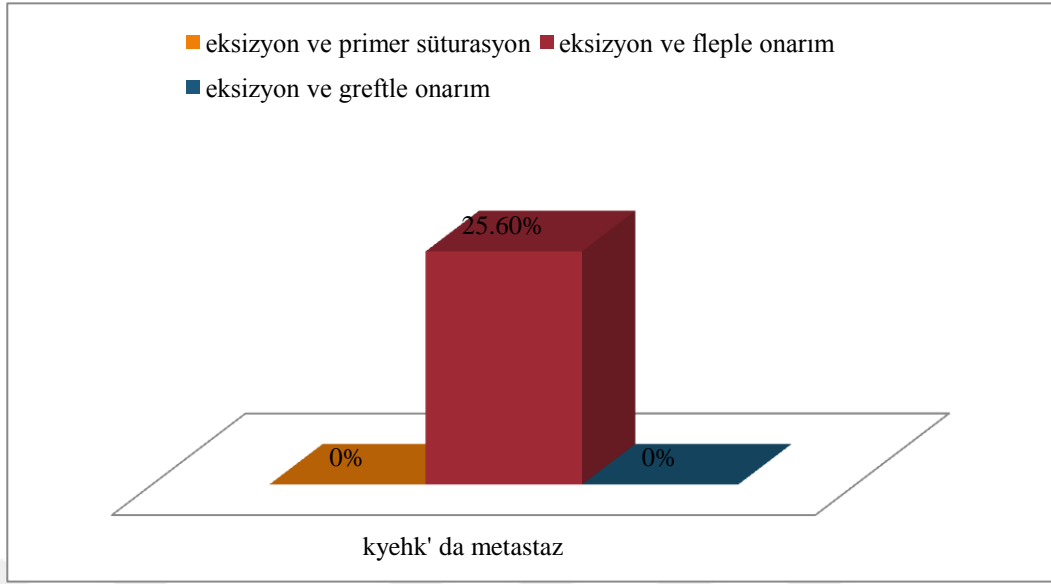
YEHC hastalarında nörovasküler invazyon ile metastaz arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p:0,015$ ). Nörovasküler invazyon olan hastalarda metastaz %35,3 iken nörovasküler invazyon olmayan hastalarda metastaz %10,0 idi.



**Grafik 10.** YEHC'da nörovasküler invazyona ilişkin metastaz oranları

YEHC hastalarında tedavi şekli ile metastaz arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p:0,02$ ). Eksizyon ve primer suturlerle tedavi edilen hastalarda metastaz oranı %0, eksizyon ve fleple tedavi edilen hastalarda metastaz oranı %25,6, eksizyon ve greftle tedavi edilen hastalarda metastaz oranı %0 olarak bulundu.

Çalışmamızda YEHC tanılı hastalarda kas invazyonu olanlarda (%8,3) metastaz oranlarını olmayanlara (%1,9) göre önemli derecede yüksek olduğunu bulundu ( $p0,008$ ).



**Grafik 11.** YEHK'da rekonstrüksiyon şekline ilişkin metastaz oranları

YEHK 'da yaş, cinsiyet, müdahale yeri, tümör çapı, tümör vertikal derinliği, atipik mitoz sayısı, inflamasyon cevabı, subkutan invazyon valığı, en yakın lateral ve taban cerrahi sınır, ikincil operasyon varlığı ve türü ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

## 5.TARTIŞMA

Nonmelanotik deri tümörleri hızla insidansı yükselen, görülme yaşı gittikçe düşen, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Baş ve boyun bölgesinin nonmelanotik deri kanserleri genellikle bazal hücreli karsinoma (BHK) ve kutanöz yassı epitel hücreli karsinoma (YEHK) yı kapsar. Nonmelanotik deri kanserlerinin yaklaşık olarak % 80 ini BHK ve % 20 sini YEHK oluşturur (2, 3, 4).

Çalışmamızdaki bulgular bu verilerle uyumluydu. Hastalarımızın yaklaşık 1/5'ini YEHK oluşturmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar güneş gören alanlarda bu kanserlere yatkınlık olduğunu göstermiştir. Açık tenli insanlarda ve özellikle çiftçiler, belediye ve inşaat işçileri gibi açık havada çalışan mesleki popülasyonlarda nonmelanotik deri kanserinin daha yüksek insidansa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da erkeklerde neden daha fazla nonmelanotik deri kanserine yakalanma ihtimali olduğunu açıklar. Erkeklerde nonmelanotik deri tümörü görülme yaşı ortalama 59-65, bayanlarda ise 60-66 olduğu söylenmektedir. Son yapılan çalışmalarda hastaneye başvuran nonmelanotik deri tümörü olan hastaların yaş ortalamasının 69-70 olduğu bildirilmektedir (4).

Hayat boyu erkeklerde (%43,5) kadınlardan (%38,5) daha yüksek nonmelanotik deri kanseri geliştirme ihtimali olduğu bildirilmektedir. Nonmelanotik deri tümörlerinin özellikle 60 yaştan sonra pik yaptığını söylenmektedir (2, 4).

Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması erkeklerde 72,2, kadınlarda 71,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda erkeklerin oranının daha fazla olduğu görülmektedir ve sonuçlar 60 yaştan sonra bu tümörlerin pik yaptığını desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda BHK alttipleri %20-50 oranında nodüler tip, %10-20 oranında süperfisyel tip, %10-15 oranında mikronodüler tip, %7-10 oranında infiltran tip, %1-2 oranında morfeaform tipin, %1-5 oranında da bazoskuamoz tipin görüldüğü söylenmektedir. Ayrıca %20-40 oranında miks tip olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca yapılan geniş retrospektif bir çalışmada BHK alt tiplerinin oranı %21 nodüler, %17,4 süperfisyel tip, %14,5 mikronodüler tip, %7,4 infiltratif tip, %1,1 morfeaform tip olarak bulunmuştur (11, 63, 64, 65, 66, 67, 101).

