



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



AGRESİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA DERMATOSKOPİK İPUÇLARININ BELİRLENMESİ

Dr. Dilan KIZILIRMAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY

ANKARA
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AGRESİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
DERMATOSKOPİK İPUÇLARININ BELİRLENMESİ

Dr. Dilan KIZILIRMAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Agresif Bazal Hücreli Karsinomlarda Dermatoskopik İpuçlarının Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 5 Mayıs 2023 tarihinde, İ04-260-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Dilan Kızılırmak

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Agresif Bazal Hücreli Karsinomlarda Dermatoskopik İpuçlarının Belirlenmesi

ORİJİNALLIK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR



KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dilan KIZILIRMAK
Anabilim/Bilim Dalı	: Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Bengü Nisa AKAY
Sınav tarihi: 25 /04 / 2024	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Agresif Bazal Hücreli Karsinomlarda Dermatoskopik İpuçlarının Belirlenmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Prof. Dr. Nihal KUNDAKCI
Jüri Başkanı
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr. Ayşe BOYVAT
Jüri Üyesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY
Jüri Üyesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Bütün uzmanlık eğitimim boyunca, geniş bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bilime olan tutkusu ve heyecanını örnek aldığım, tezimin her aşamasında desteğini ve ilgisini esirmeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum, tez danışmanı kıymetli hocam Prof. Dr. Bengü Nisa Akay'a,

Birlikte geçirdiğim dört yıl boyunca bana hasta yaklaşımları ile hekimlik mesleğinde rehber ve örnek olan, eğitim sürecimde ve yetişmemde büyük emekleri ve katkıları bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Nihal Kundakçı, Prof. Dr. Seher Bostancı, Prof. Dr. Hatice Şanlı, Prof. Dr. Ayşe Boyvat, Prof. Dr. Pelin Koçyiğit, Doç. Dr. İncilay Kalay Yıldızhan, Doç. Dr. Ayşe Öktem'e,

Her zaman birbirimize destek olduğumuz, çok şey paylaştığım ve öğrendiğim, bu uzmanlık eğitimi sürecini daha keyifli hale getiren asistan arkadaşlarıma ve Nida'ya, kliniğimizin özverili, güler yüzlü hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine,

Hayatımın her döneminde yer ve zaman fark etmeksizin yanımda olan ve eğitimimin her aşamasında beni cesaretlendiren, destekleyen çok kıymetli annem, sevgili kardeşim ve babama,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Dilan KIZILIRMAK

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Epidemiyoloji	6
4.2. Risk Faktörleri	7
4.3. Patogenez	9
4.4. Klinik	11
4.5. Tanı	13
4.5.1. Histopatoloji	14
4.5.2. Dermatoskopi	16
4.5.2.1. Patern Analizi	17
4.5.2.2. Bazal Hücreli Karsinomda Dermatoskopik Bulgular	20
4.5.2.2.1. Pigmente Yapılar	22
4.5.2.2.1.1. Mavi-gri Ovoid Yuvalar/Globüller/Noktalar	22
4.5.2.2.1.2. Odak Noktalar	22
4.5.2.2.1.3. Akçaağaç Yaprağı Benzeri Alanlar/Yaprak Benzeri Alanlar	23
4.5.2.2.1.4. Tekerlek Parmaklığı Benzeri Alanlar/Konsantrik Yapılar	23
4.5.2.2.1.5. Lekeler	23
4.5.2.2.1.6. Mavi-beyaz Tül/Mavi Tül	24
4.5.2.2.2. Vasküler Özellikler	24
4.5.2.2.2.1. Dallanan Damarlar/ Telenjektaziler	24

4.5.2.2.2. Süperfisial Kısa/İnce Telenjektaziler	24
4.5.2.2.3. Diğer Damarlar	24
4.5.2.3. Diğer Özellikler (Pigmentsiz-Damarsız)	25
4.5.2.3.1. Erozyonlar	25
4.5.2.3.2. Ülser	25
4.5.2.3.3. Beyaz Yapısız Alanlar/Parlak Kırmızı-beyaz Yapısız Alanlar/Porselen Benzeri Beyaz Alanlar/Pembe-beyaz Yapısız Alanlar/Sütlü Pembe Alanlar	25
4.5.2.3.4. Beyaz Çizgiler (Krizalitler)	25
4.5.2.3.5. Beyaz Halkalar ve Rozetler	25
4.5.2.3.6. Sarı Globüller/Sarı-beyaz Globüller/May Globülleri	26
4.5.2.3. Alt tiplere Göre Dermatoskopi	26
4.6. Evreleme ve Tedavi	27
4.6.1. Risk Sınıflandırması	27
4.6.1.1. Risk Faktörleri	28
4.6.1.1.1. Klinik Faktörler	28
4.6.1.1.2. Hasta Özellikleri	29
4.6.1.1.3. Histopatolojik Risk Faktörleri	29
4.6.2. Risk Sınıflandırmasına Göre Tedavi	30
5. GEREÇ VE YÖNTEM	32
5.1. Hasta Seçimi	32
5.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	32
5.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	32
5.2. Çalışma Planı	32
5.2.1. Dermatoskopik Değerlendirme ve Parametreler	32
5.2.2. Histopatolojik Değerlendirme	34
5.3. İstatistiksel Analiz	34
6. BULGULAR	35
6.1. Demografik ve Klinik Bulgular	35
6.2. Dermatoskopik Değerlendirmede Tanımlayıcı Bulgular	37
6.3. Histopatolojik Alt tiplere Göre Dermatoskopik Bulgular	41
6.4. Düşük Riskli ve Yüksek Riskli BHK'lerde Dermatoskopik Bulgular	53
7. TARTIŞMA	62
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
9. KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASIP	: Agouti sinyal proteininin insan homologu
BHK	: Bazal hücreli karsinom
BHNS	: Bazal hücreli nevüs sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Hh	: Hedgehog
HHI	: Hedgehog yolak inhibitörleri
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
MC1R	: Melanokortin-1 reseptörü
MRI	: Manyetik rezonans inceleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PDEMA	: Peripheral and deep en face margin assessment
PNİ	: Perinöral invazyon
PTCH	: Patched geni
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
RT	: Radyoterapi
SHH	: Sonic hedgehog
SHK	: Skuamöz hücreli karsinom
SMO	: Smoothened
SUFU	: Suppressor of fused
TYR	: Tirozinaz (TYR)
UV	: Ultraviyole
UVB	: Ultraviyole B
UVR	: Ultraviyole radyasyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Beş temel eleman	17
Şekil 4.2. Çizgilerin beş olası paterni.....	18
Şekil 4.3. Diğer temel paternler.....	18
Şekil 4.4. Dermatoskopide renkler	19
Şekil 4.5. Dermatoskopide damar paternleri ve damarların düzenlenmesi	20
Şekil 6.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımı	36
Şekil 6.2. Lezyonların Fitzpatrick deri tipine göre dağılımı	37
Şekil 6.3. Yüzeysel BHK’de dermatoskopik bulgular.....	50
Şekil 6.4. Nodüler BHK’de dermatoskopik bulgular	50
Şekil 6.5. Mikronüler BHK’de dermatoskopik ve histopatolojik bulgular	51
Şekil 6.6. Mikronodüler ve nodüler ve mikronodüler BHK'de dermatoskopik bulgular	52
Şekil 6.7. İnfiltratif alt tip ve bazoskuamöz karsinomda dermatoskopik bulgular.....	52