Çalışmamızda BHK alt tiplerini belirlerken patolojik olarak en baskın tipi seçtik. Çalışmamızda en sık nodüler varyant daha sonra literatürden farklı olarak infiltran varyant görülmektedir. İnfiltran alttipin daha fazla görülmesinin nedeni olarak ise hastanemizin 3. Basamak hastane olması nedeniyle çevre hastanelerden genellikle daha kompleks ve ileri evre tümörlerin bize yönlendirilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan metanalitik çalışmalarda YEHK ' da iyi diferansiye tümörlerin nüks ve metastaz açısından kötü diferansiye tümörlere göre önemli derecede daha az riske sahip olduğu gösterilmiştir (80). Bu nedenle çalışmamızda YEHK ' un alttiplerini değerlendirmedik ve sadece diferansiyasyonu değerlendirmeyi yeterli gördük.

Yapılan geniş çaplı araştırmalarda primer basal hücreli karsinom' un nüks oranları yaklaşık %3-4 olarak söylenmiş, bazı çalışmalarda da tümörün yerine ve risk faktörlerine göre bu oranın %0,5-38 arasında değiştiği bildirilmiştir. BHK metastaz oranlarında aşırı derecede düşük olduğu (%0,0028-0,55) olduğu söylenmektedir. (59, 60, 61, 102).

YEHK için nüks oranları yapılan prospektif bir çalışmada %3-5 oranında olduğu gösterilmiş. Çok merkezli çalışmalarda ise iyi diferansiye tümörlerde nüksün %13,6, kötü diferansiye tümörlerde ise nüksün %28,6 olduğu bildirilmiştir. YEHK için metastaz oranları %3,7-5,4 olarak bildirilmiştir ve metastazın %80 i bölgesel lenf nodlarına olduğu söylenmektedir. Yapılan 130 hastalık bir metaanaliz çalışmasında perineal invazyon olmayan 2 cm den büyük YEHK ' u olan hastaların %12,3 ünde pozitif sentinel lenf nodu tespit edilmiştir (89). Yapılan yayınlarda T1 tümörlerde hiç, T2 tümörlerde %11 oranında,

T4 tümörlerde %60 oranında pozitif sentinel lenf nodu saptandığı gösterilmektedir (1, 78, 80).

Yıllardır nonmelanotik malign deri tümörlerinin yerleşim yerinin nüks ve metastaz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Genel olarak bu tümörler baş ve boyun bölgesinde ekstremitelere göre daha fazla nüks ve metastaz oranlarına sahiptir. yapılan geniş çaplı retrospektif bir çalışmada hem BHK hemde YEHK için maske alanı olarak tanımlanan yüz orta hattı, burun, dudaklar, periorbital, şakak, çene ve kulak çevresi nüks ve metastaz açısından yüksek riskli bölgeler olarak tanımlanmış ve bu bölgelerde çapı 6mm üzerinde olan, orta derecede riskli bölgeler olarak tanımlanan yanak, alın, boyun, ve skalp' de çapı 10mm üzerinde olan, düşük riskli bölgeler olarak tanımlanan gövde ve ekstremitelerde çapı 20 mm üzerinde olan tümörlerde metastaz ve nüksün daha sık olduğu belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada kulakta %42.9, burun çevresi ve nazolabial olukta %20,2 oranları ile bu bölgeler en sık nüksün görüldüğü yerler olarak gösterilmektedir. Bu çalışmada tümörün büyüklüğü hesaba katıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Başka bir çalışma da buna zıt olarak lezyon büyüklüğü arttıkça BHK 'un nüks oranlarının arttığı bildirilmiştir. Lezyon 6 ile 10 mm arasında ise nüks oranı % 8,8, lezyon 30 mm' den büyükse nüks oranı %23,1 olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada BHK'da tümör çapı 20 mm' den büyük tümörlerde nüksün daha fazla olduğu gösterilmiş bunun nedeninin ise büyük oranda subklinik periferik yayılım olabileceği söylenmektedir. (11, 66, 68, 80).

YEHK ile ilgili yapılan bir çalışmada çapı 1,5 cm üzerinde olan tümörlerde metastaz ve lokal invazyon oranlarının daha yüksek olduğu söylenmektedir. TNM evreleme sisteminde, metastaz ve nüks açısından T1'de tümör çapı 20 mm'nin altında ve ek olarak en fazla iki risk faktörü varlığı düşük riskli tümör, T2' de tümör çapı 20 mm üzerinde ve ya herhangi bir tümör çapı ve ek olarak 2' den fazla risk faktörü varlığında ise yüksek riskli tümör olarak belirtilmiştir (72, 78, 80).

Çalışmamızda tümör yerleşim yerlerinin çoğunlukla tarif edilen maske alanında olması, ve en çok nüks ve metastazın da bu maske alanı içerisindeki burun bölgesinde olması ,tümör çapı ortalamasının yüksek olması ve tümörlerin çoğunun boyutlarının 10-20 ve 20 mm den fazla olması hastalarımızın çoğunun yüksek risk faktörü taşıdığını göstermektedir. Ayrıca hastanemizin 3. Basamak hastane olması nedeniyle genellikle kompleks ve ileri evre vakaların bize gönderilmesinin daha yüksek nüks ve metastaz oranlarıyla sonuçlandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BHK' nın ve YEHK ' un nüks oranlarının ayrıca YEHK ' un metastaz oranlarının ortalamadan daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda nüks ve

metastaz oranlarının yüksek olmasının nedeninin çoğunluğu çiftçi ve açık havada çalışan işçilerden oluşan, güneşten korunma konusunda yeterli bilgileri olmayan ve güneş koruyucu ürünlerin maddi açıdan külfetli ve lüks olduğunu düşünen zaten hali hazırda cildinde fazlaca güneş hasarı olan hastalarımızın sosyokültürel düzeyinin genellikle düşük olması ve özellikle BHK' da hastalığın lokal invazif olması ve tümörün yavaş büyümesi nedeniyle hastalarda iyi huylu bir kitle imajı oluşturması ve hastaların tümör çapı genellikle dikkat çekici bir büyüklüğe (1-2 cm ve daha fazla) ulaştıktan sonra hastaneye daha yüksek risk faktörüne sahip bir şekilde başvurmaları olduğunu, ayrıca yüzde özellikle de burunda yerleşen tümörlerin gerek bulunduğu lokalizasyon ve anatomik yapısı nedeniyle gerek geniş eksizyona müsait olmaması gerekse rekonstruksiyon aşamasındaki zorluklar nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan son çalışmalar baş boyun YEHK ' larında tümör çapı 20 mm den küçük olsa bile vertikal tümör derinliği özellikle 4 mm den daha fazla olduğunda önemli derecede artmış nüks ve metastaz riski olduğunu söylemektedir. Bunun nedeninin ise deriden deri altı tabakalara gittikçe daha büyük damarlara ulaşma ihtimalinin artması olduğu söylenmektedir. Son klavuzlarda tümör derinliğindeki artışın özellikle YEHK da lokal nüksün artmış sebebi ile alakalı bulunmuştur. Yapılan prospektif bir çalışmada tümör derinliği <2 mm ise % 0 metastaz ihtimali, >2 mm ise % 4 metastaz ihtimali, >6 mm ise %16 metastaz ihtimali olduğu söylenmektedir (72, 80, 88).

BHK' da ise invazyon derinliğinin bir çalışmada agresif davranışlı tümörlerle alakalı olduğu söylenmiş olsada son klavuzlarda böyle bir bilgi bulunmamaktadır (62, 99).

Çalışmamızda tümörlerin çoğunluğunun 2-6 mm ve 6 mm' den daha fazla derinliğe sahip olması nüks ve metastaz oranlarını açıklayabilir. Ama çalışmamızda tümör çapı ve derinliğinin prognostik bir faktör olduğunu istatistiksel olarak gösterememizin nedeninin gerek hasta sayısının azlığı, gerekse hastalarımızın hastaneye geç başvurmaları, kontrole gelmemeleri, çok çabuk doktor değiştirme eğilimleri ayrıca anamnezlerin ve hastane kayıtlarının yetersiz oluşu ve hastaların anamnez vermedeki yetersizlikleri nedeniyle tümörün ilk başlangıç anından hastaneye başvurma süresi arasındaki süreyi bilmememiz olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü bu sürenin bilinmesi bize tümörün ne kadar agresif olduğu ve ne kadar sürede daha derine ilerlediği ve büyüdüğü hakkında bilgi verebilirdi diye düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda diferansiyasyon derecesinin tümör rekürrensi ve metastazın da önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çok çalışmada kötü ve andiferansiye diferansiyasyon derecelerinin tümör nüksü ve metastazını önemli derecede artırdığı

söylenmektedir ayrıca yapılan bir çalışmada kötü ve andiferansiye tümörlerin metastaz oranları iyi diferansiye tümörlere göre 3-4 kat daha fazla olduğu söylenmektedir. Ayrıca yapılan geniş çaplı bir başka çalışmada iyi diferansiye tümörlerde nüks ve metastaz oranları sırasıyla %13,6, %9,2 iken, kötü diferansiye tümörlerde bu oranlar sırasıyla %28,6, %32,8 olduğu belirtilmektedir. Son klavuzlarda patolojik diferansiyasyon derecesi yüksek risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (1, 70, 71, 80,103).

Çalışmamızda BHK tanıli hastalar değerlendirildiğinde nüks oranları kötü diferansiyede tümörlerde daha fazla bulunmuştur. Ayrıca YEHK tanıli hastalarda kötü diferansiyasyon derecelerinde daha fazla metastaz saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda diferansiyasyon derecesinin düşüklüğünün nüks ve metastaz olasılığını atıran önemli bir faktör olduğu görülmektedir.

İmmunsupresyon ise prognozu etkileyen önemli bir faktördür. YEHK immunsuprese hastalarda daha yüksek nüks ve metastaz ihtimaline sahip olduğu söylenmektedir. Hastanın immunsupresyona maruz kalma süresi ve yoğunluğu önemli rol oynar. Ayrıca daha önce başka bir nedenle radyoterapi almış bölgeden gelişen YEHK 'ların kötü prognostik faktöre sahip olduğu söylenmekte ve 40 yaştan genç ve ya yaşlı olmanın ise tümör agresifliğiyle ilişkili olmayan bir faktör olduğu söylenmektedir. (72, 79, 80).