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1. NCCN'e göre BHK'de risk sınıflaması	29
Tablo 6.1. Histopatolojik alt tiplerin dağılımı	35
Tablo 6.2. Çalışma parametrelerinin dağılımı	38
Tablo 6.3. Histopatolojik alt tiplere göre yaş ve cinsiyetin değerlendirilmesi.....	41
Tablo 6.4. Histopatolojik alt tiplere göre lokalizasyon ve deri tiplerinin değerlendirilmesi..	41
Tablo 6.5. Histopatolojik alt tiplere göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 6.6. Risk gruplarına göre yaş ve cinsiyet değerlendirmesi.....	53
Tablo 6.7. Risk gruplarına göre lokalizasyon ve deri tiplerinin değerlendirilmesi	53
Tablo 6.8. Risk gruplarına göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 6.9. Risk üzerine etki eden parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	60

1. ÖZET

Agresif Bazal Hücreli Karsinomlarda Dermatoskopik İpuçlarının Belirlenmesi

Amaç: Bazal hücreli karsinom (BHK), en sık görülen kanserdir ve insidansı giderek artmaktadır. Metastaz riski oldukça düşük olsa da; geç ya da yanlış tanı alması durumunda lokal olarak invaziv seyredebilir. Tanısında histopatolojik inceleme altın standart olup tedavide en önemli belirleyici faktör histopatolojik alt tiptir. Dermatoskopik inceleme, BHK'nin hem tanısında hem de biyopsi öncesi alt tipinin belirlenmesinde oldukça büyük öneme sahip invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmada dermatoskopinin özellikle agresif BHK alt tiplerinin belirlenmesinde sağlayabileceği ipuçları incelenmiştir. Böylece biyopsi öncesinde tekniğin ve biyopsinin alınacağı bölgenin doğru seçilmesi, patolog ve klinisyenin tanı konusunda uyumsuzluğu söz konusu olduğunda dermatoskopik ve histopatolojik bulguların bir arada yeniden değerlendirilmesi, bunların nihai sonucu olarak da hastanın doğru tedaviyi daha az invaziv girişimle alması ve uzun dönem komplikasyonlarının azaltılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2016-Ocak 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 312'si kadın, 378'i erkek olmak üzere 690 hastanın histopatolojik olarak BHK tanısı almış 1091 lezyonu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların lokalizasyonu, dermatoskopik özellikleri ve histopatoloji sonuç verileri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Lezyonların önce histopatolojik alt tiplerinin dermatoskopik bulguları değerlendirildi. Daha sonra lezyonlar düşük risk grubu ve yüksek risk grubu olarak gruplanarak bu iki grupta dermatoskopik bulgular karşılaştırılıp risk analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya, yaşları 8 ile 94 arasında değişmekte olan, %54.8'i erkek ve %45.2'si kadın olmak üzere toplam 690 hastanın 1091 BHK lezyonu dahil edildi. Yaş ortalaması 65.6±13.2 yıldı. Lezyonların en sık yerleşim yeri burun (%25) olup, en çok izlenen histopatolojik alt tip yüzeysel tipti (%28.9). Mikronodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; kahverengi (%73.9) ve gri noktalar (%66.7), küçük gri klodlar (%66.7), beyaz yapısız alanlardı (%66.7). İnfiltratif BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar (%84.9), beyaz çizgiler (%78.5), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%44.8), ince dallanan damarlardı (%29.7). Bazoskuamöz karsinomda en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar (%85.1) ve beyaz çizgiler (%81.4), lezyonun yarısından azını

kaplayan ülser (%58.4), keratin üzerinde kan damlalarıydı (%55.9). Kalın dallanan damarlar nodüler alt tipte (%39.4), ince dallanan damarlar (%51.6) ve U damarlar (%11.2) bazoskuamöz karsinomda, ince kısa kıvrımlı damarlar yüzeysel alt tipte (%53.7), ince uzun kıvrımlı damarlar mikronodüler alt tipte (%21.7) anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi. Kalın ve ince dallanan damarların bazoskuamöz ve infiltratif alt tipte daha yüksek oranda odak dışı izlendiği görüldü. Mikronodüler tip (%14.5) ve nodüler ve mikronodüler miks tipte (%15) siyah küçük klodlar görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Ülser, ülser içi damar, keratin üzerinde kan damlaları görülme oranları bazoskuamöz karsinom ve infiltratif karsinomda, ülser-keratin görülme oranları ise bazoskuamöz karsinomda yüksekti. Gri küçük ve büyük klodların istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük risk grubunda odak, yüksek risk grubunda odak dışı görülme oranları yüksekti. Düşük ve yüksek risk grubu için risk oranlarına bakıldığında; kalın uzun kıvrımlı damar görülmesi yüksek risk için risk oranı en yüksek bulgu, lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser en fazla risk artıran ikinci bulguydu. Yüksek risk için yapılan regresyon analizinde riski en çok artıran diğer bulgular izole keratin, siyah-kahverengi küçük klodlar, ülser-keratin, 2 veya daha çok beyaz kalsifiye klod, beyaz yapısız alanlar ve beyaz halkalardı.

Sonuç: Literatürde agresif BHK'lerin dermatoskopik bulgularına dair az sayıda yayın mevcut olup, bu yayınlarda vaka sayısı oldukça azdır. Araştırmamız literatürün BHK'nin dermatoskopik bulgularının değerlendirildiği ve risk analizinin yapıldığı en yüksek vaka sayısına sahip çalışması olmuştur. BHK'de histopatolojik olarak yüksek riskli ve düşük riskli tipler bir arada görülebileceği için, dermatoskopik değerlendirme bütüncül olarak yapılmalıdır. Çalışmamızda yüksek riski işaret eden dermatoskopik bulgular; ülser, ülser içi damar, ülser-keratin, keratin üzerinde kan damlaları, odak dışı kalın ve ince dallanan damarlar, U damarlar, ince uzun kıvrımlı damarlar, odak dışı gri küçük ve büyük klodlar, siyah küçük klodlar, beyaz kalsifiye klodlar ve beyaz halkalar olmuştur. Biyopsi alan seçiminde özellikle bu bulguların izlendiği taraftan eksizyon yapılması daha uygun olacaktır. Diğer avantajları ise; yapılacak cerrahi işlemin güvenli marjinlerinin belirlenmesi ve hastaya uygulanacak invaziv işlem sayısının azaltılmasıdır.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinom, agresif alt tip, dermatoskopi

2. ABSTRACT

Identifying Dermatoscopic Clues in Aggressive Basal Cell Carcinomas

Aim: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common cancer with a steadily increasing incidence. Although the risk of metastasis is quite low, it can progress locally invasively when diagnosed late or incorrectly. Histopathological examination is the gold standard for diagnosis, and the most important determinant factor in treatment is the histopathological subtype. Dermatoscopic examination is a non-invasive method that holds significant importance in both the diagnosis and determination of the subtype of BCC prior to biopsy. This study aims to explore the clues that dermatoscopy can provide, particularly in identifying aggressive subtypes of BCC. Thus, the correct selection of technique and biopsy site prior to biopsy, re-evaluation of dermatoscopic and histopathological findings together in case of disagreement between the pathologist and clinician regarding diagnosis, and ultimately ensuring that the patient receives the correct treatment with less invasive intervention and reduction of long-term complications are aimed.