Ayrıca çeşitli inflamatuvar hücrelerin sıklıkla tümör içerisinde bulunduğu bilinmektedir. İmmun hücreler malign hücreleri reaktif oksijen ve nitrojen grupları, prostoglandinler , büyüme faktörleri , kemokinler ve sitokinler üreterek etkiler. İnflamasyon tümör gelişiminin ilk ortaya çıkışından metastaza kadar her aşamasında etkili olmaktadır. Gelişen tümörlerde antitümörojenik ve protümörojenik inflamatuvar mekanizmalar bir aradadır. Fakat tümör rededilmezse protümörojenik etkiler baskın hale gelir. İmmun gözetimin tümörü infitre eden tümör antijenlerini tanıyan lenfositler tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Antitümör immünitesi için bir kanıt tümör antijenlerini tanıyan T hücrelerinin, antikorların varlığı ve aktive olmuş sitotoksik hücrelerin artmış infiltrasyonu ile spontan tümör regresyonunu kolaylaştırmasıdır. Başka bir destekleyici durum ise B ve T lenfositlerin tümör spesifik antijenler tarafından aktive edilmesidir. Özellikle t lenfositlerinin bu aşamada daha etkili olduğu söylenmektedir. Fakat bu durum her zaman tümör regresyonundan sorumlu değildir . Diğer bir ek kanıt ise immün suprese hastalarda solid tümörlerin ve lenfomaların artmış olmasıdır. Bu özellikten dolayı günümüzde kolorektal kanserlerde inflamatuvar cevap prognostik bir faktör olarak kullanılmaktadır. (104, 105, 106, 107).

Çalışmamızda hastalarımızdan hiç birinde bilinen immun supresyon bulunmamaktaydı. Bizde çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak tümöre karşı verilen immun cevabı ,tümörü saran inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre, nüks ve metastaz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik. Fakat istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ancak ileride yapılacak daha geniş çaplı çalışmalarda tümörü saran inflamatuvar hücrelerin tip tayini yapılabilirse belki bu hücrelerin oranlarına göre prognostik bir tayin yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Hem BHK hem de YEHK' da nörovasküler invazyon rekürrensi artıran ayrıca YEHK ' da metastazı artıran önemli bir risk faktörü olduğu söylenmektedir. Nörovasküler invazyon YEHK' da BHK' a göre daha fazla görüldüğü ve daha büyük tümörlerle, düşük diferansiyasyon derecesiyle ve nüksle ilişkili olduğu söylenmektedir. Yapılan bir çalışmada BHK' da özellikle infiltran ve morfeofrom alt tiplerde nörovasküler invazyonun daha sık görüldüğü söylenmektedir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada BHK' da nörovasküler invazyonun sıklıkla nüks BHK ile ilgili olduğu söylenmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada baş boyun bölgesinde 315 adet YEHK tanılı hastada nörovasküler invazyonun tek başına sağ kalım süresini azalttığı gösterilmiş. Yapılan diğer bir çalışmada 967 YEHK tanılı hastalarda nörovasküler invazyon olanlarda olmayanlara göre lenf nodu metastazının (%35-%15) ve uzak metastazın (%15-%3) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada perinöral invazyon görülme sıklığı yaklaşık olarak %2,4-14 olarak gösterilmiştir. 967 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada perinöral invazyon olan hastalarda lenf nodu ve uzak metastaz oranları sırasıyla %35, %15 iken, perinöral invazyon olmayan hastalarda ise lenf nodu ve uzak metastaz oranları sırasıyla %15, %3 olarak bulunmuştur. Son klavuzlarda nörovasküler invazyon hem BHK' da hem de YEHK' da kötü risk faktörü olarak gösterilmiştir (72, 77, 78, 80, 110).

Çalışmamızda BHK tanılı hastalar değerlendirildiğinde nüks oranlarının ve YEHK tanılı hastalar değerlendirildiğinde rekürrens ve metastaz oranlarının nörovasküler invazyon olan hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuçlar literatürle paralel olarak nörovasküler invazyon varlığının nüks ve metastaz oranlarını artıran önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Kas invazyonu ise ilerlemiş bir YEHK ' a işaret edebilir. Yapılan çalışmalarda tümör dokusunun kas dokusunun zengin damarlarına ve lenfatiklerine ulaşması metastazı kolaylaştırdığı, cilt altı yağ dokusundan fakir bölgelerde dudak ve kulak gibi metastaz ve nüks oranlarının yüksek olmasının bununla ilişkili olduğu söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda kas invazyonu yüksek nüks ve metstaz açısından yüksek rsk faktörü olarak

gösterilmektedir.2005 yılında yapılan bir çalışmada yüksek riskli YEHK yanı hastalarda kas kemik gibi subkutan dokuları tutan tümörlerde lenf nodu metastazının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Son klavuzlarda kas invazyonu tnm evrelemesine göre T3 evre tümöre işaret etmektedir (72, 74, 75, 80).

Çalışmamızda YEHK tanılı hastalarda değerlendirildiğinde kas invazyonu olan hastalarda metastaz oranlarının olmayanlara göre önemli derecede yüksek olması kas invazyonun ilerlemiş tümöre işaret edeceği ve yüksek risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Lenf nodu tutulumu nüks riskini ve mortaliteyi artırdığı ve ilk başvuru anında lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağ kalımın yaklaşık %30 olduğu söylenmektedir. yapılan 167 hastalık retrospektif çalışmada lenf nodu tutulumu olan YEHK tanılı hastalarda lokal-bölgesel nüks oranları %20-40 arasında olduğu belirtilmiştir. yapılan başka bir çalışmada nodal tutulumun büyüklüğü ve sayısı arttıkça sağ kalımın önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (72, 73, 75, 80).

Çalışmamızda YEHK ' da nüks ve metastaz oranlarının başvuru anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla olması ilk tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastaların daha fazla nüks ve metastaz oranlarına sahip olacağını desteklemektedir. Ayrıca lenf nodu tutulumunun erken dönemde tespit edilebilmesi hastalığa bağlı ölümlerin azaltılmasını sağlayacaktır.

Cerrahi sınırların durumu nüks ve metastaz ihtimalini etkileyen diğer bir faktördür. Prospektif bir çalışma da BHK için 2 cm'den küçük, iyi sınırlı, klinik olarak düşük riskli tümörler için 4mm' lik cerrahi sınırın tedavide %95 oranında başarı sağlayacağını söylemektedir. Güncel klavuzlarda BHK' da düşük riskli tümörler için en küçük cerrahi sınırın 4 mm, yüksek riskli tümörlerin ve büyük tümörlerin klinik olarak daha büyük ve belirlenemeyen mikroskobik tümör yayılımına sahip olma ihtimalleri olması nedeniyle bu tümörler için daha geniş cerrahi sınırlara ihtiyaç duyulduğu söylenmektedir . BHK için yapılan bir çalışmada reeksizyon materyallerinin yeniden patolojik incelemesinde % 50 oranında tümör tespit edilmiştir bunun nedeninin patolojik olarak yetersiz değerlendirme olabileceği söylenmektedir. BHK' nın yetersiz eksizyonunda normalde beklenen nüks oranı ortalama % 35 olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda nüks oranlarının% 86' ya kadar çıktığı belirtilmiştir. Yapılan geniş bir çalışmada ise BHK' da1 cm den küçük lezyonlarda 2mm cerrahi sınır ile % 94 oranında kür sağlandığı söylenmekte, 1-2 cm çapındaki tümörlerde 3-5 mm cerrahi sınır, 2 cm den büyük tümörlerde yüksek risk faktörleride varsa 10 mm' lik cerrahi sınır tavsiye edilmektedir (66, 67, 78, 99).

YEHK tanılı hastalar üzerinde mohs cerrahisi ile yapılan bir çalışmada 2 cm den küçük düşük riskli tümörler için 4mm cerrahi sınır ile % 95 kür elde edilmiş, 2 cm' den büyük yüksek risk faktörüne sahip tümörlerde aynı kür oranını elde etmek için cerrahi sınırın 6mm den fazla olması gerektiği, ancak daha güvenli bir cerrahi sınır elde etmek için yüksek riskli tümörlerde cerrahi sınırın 10 mm olması gerektiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda lokal rekürrensün yetersiz cerrahi sınır kontrolü nedeniyle arttığını buna bağlı olarak metastazın daha sık görüldüğünü söylemektedirler (78, 80, 82).

Çalışmamızda cerrahi sınırlar ile nüks ve metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu sonuç; çalışmamızda ki hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olabileceği gibi, opere edilmiş ve cerrahi sınırları BHK' da 4 mm, YEHK' da 10mm altında gelen hastaların çoğuna reeksizyon yapılmış olması olabilir.

Ayrıca çalışmamızda ameliyathane ve ya poliklinikte yapılan ameliyatlar arasında nüks ve metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki de bulunamamasının nedeni bilhassa şartlar dolayısıyla özellikle poliklinikte daha deneyimsiz doktorların çalışması ve genellikle çok büyük olmayan cilt tümörlerinin küçümsenip ve ya eğitim amacıyla tedavisinin daha kıdemsiz doktorlara yaptırılması cerrahi sınırların yakın gelmesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda değerlendirmek istediğimiz diğer bir kriter de atipik mitoz sayısı idi. malign melanom, bazal hücreli karsinomun morfeaform ve infiltran alt tipi gibi kötü diferansiye tümörlerde ve agresif seyirli tümörlerde atipik mitotik aktivitenin daha fazla olduğu ayrıca YEHK ' da özellikle iyi diferansiye tümörlerde atipik mitotik aktivitenin daha az olduğu söylenmektedir. (65, 108, 109).

Çalışmamızda atipik mitoz sayısı ile nüks ve metastaz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bunun nedeninin nonmelanotik tümörlerin genellikle daha yavaş ve agresif olmayan bir büyüme paternine sahip olaması olabilir.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada non melanositik deri tümörü tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %30-50 oranında 5 yıl içerisinde yeniden tümör geliştirme ihtimaline sahip oldukları söylenmektedir. Bu oran normal popülasyona göre neredeyse 10 kat fazladır. Özellikle yapılan çalışmalarda YEHK ' da nükslerin çoğunlukla ilk iki yıl içerisinde gerçekleştiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda önerilen ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir kontrol, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir kontrol şeklindedir ve lenf nodları için ultrasonografinin her kontrolde yapılması gerektiği söylenmektedir. Lokal ileri ve ya metastazı olan hastalarda da 3 ayda bir lenf nodu kontrolü için ultrasonografi ile lenf nodu kontrolü önerilmektedir(72, 78, 80).

Çalışmamızda gördük ki takip süresi fazla olan hastalarda nüks ve metastaz daha fazla oranda ortaya çıkmıştır. Bu da hastaların mutlaka uzun dönem düzenli olarak nüks ve metastaz açısından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Düzenli olarak hem kendileri hem doktorları tarafından cilt ve nodal muayene yapılmalıdır.