Materials and Methods: Between January 2016 and January 2023, a total of 1091 lesions, including 312 from female and 378 from male patients, with a histopathological diagnosis of basal cell carcinoma (BCC), were included, who applied to the Department of Dermatology and Venereology, Ankara University School of Medicine. Demographic characteristics of the patients, localization of the lesions, dermatoscopic features, and histopathological results were retrospectively recorded. Dermatoscopic features of the lesions were evaluated based on their histopathological subtypes. Subsequently, lesions were categorized into low-risk and high-risk groups, and dermatoscopic findings were compared between these two groups, followed by risk analysis.

Results: The study included a total of 690 patients with 1091 basal cell carcinoma (BCC) lesions, with ages ranging from 8 to 94 years, comprising 54.8% male and 45.2% female. The mean age was 65.6 ± 13.2 years. The most common site of lesion localization was the nose (25%), with the most frequently observed histopathological subtype being the superficial type (28.9%). The most commonly observed dermatoscopic features in micronodular BCC were brown (73.9%) and gray dots (66.7%), small gray clods (66.7%), and white structureless areas (66.7%). In infiltrative BCC, the most common dermatoscopic features were white structureless areas (84.9%), white lines (78.5%), ulcers covering less than half of the lesion (44.8%), and

fine branching vessels (29.7%). In basosquamous carcinoma, the most common dermatoscopic features were white structureless areas (85.1%) and white lines (81.4%), ulcers covering less than half of the lesion (58.4%), and blood spots on keratin (55.9%). Thick branching vessels were significantly more frequently observed in nodular type (39.4%) and thin branching vessels (51.6%) and U-shaped vessels (11.2%) in basosquamous carcinoma, while thin short serpentine vessels were significantly higher in the superficial subtype (53.7%) and thin long serpentine vessels in the micronodular subtype (21.7%). It was observed that thick and thin branching vessels were more frequently observed out of focus in basosquamous and infiltrative subtypes. The incidence rates of black small clods in micronodular type (14.5%) and nodular and micronodular mixed type (15%) were significantly higher than other subtypes. The incidence rates of ulcer, vessel within the ulcer, blood spots on keratin were higher in basosquamous carcinoma and infiltrative carcinoma, while the ulcer-keratin incidence rates were higher in basosquamous carcinoma. In the low-risk group, statistically, focus appearance was more frequent in gray small and large clods, while out of focus appearance was more frequent in the risk group. When looking at the low and high-risk groups, the presence of thick long serpentine vessels had the highest odds ratio for high risk, and ulcers covering more than half of the lesion was the second most significant factor increasing the risk. In regression analysis for high risk, other factors that significantly increased the risk were isolated keratin, black-brown small clods, ulcer-keratin, 2 or more white calcified clods, white structureless areas, and white circles.

Conclusions: In the literature, there are few publications regarding the dermatoscopic findings of aggressive basal cell carcinomas (BCCs), and these publications often have a limited number of cases. Our study represents the largest investigation to date evaluating the dermatoscopic findings of BCC and conducting risk analysis. Given that histopathologically high-risk and low-risk types of BCC can coexist, dermatoscopic evaluation should be conducted comprehensively. In our study, dermatoscopic features indicative of high risk included ulceration, vessel within the ulcer, ulcer-keratin, blood spots on keratin, out of focus thick and thin branching vessels, U-shaped vessels, thin long serpentine vessels, out of focus gray small and large clods, black small clods, white calcified clods, and white circles. Selecting the biopsy site, particularly from the area exhibiting these features, would be more appropriate. Other advantages include determining safe margins for surgical procedures and reducing the number of invasive procedures for the patient.

Key Words: Basal cell carcinoma, aggressive subtype, dermatoscopy

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Derideki keratinositlerden gelişen BHK dünyada en sık görülen kanserdir. Genellikle açık tenli kişilerde en sık baş-boyun bölgesinde olmak üzere güneş gören alanlarda ortaya çıkar. Düşük mortalite oranı nedeniyle kanser insidans çalışmalarında göz ardı edilse de pek çok çalışmayla hem genç hem de yaşlı popülasyonda insidansının giderek arttığı gösterilmiştir (1, 2).

Metastaz riski oldukça düşük olsa da; erken tanı almaması, yanlış tanı alması veya ihmal edilmesi durumunda lokal olarak invaziv seyrederek ilerleyebilir (1, 2). Bazı çalışmalarda lokal ilerleme ihtimalinin daha yüksek olduğu agresif alt tiplerinin insidansının diğerlerinden daha hızlı arttığı bulunmuştur (3).

BHK tanısında histopatolojik inceleme altın standarttır. Tedavi histopatolojik alt tipe göre değişmektedir. Histopatolojik olarak; başlangıçta tanı için alınan biyopsi örneklerinde belirtilen alt tip ile daha sonra tedavi amaçlı yapılan eksizyon örneklerinin incelenmesiyle elde edilen alt tip arasında uyumsuzluklar görülebilmektedir. Bunun nedeni biyopsinin alınma şekli ya da patolojik örneklerde daha agresif alt tiplerin kesite girmemesi olabilir. Dermatoskopik inceleme, BHK'nin hem tanısında hem de biyopsi öncesi alt tipinin belirlenmesinde oldukça büyük öneme sahip invaziv olmayan bir yöntemdir. BHK'de tanısalılığı % 95-99 arasında iken, çeşitli çalışmalarda alt tip belirlenmesinde de oldukça yararlı ipuçları verebildiği gösterilmiştir (4-6).

Bu çalışmada dermatoskopinin özellikle agresif BHK alt tiplerinin belirlenmesinde sağlayabileceği ipuçları incelenmiştir. Böylece biyopsi öncesinde tekniğin ve biyopsinin alınacağı bölgenin doğru seçilmesi, patolog ve klinisyenin tanı konusunda uyumsuzluğu söz konusu olduğunda dermatoskopik ve histopatolojik bulguların bir arada yeniden değerlendirilmesi, gereklilik halinde muayene ya da patolojik örneklemenin tekrarı; bunların nihai sonucu olarak da hastanın doğru tedaviyi daha az invaziv girişimle alması ve uzun dönem komplikasyonlarının azaltılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epidemiyoloji

BHK insanlarda en sık görülen malign tümördür ve tüm keratinosit kanserlerinin %75-80'ini oluşturur (1, 2). Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.6 milyon vaka tanı almakta ve uzun yaşam beklentisi, artan güneş maruziyeti ve daha iyi tanınması ile beraber her 25 yılda bir insidansı iki kat artmaktadır. Beyazlarda yaşam boyu BHK riski erkeklerde %33-39, kadınlarda ise %23-28'dir (7).

BHK'ye ait gerçek epidemiyolojik verileri elde etmek; vaka sayısının çokluğu nedeniyle verilerin ulusal kanser merkezleri tarafından kaydedilmemesi, özellikle dermatoskopinin yaygın kullanıma girmesiyle düşük riskli BHK'ler histopatolojiye gönderilmeden klinik olarak tanı alırken çalışmalarda hemen sadece histopatolojisi olan BHK'lere yer verilmesi, çok sayıda BHK'si olan hastalarda hastaya ait sadece ilk histopatolojik tanısı olan BHK'nin kaydedilmesi gibi nedenlerle oldukça zordur ve literatürdeki veriler coğrafik konum, çalışma dizaynı ve periyotları nedeniyle oldukça farklılık gösteren bölgesel çalışmalara aittir (8, 9). Bu çalışmalarda güneşe maruziyetin ve yaşlı popülasyonun artmasıyla dünya genelinde insidansın arttığı bildirilmiştir. En yüksek insidans Avustralya'da olup (kadınlarda 1269/100,000 kişi-yıl, erkeklerde 1813/100,000 kişi-yıl), onu Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa izlemektedir (10). ABD'de görülme sıklığı yıllık ortalama %4-8 oranında artmış olup büyük bir kohort çalışması (1986-2006), yaşa göre düzeltilmiş BHK insidans oranının kadınlarda 100.000 kişi-yılı başına 519'dan 1019'a, erkeklerde ise 100.000 kişi-yılı başına 606'dan 1488'e çıktığını göstermiştir (11). Kuzey Avrupa ülkelerinde insidansın yaşla arttığı, kadın cinsiyetteki artışın özellikle genç yaş grubunda yaşlılara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (10, 12, 13). Geçmişte ultraviyole (UV) maruziyeti olan yaşlanan nüfus nedeniyle vaka oranlarının en az 2040'a kadar artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir (1).