Hastaların rekonstrüksiyonu planlanırken postoperatif kanamaya yol açabilecek antikoagülan kullanımı, yara iyileşmesini bozacak ilaç, sigara kullanımı vb durumlar göz önüne alınması gerektiği söylenmektedir. Bununla ilgili yapılan geniş çaplı araştırmalarda sigaranın bir çok yönden yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir (7).

Aşamalı rekonstrüksiyon yapılacak durumlarda hastanın cerrahinin getireceği komplikasyonları anlayabilecek yetiye sahip olması gerektiği söylenmektedir. Yapılan bir çalışma sonucunda seri tümör eksizyonu sonrası rekonstrüksiyon yapılan hastaların, hastalığını daha iyi anladığı ve bir süre defekle yaşaması sonrası rekonstrüksiyon aşamalarına daha iyi adapte oldukları ve tedavinin kıymetini bildikleri söylenmektedir (7).

Hastalarımızın genellikle kırsaldan geliyor olması, hastalarımızın tümöre bıçak değerse tümör yayılır anlayışı hastalarımızın cerrahiye karşı fazlaca çekingen olmasına neden olmaktadır. Bu yüzden kliniğimizde tümör eksizyonu sonrası rekonstrüksiyonun olabildiğince tek aşamada ve hızlı bir şekilde yapılması tercih ediliyor. Şüphede kalındığı durumlarda çok büyük olmayan lezyonlarda genellikle eksizyonel biyopsi tercih ediliyor. Hastalarımızın rekonstrüksiyonu ise mümkünse primer onarımla mümkün değilse ve daha büyük defektlerde fleple onarımla gerçekleştiriliyor. İnce doku uyumu ve ya aşamalı rekonstrüksiyon gerektiren, ek sağlık problemleri olan ve uyumsuz bazı hastalarda greftle onarım gerçekleştirildi. Lenf nodu pozitif olanlara boyun diseksiyonu yapıldı. Çalışmamızda fleple onarım yapılan hastalarda metastaz oranları istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte biz bu hastalarda defektin daha büyük olması nedeniyle flep tercih edildiğini bundan yola çıkarak hastaların başvuru anında daha yüksek risk faktörüne ve daha ileri evre tümöre sahip olduğunu düşünmekteyiz.

## **6.SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sıklığı gün geçtikçe artarak bir halk sağlığı problemi haline gelen, özellikle baş ve boyun bölgesinin nonmelanotik malign deri tümörlerinin nüks ve metastaz oranlarını ve buna bağlı olarak mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla ilk başvuru anında prognostik faktörlerin iyi değerlendirilmesi gerektiğine inanmaktayız. Çalışmamızda tümör tipinin, dolaylı olarak tümör çapının, diferansiyasyonun, perinöral invazyon, kas

invazyonunun ve ilk başvuru anında lenf nodu tutulumunun, uzun süreli ve düzenli takibin prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu görülmektedir.

Klavuzlarda belirtilen ve önemli olabileceğini düşündüğümüz prognostik faktörlerle ilgili anlamlı bir ilişki bulamamamızın nedeni ağır çalışma şartlarının getirdiği problemler, anamnez ve hastane kayıtlarının yetersizliği, hastalarımızın sayısının ve sosyokültürel seviyesinin düşük oluşu, vakaları tek ve deneyimli bir hekimin yapmaması ve muhtemelen daha ileri çalışmalar gerektirmesi olabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak operasyon öncesi tümörün agresifliği hakkında yeterli bilgiyi elde edebilmek için mutlaka detaylı bir anamnez alınması gerektiğini, lezyonun yüksek riskli bölgelerde olup olmamasına ve büyüklüğüne dikkat edilmesi gerektiğini, detaylı bir fizik muayene ile lenf nodlarının kontrol edilmesi ve şüphelenildiğinde ultrason veya MR ile kontrol edilmesi ve hastanın yeterli düzeyde bilgilendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Eksizyon ve ya biyopsi aşamasında patoloji sonucunun detaylı bir şekilde raporlanması için patologlarla kooperasyonun iyi olması gerektiğini düşünüyoruz. Histopatolojik incelemede cerrahi sınırların, diferansiyasyonun ve nörovasküler invazyonun, her ne kadar bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki elde edemesek de son klavuzlarda önemi belirtilen tümör vertikal derinliğinin mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Eksizyon sonrası cerrahi sınırların yetersiz olduğu durumlarda reeksizyon yapılmasının ve hastaların düzenli bir şekilde uzun dönem takip edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

## **KAYNAKLAR**

- 1-**Dubas, L. E., & Ingraffea, A. Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics Of North America*. (2013). 21(1), 43-53.
- 2-**Zbar R1, Canady Jw. Moc-Pssm Cme Article: Nonmelanoma Facial Skin Malignancy. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2008;121(1 Suppl):1-9.
- 3-**Firnhaber Jm. Diagnosis And Treatment Of Basal Cell And Squamous Cell Carcinoma. *American Family Physician*. 2012;86(2).
- 4-**Kim Rh, Armstrong Aw. Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatologic Clinics*. 2012;30(1):125-39, İx.
- 5-**Berger E, Hunt R, Tzu J, Et Al. Squamous-Cell Carcinoma İn Situ İn A Patient With Oculocutaneous Albinism. *Dermatol Online J* 2011;17:22
- 6-**Sclafani Ap, Sclafani Ja, Sclafani Am. Successes, Revisions, And Postoperative Complications İn 446 Mohs Defect Repairs. *Facial Plast Surg* 2012;28:358y366
- 7-**Rogers-Vizena Cr, Lalonde Dh, Menick Fj, Bentz Ml. Surgical Treatment And Reconstruction Of Nonmelanoma Facial Skin Cancers. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2015;135(5):895e-908e.
- 8-** Yuan Y, Duff Ml, Sammons Dl, Wu S. Retrospective Chart Review Of Skin Cancer Presence İn The Wide Excisions. *World Journal Of Clinical Cases*. 2014;2(3):52-6.
- 9-** Van Houten Vm, Leemans Cr, Kummer Ja, Dijkstra J, Kuik Dj, Van Den Brekel Mw, Et Al. Molecular Diagnosis Of Surgical Margins And Local Recurrence İn Head And Neck Cancer Patients A Prospective Study. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(11):3614-20.
- 10-**Mydlarz WK, Weber RS, Kupferman ME. Cutaneous malignancy of the head and neck. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(3):593-613.
- 11-** Barton R, Mathes S. Malignant tumors of the skin. *Plastic surgery*. 2006;5:273-304.
- 12-** Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Archives of dermatology*. 2010;146(3):283-7.
- 13-**Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 14-**Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology*: Elsevier Health Sciences; 2012.
- 15-**Carlson BM. *Human embryology and developmental biology*: Elsevier Health Sciences; 2013.
- 16-**Snell RS. *Clinical anatomy by regions*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011

- 17-** Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1999;81(4):555–9.
- 18-** Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, et al. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 1):184–9.
- 19-** McCall CO, Chen SC. Squamous cell carcinoma of the legs in African Americans. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):524–9
- 20-** Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146(3):283–7.
- 21-** Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF, et al, Fred Hutchinson Cancer Research Center. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States. Bethesda (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1983.
- 22-** Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R and Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *MJA* 2006;184:6-10.
- 23-** Şendur N. Non-melanoma deri kanserlerinin epidemiyolojisi ve korunma. *T Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:80-4.
- 24-** T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı. Kanserele Savaş Politikası ve Kanserele Verileri (2000-2004). Ankara. 2006.
- 25-** Nghiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, et al. Ultraviolet a radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design. *J Invest Dermatol* 2001;117:1193–9.
- 26-** Prado R, Francis SO, Mason MN, et al. Nonmelanoma skin cancer chemoprevention. *Dermatol Surg* 2011;37:1566–78.
- 27-** Camp WL, Turnham JW, Athar M, et al. New agents for prevention of ultraviolet induced nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:6–13.
- 28-** Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136(8):1007–11.
- 29-** Shore RE. Overview of radiation induced skin cancer in humans. *Int J Radiat Biol* 57:809, 1990
- 30-** Strickland FM, Kripke ML. Immune response associated with nonmelanoma skin cancer. *Clinics in plastic surgery*. 1997;24(4):637-47.

- 31-**Alcalay J, Craig JN, Kripke ML. Alterations in Langerhans cells and Thy-1+ dendritic epidermal cells in murine epidermis during the evolution of ultraviolet radiation-induced skin cancers. *Cancer research*. 1989;49(16):4591-6.
- 32-**Nakamura T, Pinnell SR, Streilein JW. Antioxidants can reverse the deleterious effects of ultraviolet B (UVB) radiation on cutaneous immunity. *Journal of Investigative Dermatology*. 1995;4(104):600.
- 33-**Wang C-Y, Brodland DG, Su WD, editors. Skin cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*; 1995: Elsevier.
- 34-**Alver E, Demirci A, Özcimder M. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar ve Sağlığa Etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2012;3(1):45-52.
- 35-**Hall EJ. From chimney sweeps to astronauts: cancer risks in the work place: the 1998 Lauriston Taylor lecture. *Health physics*. 1998;75(4):357-66.
- 36-**Chignell C, Haseman J, Sik R, Tennant R, Trempus C. Photocarcinogenesis in the Tg.AC Mouse: Lomefloxacin and 8-Methoxypsoralen. *Photochemistry and photobiology*. 2003;77(1):77-80.
- 37-**McLaughlin JK. Formaldehyde and cancer: a critical review. *International archives of occupational and environmental health*. 1994;66(5):295-301.
- 38-** Kraemer KH, Lee M-M, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Archives of dermatology*. 1994;130(8):1018-21.
- 39-** Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine*. 1987;66(2):98-113.
- 40-** Shumrick KA, Coldiron B: Genetic syndromes associated with skin cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 26:117, 1993
- 41-** Derleme Ç. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]*. 2007;32(3):104-11.
- 42-** Campbell C, Quinn AG, Angus B, Rees JL. The relation between p53 mutation and p53 immunostaining in non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 1993; 129: 235-41.
- 43-**Goldsmith L, Koh HK, Bewerse B, Reilley B, Wyatt S, Bergfeld W, et al. Proceedings from the national conference to develop a national skin cancer agenda: American Academy of Dermatology and Centers for Disease Control and Prevention, April 8–10, 1995. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(5):822-3.
- 44-**Seckin D, Ozcan D. Güneşten Koruyucuların İnsanlardaki Etkisi ve Etkinliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology Special Topics*. 2010;3(2):43-9.
- 45-**Aydemir EH. Sunscreens/Güneşten koruyucular. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2009:S7-S.