Yaş BHK için bağımsız bir risk faktörüdür. İnsidansı 40 yaş altında da artmakla birlikte 40 ile 70 yaş arasında iki katına çıkar. Erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha fazla görülür (1). Özellikle 60 yaştan sonra erkeklerde keskin bir artış görülür (14). Bazı çalışmalarda 40 yaş altı popülasyonda bu durumun tersine döndüğü görülmüş ve bu durum kadınların daha fazla solaryuma girmesine ve görünüşlerine daha çok dikkat etmeleri nedeniyle daha fazla doktor başvurusu yapmalarına bağlanmıştır (10, 15).

BHK'nin genel prognozu mükemmeldir. En yaygın kanser olmasına rağmen, metastaz yapma olasılığı en düşük olan (1/6000 vaka) kanserdir. Agresif histopatolojik alt tipler ve perinöral invazyon saptanan vakalarda daha sık metastaz görülür. Metastazlar tipik olarak lenf nodlarında başlar ve akciğerlere, kemiğe, karaciğere ve cildin diğer bölgelerine ilerleyebilir. Metastatik BHK için ortalama genel sağkalımın 8 ay ile 7,3 yıl arasında değiştiği rapor edilmiştir. BHK'ye bağlı mortalite nadirdir ve primer olarak immün yetmezliği olan ve bazal hücreli nevüs sendromu olan hastalarda görülür. Yaşa göre düzeltilmiş mortalite oranı 0,12/100 000'dir. Mortalite riski ileri yaş, beyaz ırk ve erkek cinsiyetle ilişkilidir (7, 14).

Ülkemize ait BHK epidemiyolojik verileri sınırlıdır. Türkiye 2018 yılı kanser istatistiklerine göre melanom dışı deri kanseri insidansı erkeklerde 24.5/100.000, kadınlarda 17.1/100.000 kişi-yıldır. Bu raporda BHK'ye ait ayrıca insidans belirtilmemiştir (16).

4.2. Risk Faktörleri

BHK gelişiminde çevresel, fenotipik ve genetik faktörler rol oynar. BHK için ana risk faktörleri açık ten, 50 yaş üstü olmak, ultraviyole radyasyon (UVR)'a maruz kalmak ve güneş yanıklarıdır (7).

Güneş kaynaklı UVR maruziyeti BHK gelişimindeki en önemli çevresel risk faktörüdür. Güneşe maruziyetin zamanlaması, sıklığı, yoğunluğu ve miktarı ile BHK gelişimi arasındaki risk net tanımlanamamıştır. Bazı çalışmalar çocukluk ve adölesan dönemdeki maruziyetin erişkin yaştaki maruziyetten daha fazla riski arttırdığını kronik kümülatif ya da sonraki maruziyetin skuamöz hücreli karsinom (SHK)'daki kadar kritik role sahip olmadığını belirtirken, diğerleri kronik kümülatif güneş hasarının deri bulgularının izlendiği hastalarda da BHK riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yine eğlence amaçlı güneşlenme, çocukluktaki güneş yanıkları, mesleki maruziyet gibi aralıklı ve yoğun UVR maruziyetinin aynı zaman aralığındaki sürekli maruziyetten daha riskli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1, 17-24). Çocukluktaki maruziyetin erişkin dönemden riskli olmasının UVR hasarı ile BHK'nin başlangıcı arasında 20 ile 50 yıllık bir süre olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (25). Bazı araştırmacılar ise UVR'ye bağlı BHK gelişiminin maruziyet paterni ile ilgili olmadığını düşünmektedir (26). BHK insidansının coğrafi olarak ekvatora yakın ülkelerde daha fazla olması bu bölgelerdeki enleme bağlı yüksek ultraviyole (UV) maruziyeti ile açıklanabilir (27). Güneş dışı yapay UVR kaynaklarını değerlendiren çalışmalarda; psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklar nedeniyle psoralen ve ultraviyole A

(PUVA) tedavisi alanlarda ve özellikle genç yaşlarda solaryuma girenlerde UV maruziyetine bağlı olarak BHK gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (28-30).

Arsenikle kontamine su, yiyecek ve ilaç alımıyla BHK gelişimi arasında doz bağımlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (1). Bazı çalışmalarda bu riskin genetik yatkınlığı olan bireylerde (bazı gen varyantları, telomer kısalığı gibi) daha fazla olduğu da belirtilmiştir (31, 32).

Geçmiş öyküsünde tinea kapitis, akne vulgaris, psoriasis gibi enfektif ya da inflamatuvar deri hastalığı veya çocukluk çağı kanserleri (lenfoma, beyin tümörleri) nedeniyle tedavi amaçlı iyonize radyasyon alan hastalarda yaklaşık 20 yıllık bir latent dönemden sonra radyoterapi (RT) sahasında BHK riskinin arttığı ve bu ilişkinin doz bağımlı olduğu belirtilmiştir (33-36).

Açık deri rengi, kıvıllı veya sarı saç, açık göz rengi, bronzlaşmaktan ziyade yanmaya eğilim ve çillenme eğilimi BHK gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (1). Koyu cilt rengine sahip Afrika kökenli bireylerde beyazlara kıyasla 19 kat daha az BHK görülürken, albinizmi olan Afrikalılar'da erken yaşlarda tümör gelişimi görülebilmektedir (37).

BHK gelişimi için yaş bağımsız bir risk faktörüdür, özellikle 50 yaşın üzerinde risk artarken, 40-70 yaş arasında insidansın iki katına çıktığı görülmüştür (1, 7). Erkeklerde görülme sıklığı kadınların 2 katıdır (38). Bu durumun erkeklerin daha fazla mesleki güneş maruziyetine ve derilerinde meydana gelen değişiklikleri kadınlara göre daha az takip etmelerine bağlanabileceği düşünülmüştür (11). Çalışmalarda 40 yaş altında özellikle kadınlarda insidanda artış görülmüş, bu durum kadınların giyim tercihlerine ve güneşten korunma davranışlarına bağlanmıştır (15, 39).

Daha önce BHK öyküsü olan hastalarda yeni bir BHK gelişme riski daha yüksektir. BHK tanısı alan hastaların %50'sinde 5 yıl içinde yeniden BHK gelişir (40).

Melanokortin-1 reseptörü (MC1R), agouti sinyal proteininin insan homologu (ASIP) ve tirozinaz (TYR) gibi pigment özelliklerini belirleyen genlerdeki germline polimorfizmlerin BHK riskinde artışla ilgili olduğunu, ayrıca MCR1 fenotipinden bağımsız olarak, ailede cilt kanseri öyküsü olmasının 40 yaş altı BHK riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (41-43).

Bazal hücreli nevüs sendromu (BHNS), Bazex-Dupre-Christol sendromu, Rombo sendromu, kseroderma pigmentozum, Oley sendromu gibi genetik sendromlarda BHK riski

artmıştır (44). Sendromik hastalarda BHK'ler ileri yaşta görülen sporadik BHK'lerin aksine puberte ile 40 yaş arasında görülür. Nevus sebaceus olan hastaların %1'inde BHK'ye transformasyon görülür (7).

Kronik immüno-suprese hastalarda (organ transplant alıcıları, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif, hematolojik malignitesi olan hastalar) BHK gelişme riski artar (45-49). Organ transplant hastalarında BHK gelişim riskinin 5-10 kat arttığı gösterilmiştir (1).

4.3. Patogenezi

Epidermal hücre kaynaklı bir cilt tümörü olan BHK'nin orijin hücresi hakkında farklı hipotezler mevcuttur. Bazı yazarlar sporadik BHK'lerin, interfoliküler epidermis ve üst infundibulumun uzun süreli yerleşik keratinosit progenitor hücrelerinin mutasyonu sonucu geliştiğini düşünürken, bazıları kıl folikülünün bulge bölgesindeki kök hücrelerden orijin aldığını düşünmektedir (50-53). Neden olan kanserojen ajana bağlı olarak farklı kök hücre kompartmanlarından BHK gelişebileceği öne sürülmüştür (54).

UVR'nin açık tenli kişiler başta olmak üzere çoğu kişide BHK'nin başlıca nedeni olduğu, BHK gelişiminde rolü olan DNA'daki mutasyonların %75,7'sinin ultraviyole B (UVB) radyasyonuna atfedilen bir "UV imza mutasyonu" olan disiklobütan dimer oluşumundan kaynaklandığı bulunmuştur (55-57). BHK'ler genellikle sporadik tümörlerdir ve neredeyse hepsinde görülen Hedgehog (Hh) sinyal yolağında inhibisyon kaybına bağlı yapısal aktivasyon en önemli patojenik olaydır. Hh yolağı hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyerek; sinir, kas-iskelet sistemi, hematopoietik sistem ve deri gelişiminde kritik öneme sahiptir. Hh yolağı, kanonik ve kanonik olmayan Hh olmak üzere ikiye ayrılır. Kanonik yolağı; 3 hedgehog geni [Sonic hedgehog (SHH), Indian hedgehog ve desert hedgehog], iki patched (PTCH) geni (PTCH1 ve PTCH2), G protein reseptörü olan Smoothed (SMO), üç GLI (GLI1, GLI2, GLI3) geninden oluşur. Deride SHH sinyal yolağı kutanöz kök hücre popülasyonlarını korur ve kıl folikülleri ile yağ bezlerinin gelişimini kontrol eder (14, 30, 57-59).

PTCH1 geni kromozom 9q22.3'te bulunur ve bu genin protein ürünü, SHH reseptörü ve bir transmembran protein olan patched proteindir. Bu protein normalde bir transmembran G protein reseptörü olan SMO'ya bağlanır ve onu inhibe eder. PTCH1, SHH proteinin bağlanmasıyla etkisiz hale getirildiğinde, SMO serbest kalır ve hücre proliferasyonu için çekirdekte transkripsiyon faktörleri olarak görev yapan ve sitoplazmada suppressor of fused (SUFU) ile sekestre halde bulunan GLI proteinlerini aktive eder, bu transkripsiyon faktörleri

Hh yolağının görevlerini yerine getirecek olan proteinleri kodlar (14, 60, 61). Hh yolağı hücre döngüsü düzenlemesinde de rol oynadığından SHH'nin PTCH1'e bağlanması hücre döngüsünün ilerlemesini sağlar. Hh sinyal yolağındaki herhangi bir genetik mutasyon (PTCH1, SMO ve SUFU mutasyonları gibi) GLI1'de ekspresyon artışına neden olacaktır. Sporadik BHK'lerin %90'ında PTCH1'in inaktive edici mutasyonları, %10-20'sinde SMO'nun aktive edici mutasyonları yoluyla anormal Hh yolak aktivasyonu vardır. Son çalışmalar, BHK'lerin %8'inin SUFU mutasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. PTCH1 mutasyonlarının yaklaşık yarısı "UV imzası" kabul edilen C-T ve tandem CC-TT geçişlerini içerir. Bununla birlikte, PTCH1 mutasyonlarının UVR kaynağı tartışmalıdır ve oksidatif stres gibi diğer faktörlerin de gen mutasyonunda rolü olabileceği düşünülmektedir (1, 30, 54, 62).

BHK'lerin bir kısmında Hh yolağı dışında mutasyonlar vardır. BHK gelişimindeki en önemli ikinci yol TP53 tümör supresör genindeki inaktivasyondur. BHK'lerin yaklaşık %50'si genellikle UV kaynaklı mutant bir TP53 genine sahiptir. MYCN, PPP6C, STK19, LATS1, ERBB2, PIK23C, N-RAS, K-RAS ve H-RAS gibi kanserle ilişkili genlerde başka sürücü mutasyonların yanı sıra PTPN14, RB1 ve FBXW7 fonksiyon kaybı da bulunmuştur. Ancak bugüne kadar spesifik bir histopatolojik alt tiple ilişkilendirilen bir genetik profil bulunamamıştır (14, 30, 54, 62). Tümör supresör genlerin hipermetilasyon yoluyla susturulmasının ve matriks metaloproteinazlarının, tümörün progresyonunda yer alan sinyal yollarını modüle ederek ve tümör mikroçevresini güçlendirerek BHK gelişiminde rol oynayabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (63, 64). Hippo yolağında yer alan bazı transkripsiyonel faktörlerin (TEAD, YAP1, TAZ) aktivitesinin artması gibi değişiklikler de hücrel proliferasyonda disregülasyona neden olarak kanser gelişimine katkıda bulunabilir (65).

PTCH1 geni ve BHK ilişkisinin keşfedildiği, sıklıkla PTCH1'deki germline mutasyonlar ve daha az sıklıkla PTCH2, SMO ve SUFU'daki germline mutasyonlar nedeniyle meydana gelen otozomal dominant geçiş gösteren BHNS'de hastaların %90'ında erken yaşlarda BHK gelişir. Hastaları BHK oluşumuna yatkın hale getiren diğer genetik hastalıklar arasında en bilinenleri; DNA onarım genlerindeki germline mutasyonlardan kaynaklanan ve erken yaşlarda BHK gelişiminin 1000 kat arttığı kseroderma pigmentozum, UV'ye bağlı DNA hasarının onarımında rol oynayan UBE2A geninde mutasyonla seyreden, X'e bağlı dominant kalıtım gösteren Bazex-Dupre'-Christol sendromu ve onun bir varyantı kabul edilen Oley Sendromu, ilişkili mutasyon henüz bilinmese de Rombo sendromudur (7, 14, 54).