- 46-** Papageorgiou PP, Koumariou AA, Chu AC. Pigmented Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1998;138:515–518.
- 47-** Segars K, Gopman JM, Elston JB, Harrington MA. Nevus Sebaceus of Jadassohn. *Eplasty.* 2015;15:ic38.
- 48-** Schwartz RA. Keratoacanthoma: A Clinico-Pathologic Enigma. *Dermatologic Surgery.* 2004;30(s2):326-33.
- 49-** Godbolt AM, Sullivan JJ, Weedon D. Keratoacanthoma with perineural invasion: a report of 40 cases. *Australasian journal of dermatology.* 2001;42(3):168-71.
- 50-** Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. *Lever's Histopathology of the Skin.* 1997;9:809-13.
- 51-** Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 895-904.
- 52-** Cockerel CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000(1);42:11-7.
- 53-** Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 1045-1049.
- 54-** Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e19–26.
- 55-** Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Baronaa C. Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(8):669–84.
- 56-** Abidullah M, Kiran G, Gaddikeri K, Raghoji S, Ravishankar TS. Leukoplakia - review of a potentially malignant disorder. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 2014;8(8):Ze01-4.
- 57-** Nuovo GJ, Ishag M. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. *The American journal of surgical pathology.* 2000;24(10):1400-6.
- 58-** Sasson M, Krain AD. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg.* 1996;22:339–42.
- 59-** Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Current dermatology reports.* 2014;3:40-5.
- 60-** Ibrahim O, Gastman B, Zhang A. Advances in diagnosis and treatment of nonmelanoma skin cancer. *Annals of plastic surgery.* 2014;73(5):615-9.
- 61-** Berking C, Hauschild A, Kolbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Deutsches Arzteblatt international.* 2014;111(22):389-95.

- 62-** Fecher LA, Sharfman WH. Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options - role of smoothed inhibitors. *Biologics : targets & therapy*. 2015;9:129-40.
- 63-** Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *The British journal of dermatology*. 2003;148(2):195-202.
- 64-** Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19 Suppl 2:S127-47.
- 65-** Gencoglan G, Ozdemir F. Nonmelanoma Skin Cancer of the Head and Neck. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2012;20(4):423-35.
- 66-** Netscher DT, Spira M. Basal Cell Carcinoma: An Overview of Tumor Biology and Treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(5):74e-94e.
- 67-** Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;23(6 Pt 1):1118-26.
- 68-** Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126(4):1222-31.
- 69-** de Gruijl F.R. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(14):2003-9.
- 70-** Rudolph R, Zelac DE. Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004:82e-94e.
- 71-** Parikh SA, Patel VA, Ratner D. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *F1000prime reports*. 2014;6:70.
- 72-** Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer*. 2015;51(14):1989-2007.
- 73-** Jank S, Robatscher P, Emshoff R, Strobl H, Gojer G, Norer B. The diagnostic value of ultrasonography to detect occult lymph node involvement at different levels in patients with squamous cell carcinoma in the maxillofacial region. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(1):39-42.
- 74-** Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors (UICC International Union Against Cancer). 7 ed. John Wiley & Sons; 2009.
- 75-** Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7 ed. New York, Dordrecht: Heidelberg, London, Springer; 2009.

- 76-**Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149:402–10.
- 77-** Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25 Suppl 5:1-51.
- 78-** 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;149:541–7.
- 79-** Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(8):713-20.
- 80-** Christopher K. Bichakjian, MD et al. " Squamous Cell Skin Cancer." NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2016
- 81-** Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241–8.
- 82-** Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, et al. Brief guidelines cutaneous squamous cell carcinoma. *JDDG* 2012;10(Suppl.6):51–8.
- 83-** Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(5):1188-96.
- 84-** Aoyagi S, Hata H, Homma E, Shimizu H. Technique for histological control of surgical margins in lip cancer. *The Journal of dermatology*. 2014;41(4):316-8.
- 85-** Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *Bmj*. 2013;347:f6153.
- 86-** Veness MJ. The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2008;52(3):278-86.
- 87-** Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg*. 2006;32(11):1309-21.
- 88-** Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *European journal of surgical oncology : the journal*

of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2007;33(3):364-9.

**89-** Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA dermatology*. 2014;150(1):19-24.

**90-** Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:633-6.

**91-** Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer* 2007;109:1053-9.

**92-** Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1974-8.

**93-** Testori A, Tosti G, Martinoli C, Spadola G, Cataldo F, Verrecchia F, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2010;23:651-61.

**94-** Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990;66:1692-6.

**95-** Cartei G, Cartei F, Interlandi G, et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol* 2000;23:181-4.

**96-** Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991;67:2030-2.

**97-** Benasso M, Merlano M, Sanquieti G, et al. Gemcitabine, cisplatin and radiation in advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2001;24:618-22.

**98-** Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatologic clinics*. 2009;27(4):529-33, viii.

**99-** Christopher K. Bichakjian, MD et al. " Basal Cell Skin Cancer." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2016*

**100-** Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005;294(6):681-90.

**101-** Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg*. 2006;32(4):542-51.

- 102-** Bartoš, V., et al. "Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions." *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica* 20.2 (2011): 67-75.
- 103-** Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(6):976-90.
- 104-** Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
- 105-** Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting." *Immunity* 21.2 (2004): 137-148.
- 106-** Buckowitz, A., et al. "Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases." *British journal of cancer* 92.9 (2005): 1746-1753.
- 107-** Swann, Jeremy B., and Mark J. Smyth. "Immune surveillance of tumors." *The Journal of clinical investigation* 117.5 (2007): 1137-1146.
- 108-** Koyuncuer A. Histopathological evaluation of non-melanoma skin cancer. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:159.
- 109-** Cobanoglu HB, Constantinides M, Ural A. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular mechanisms. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(4):437-43.
- 110-** Telfer NR, Colver GB, Morton CA, British Association of D. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2008;159(1):35-48.