4.4. Klinik

BHK'ler klinik olarak genellikle derinin güneş gören bölgelerinde ortaya çıkan, palmoplantar bölge ve mukozada çok nadir görülen, en sık; yüzeyinde dallanan damarların bulunduğu, pembemsi/kırmızımsı, inci renginde veya yarı saydam renkte, bazen kanayabilen, büyüyen, iyileşmeyen bir papül, plak ya da nodül şeklinde ortaya çıkan tümörlerdir. Özellikle koyu deri tipindeki hastalarda ortaya çıkan lezyonlarda bazen melanin rengine göre kahverengi, siyah veya mavimsi renkte pigmentler görülebilir. Lezyonun seyri yavaştır ve zamanla üzerinde ülserasyon gelişebilir. Bazı alt tipler düz veya atrofik skar benzeri lezyonlar şeklinde görülebilir. Hastalar nadiren olan kaşıntı dışında lezyonlarla ilgili herhangi bir semptom tariflemeyizler. BHK'nin 26'dan fazla alt tipi tanımlanmasına rağmen genel kabul görmüş evrensel bir sınıflandırma şeması yoktur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör klasifikasyonu BHK alt tiplerini yüzeyel, nodüler, mikronodüler, infiltratif, sklerozan/morfeik, bazoskuamöz, sarkomatoid farklılaşma gösteren, adneksiyal farklılaşma gösteren, fibroepitelyal BHK olarak sınıflandırmıştır (66). Yaş alt tipler arasında büyük farklılık göstermez. Tüm varyantlar en çok altı ve sekizinci dekatlar arasında görülür. Lezyonların %40'tan fazlasında birden fazla histopatolojik patern izlenir (en sık nodüler-mikronodüler). Böyle durumlarda akılcı olan tedaviyi en agresif alt tipe göre planlamaktır. Ayrıca, BHK'ler histopatolojik olarak tedaviyi veya prognozu etkilemeyen çeşitli diğer hücre diferansiyasyon özelliklerini gösterebilir (keratotik, foliküler, pleomorfik, ekrin ve miyoepitelyal farklılaşma gibi) (1, 2, 14, 66).

Nodüler BHK, lezyonların yaklaşık %50-80'ini oluşturan en yaygın görülen alt tiptir. En sık baş-boyun bölgesinde yerleşir. Klinik olarak kırmızımsı ya da cilt renginde pürüzsüz bir yüzeyi olan, dallanan damarların izlendiği, periferin ortadan daha kabarık olduğu yuvarlak kenarlara sahip, incimsi, parlak papül veya nodüller şeklinde görülürler. Yavaş büyüyen tümörlerdir ama zamanla büyüyerek "rodent ülseri" olarak adlandırılan ülsera dönüşebilir. Değişen derecelerde pigmentasyon görülebilir. İlerlemiş, infiltre tümörler invaze ettikleri yapıların distorsiyonuna neden olabilir (1, 2, 14).

Tümörlerin yaklaşık %10-30'unu oluşturan yüzeyel BHK'ler ikinci en sık alt tiptir. Bazı çalışmalarda bu alt tipin daha genç yaşlarda başladığı (beşinci dekad) ve diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında kadınlarda görülme sıklığının göreceli olarak arttığı gösterilmiştir. Klasik olarak skuamli, ince yuvarlak kenarlı, iyi sınırlı ve eritematöz ince plak veya yama şeklinde yavaş büyüyen lezyonlardır. En sık gövdede görülse de sıklıkla bacaklarda ve daha az sıklıkla baş-boyunda da görülebilir. Bazen melanin içerebilirler (1). Büyük lezyonlarda bazen atrofi ve

hipopigmentasyonla karakterize spontan regresyon alanları olabilir (14). Çoğunlukla birden fazla lezyon mevcuttur (2).

Fibroepitelyal BHK'ler (Pinkus'un fibroepitelyomaları), gövdeyi özellikle de alt sırtı tercih eden, nadir görülen, indolan bir alt tiptir. Deri renginde veya eritematöz sesil plak veya pedinküle papülonodül olarak ortaya çıkarlar (1). Bazı uzmanlar Pinkus fibroepitelyomasının bir BHK alt tipi değil trikoblastomanın bir çeşidi olduğuna inanmaktadır (14).

Genellikle ileri yaşta, baş-boyunda ortaya çıkan ve adneksiyal farklılaşma gösteren BHK'lerin bir varyantı olan infundibulokistik BHK'ler, iyi sınırlı inci gibi papüller şeklinde görünür. Klinik görünüşleri ve indolan doğaları nedeniyle, benign foliküler adneksiyal süreçlerle karıştırılabilirler (1).

BHK'lerin %10'undan azı morfeik (skleroza, desmoplastik) veya infiltratif değişiklikler gösterir. Lokal destrüksiyon ve subklinik yayılım nedeni ile agresif biyolojik davranış göstermeleri ve daha yüksek lokal nüks oranları nedeniyle bu lezyonların tedavisi önemli ölçüde daha zordur. Morfeik BHK'ler; çoğunlukla baş-boyunda yerleşen, klinik olarak sınırları belirsiz ve yüzeyi parlak, genellikle yara izine veya morfea plağına benzeyen infiltre plaklar olarak ortaya çıkan lezyonlardır. İnfiltratif BHK'ler klinik olarak beyaz, sarı veya soluk pembe renkli, sınırları belirsiz, endure, düz veya deprese bir plak olarak ortaya çıkar. Lezyon yüzeyinde kurutlar, erozyonlar, ülserasyonlar ve papüller görülebilir (1).

Mikrodüler BHK'leri klinik olarak yüzeysel ve nodüler BHK'lerden ayırmak genellikle zordur. Eritematöz maküller veya ince papüller/plaklar olarak ortaya çıkabilir. Multifokal doğaları nedeniyle bu lezyonlar sıklıkla subklinik yayılım gösterir ve bunun sonucunda daha yüksek nüks oranları ortaya çıkar (1).

Keratinosit kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan bazoskuamöz karsinom (metatipik BHK), hem BHK hem de SHK'nin histopatolojik özelliklerine sahip neoplazidir. Tipik olarak fotohasarlı cilde sahip yaşlı erkeklerde ülsere nodül veya plak olarak görülür. Bu lezyonların büyük çoğunluğu baş-boyunda bulunur. Bazoskuamöz karsinom yüksek nüks ve önemli oranda metastaz oranına sahip (%5 olduğu tahmin edilen) agresif bir alt tiptir (1, 2, 14).

Histopatolojide izlenen perinöral invazyon (PNİ), agresif bir BHK varyantını gösterir. PNİ, keratinosit kanserlerinin %2-6'sında meydana gelir ve bir sinir kılıfını çevreleyen ve yüzeysel veya intrakraniyal sinir boyunca yayılan malign hücreleri ifade eder. Yalnızca

histopatolojide tespit edilirse mikroskopik PNI, hastada tümörün yakınında parestezi veya hiperestezi ile karakterize nöropati bulguları varsa veya görüntüleme perinöral tümör invazyonu saptanırsa, klinik PNI veya perinöral yayılım terimi kullanılır. Hem mikroskopik hem de klinik PNI, önemli ölçüde daha yüksek metastaz ve lokorejyonel rekürrens oranlarına sahiptir (1).

4.5. Tanı

Klinik olarak BHK düşünülen lezyonların tanısını kesinleştirmek için altın standart hala cilt biyopsisi iken, noninvaziv teknikler biyopsi öncesi tanıyı tahmin etme ve tedavi planının belirlenmesinde giderek öne çıkmaktadır. Reflektans konfokal mikroskopi ve optik koherens tomografi gibi invaziv olmayan başka görüntüleme teknikleri bulunsa da klinik pratikte en sık, maliyeti en düşük ve kolay uygulanabilir invaziv olmayan teknik dermatoskopidir (4).

Baş-boyun veya gövde gibi tipik bölgelerdeki küçük nodüler alt tip, gövde ve ekstremitelerde yer alan yüzeysel alt tipler gibi düşük riskli tümörler ve BHNS'deki çok sayıdaki BHK'ler için, özellikle topikal veya destrüktif tedaviler planlandığında, histopatolojik inceleme yapılmadan dermatoskopi ile doğrulanan klinik tanı kabul edilebilir. Fakat özellikle yüz bölgesindeki şüpheli lezyonlarda, tanısı kesin olmayan ülsere veya büyük tümörlerde, tümörün agresif formlarla ilişkili özellikler gösterdiği durumlarda ve yüksek riskli BHK'lerde cerrahi sınırların değerlendirilebilmesi için histopatolojik inceleme gereklidir. Histopatolojik alt tipi doğrulamak için lokal agresif BHK'de çoklu biyopsi önerilir. Düşük riskli alt tiplerde cerrahi, destrüktif veya topikal tedavilerden sonra nüks gelişirse tanıyı doğrulamak için yine insizyonel biyopsi yapılması gereklidir. Klinik tanıya ek olarak dermatoskopinin, BHK alt tipinin cerrahi öncesi tahmininde ve topikal tedavilere tümör yanıtının invaziv olmayan değerlendirmesinde de yararlı olduğu bulunmuştur (2, 67-69).

Shave veya punch biyopsi ile tanı konan 174 BHK vakası ile yapılan bir çalışmada, biyopsi örneğindeki BHK alt tipi ile daha sonraki eksizyon örneğindeki BHK alt tipi arasında genel konkordans %54 bulunmuş, ilk biyopsinin en yüksek doğruluk oranı nodüler alt tipte görülürken, agresif BHK'lerde biyopsi, vakaların yalnızca %48'inde agresif bileşeni tespit edebilmiştir. 243 primer BHK'nin bir başka retrospektif analizinde, punch biyopsi ve sonra yapılan cerrahi eksizyonda BHK alt tipine ilişkin uyumun %60, 9 olduğu bulunmuştur. Punch biyopsiler lezyonların %84,4'ünde en agresif büyüme paternini öngörmektedir (4). Bu nedenle biyopsi öncesi yapılacak dermatoskopik inceleme oldukça önemlidir.

4.5.1. Histopatoloji

Genel olarak bakıldığında; histopatolojik incelemede tüm BHK tiplerinde değişken bir fibromiksoid stroma içinde bazaloid keratinosit kümeleri izlenir. Bazen fokal de olsa epidermisle bir bağlantı genellikle vardır. Tümör hücreleri büyük, nispeten uniform çekirdekli ve az sitoplazmalıdır; hücrel sınırlar belirsizdir ve dezmozomlar görünmez. Apoptotik hücreler yaygındır. Fibromiksoid stroma tümör adaları ile yakından ilişkilidir ve sıklıkla selülaritesi artmıştır. BHK'nin karakteristik bir özelliği doku işleme sürecine bağlı retraksiyon artefaktı nedeniyle tümör adacıkları etrafındaki stromanın yarıklar oluşturarak retraksiyonudur. Bu durum her zaman görülmese de görüldüğü zaman BHK'leri histopatolojik olarak taklit eden lezyonlardan ayırmada faydalıdır (14). Histopatoloji raporunda tümörün alt tipi, derin retiküler dermisten daha ilerisinde tümör invazyonu olup olmadığı, lateral ve derin cerrahi sınır durumu, perinöral invazyonun varlığı (dermisen altındaki siniri tutuyorsa veya tutulan en büyük sinirin çapı $\geq 0,1$ mm ise) ve anjiyolenfatik invazyon olup olmadığı belirtilmelidir (2, 70).

Nodüler BHK'lerin histopatolojisinde, epidermisten dermise doğru uzanan oval ya da yuvarlak, geniş, malign bazaloid keratinositlerden oluşan büyük dermal nodüller izlenir. Ülserasyon ve ona eşlik eden inflamatuvar yanıt görülebilir. Periferik palizadlanma (tümör epiteli ve stroma arasındaki yarıma artefaktına ikincil) ve peritümöral yarıklar belirgindir. Santralde nükleuslar düzensiz ve rastgele dağılmıştır. Stroma az hücrelidir; amiloid birikimi veya keloidal tip kollajen stroma görülebilir ancak dezmozoplazi görülmez. Birçok BHK'de fonksiyonel melanositler bulunur ve tümör yuvalarındaki ve stromal melanofajlardaki melanin pigmentini üretirler. Geniş tümör adalarında santralde nekroz ve buna bağlı kistik boşluklar gelişebilir. Keratinize BHK'de tümör yuvalarının santrali matür keratin içerir. Nodülokistik veya kistik BHK'de, tümör adaları içinde kistik dejenerasyon ve müsün havuzları bulunur (1, 14, 66).

Yüzeyel BHK'nin histopatolojisinde; miksoid stroma ve bant tarzı likenoid infiltrasyon ile epidermis tabanından veya adneksiyal epitelden papiller dermise uzanan fakat daha derine uzanmayan periferik palizatlanan bazaloid hücre lobülleri görülür. Bu lobüllere yarıklanma da eşlik edebilir. Bu tümör lobülleri aslında birbiriyle aę benzeri bağlantı yapsa da, genellikle iki boyutlu kesitlerde atlanan tümörsüz alanlar varmış gibi görüldüğü için multifokal yüzeyel BHK olarak isimlendirilir (1, 14, 66).

Pinkus'un fibroepitelyomasında, iğsi hücreli (fibroblastik) eozinofilik bir stroma içinde epidermisten uzanarak birbiriyle retiküler bir patern oluşturacak şekilde anastomoz yapan

bazaloid keratinositlerden oluşan tümör hücreleri izlenir. Periferik palizatlanma ve peritümöral retraksiyon daha az belirgindir (1, 14, 66).

Foliküler farklılaşmalarıyla bilinen infundibulokistik BHK'ler mikroskopik olarak anastomoz yapan bazaloid hücre dizileri ve dağınık küçük infundibulum benzeri kistik yapılardan oluşan iyi sınırlı tümörlerdir (1).

Hem morfeik hem de infiltratif alt tiplerde histopatolojide az sayıda bazaloid keratinositten oluşan açılanarak sonlanan ince kordonlar görülür. İnfiltratif BHK'de bazaloid hücreler klasik müsinoz/miksoid stromaya gömülüdür. Bazen çentikli olabilen değişken büyüklükteki bu bazaloid tümör hücre yuvaları normal dermal kollajeni infiltre eder. Tümörün, derin sınırında düzensiz yayılan bir infiltrasyon paterni vardır. İnfiltratif BHK'lerin yaklaşık üçte biri, nodüler bir BHK komponenti de içerir. Bu alt tipte perinöral invazyon daha sık görülür. Morfeik lezyonlarda dar bazaloid tümör kordonlarının sklerotik kollajen stroma tarafından sıkıştırılarak normal dermal mimarinin bozulduğu görülür. Periferik palizatlanma ve retraksiyon artefaktları nadirdir. Tümör stroması, immünohistokimyasal incelemede düz kas alfa-aktin ile pozitif boyanır. Bu tümörler derine penetre olur ve çevreleyen stroma ile düzensiz, derin infiltratif bir sınır gösterir. Sıklıkla sklerozan/morfeik, mikronodüler ve infiltratif BHK'lerin histopatolojisinde örtüşen özellikler izlenir ve bu durum, bu üç tümör tipinin "infiltratif BHK" adı verilen ortak bir grupta gruplandırılması önerisine yol açmıştır (1, 66).

Mikronodüler BHK, çoğunlukla üstteki epidermis ile bağlantısı olmayan, dermis ve subkutis boyunca dağılmış, çoğunlukla yuvarlak, oval veya ince çok sayıda küçük bazaloid hücre gruplarının bulunduğu lezyonları ifade eden histopatolojik bir alt tiptir. Bunlar, ince bir stromayla çevrelenerek normal dermisten ayrılmış satellitler olarak görünebilir. Tümörler, yarısından fazlası yuvarlak, küçük, ayırık hücre gruplarından oluşan düzensiz ve infiltratif derin veya periferik kenarlara sahiptir. Ana tümör kitlesinden uzakta tek nodüller görülebilir. Tümörler büyük boyutlara ulaşabilir ve perinöral tutulum gösterebilir. Periferik palizatlanma ve retraksiyon artefaktı, nodüler BHK lezyonlarına kıyasla hafiftir (1). BHK'lerin tahminen %15'inde meydana gelen bu patern nodüler ve infiltratif BHK dahil olmak üzere sıklıkla diğer histopatolojik paternlerle birlikte görülebilir (1, 66, 71).

Bazoskuamöz karsinomun mikroskobisinde, değişen oranlarda SHK ile beraber histolojik ve immünofenotipik olarak farklı BHK bölgeleri izlenir. İki büyüme paterni arasında bir geçiş bölgesi olabilir veya bunlar yakından iç içe geçmiş olabilir. İmmünohistokimyasal ve boyama teknikleri bir tümör hücresinden diğerine farklılaşmayı düşündüren, BHK ve SHK'nin geçiş

bölgesi olan alanları göstermiş, bu da pluripotent BHK hücrelerinin artık daha agresif SHK benzeri hücrelere farklılaştığına inanılmasına neden olmuştur. BHK alanları tipik bazaloid hücre büyümesini gösterir ve sıklıkla infiltratif histolojiye sahiptir; SHK bölgeleri keratinizasyonla birlikte histolojik atipi gösterir. Lezyonların %5,5'inde perinöral invazyon görülür (1, 66).

4.5.2. Dermatoskopi

Dermatoskopi, özellikle pigmentli deri lezyonlarının değerlendirilmesinde önemli ek morfolojik ayrıntıları göstererek tanının konulabilmesini kolaylaştıran, basit ve invaziv olmayan bir inceleme yöntemidir. Epidermis, dermoepidermal bileşke ve yüzeysel dermisteki renk ve yapıların değerlendirilmesine olanak verir. Çoğu dermatoskopik yapı belirli histopatolojik korelasyonlara karşılık geldiğinden dermatoskopi, makroskopik klinik dermatoloji ile mikroskopik histopatoloji arasında bir köprü görevi görür (72).

Günümüzde muayenede; basitçe odaklanabilir büyütme merceği, LED aydınlatma ve saydam bir temas plakasından oluşan kolaylıkla çalıştırılabilen basit el dermatoskopları kullanılabilir. İnceleme sahasına immersiyon yağı, parafin yağı, ultrason jeli gibi hava/cam ve hava/deri arayüzleri arasındaki kırılma indekslerindeki büyük farklılıkların giderilerek ışığın yansımalarının ve dağılmasının azaltılmasını ve derinin daha geçirgen olmasını sağlayan sıvıların sürülmesine ihtiyaç duyulan non-polarize dermatoskopi ve temas sıvısına gereksinim duyulmayan, yüzey yansımalarını elimine eden polarize filtrelerin kullanıldığı polarize dermatoskopi olarak iki farklı yöntem kullanılmaktadır. İki yöntemin farklı alanlarda birbirine üstün farklı özellikleri vardır (72).

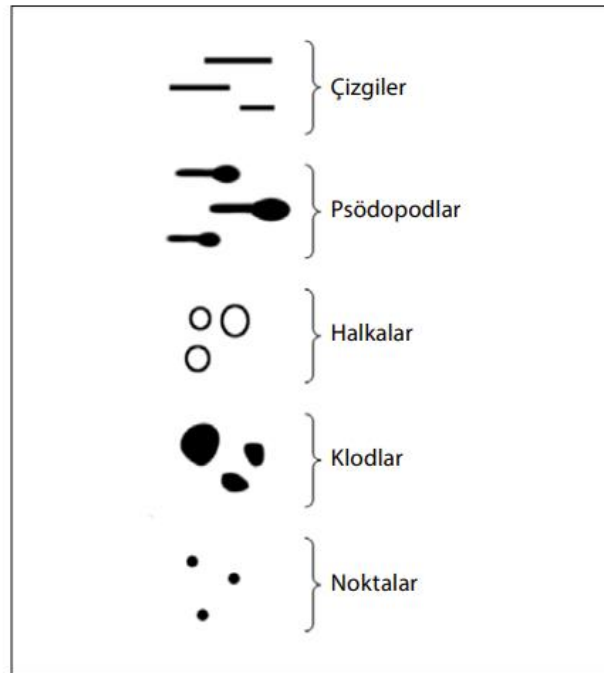
Dermatoskopi günümüzde ağırlıklı olarak melanositik nevüs ve melanom gibi pigmentli deri lezyonlarının incelenmesinde kullanılsa da, benign veya malign epitelyal neoplaziler, hemanjiomlar ve vasküler malformasyonlar gibi non-melanositik lezyonların değerlendirilmesinde de önemlidir. Hafif pigmentli veya pigmentsiz lezyonlarda da dermatoskopi, vasküler yapılar hakkında değerli tanısal bilgiler verebilir (72).

Özellikle pigmentli lezyonların dermatoskopik değerlendirilmesi için birçok farklı yazar ve konsensus tarafından birçok terim, kriter ve skorlama sistemi önerilmiştir. Fakat bunların anlaşılmasının güçlüğü, kullanılan bazı terimlerin net açıklayıcı karşılığının olmaması, farklı kişiler tarafından farklı anlaşılması ve bazılarının oldukça metaforik olması nedeniyle yeni bir yöntem tanımlanmasına ihtiyaç doğmuştur. Bu yöntem aslında 1987'de Pehamberger, Steiner

ve Wolff tarafından pigmentli deri lezyonlarının temel tipleri arasında ayırım yapabilmek için tanımlanan ilk analitik yöntemin; tüm dekoratif aksesuarlardan arındırılmış, tutarlı, kapsamlı ve mantıklı olacak şekilde modifiye edilmiş ve basit dili aracılığıyla herkes için erişilebilir hale getirilmiş olan patern analizidir. Patern analizinin birçok bakımdan diğer araştırma tekniklerinden üstün olduğu gösterilmiştir (72).

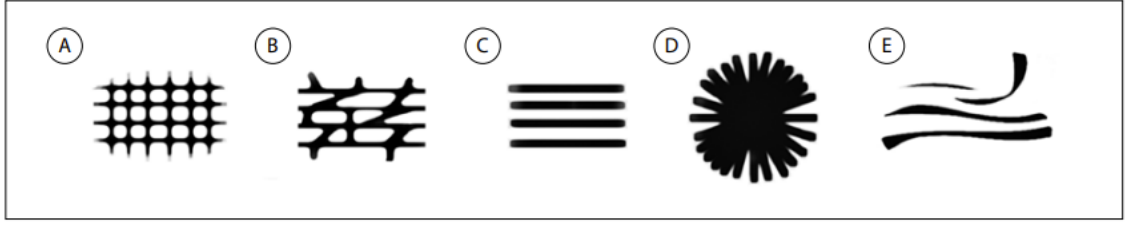
4.5.2.1. Patern Analizi

Patern analizini baz alan yöntemde; temel elemanlar, temel paternler, renkler ve ipuçları (damarlar gibi) kullanılarak klinik tanıya varmaya çalışılır. Deri lezyonları çok çeşitli görünümlere sahip olmalarına rağmen mümkün olan en doğru tanıyı koyabilmek için, çizgiler, psödopodlar, halkalar, klodlar ve noktalar olmak üzere beş temel eleman kullanılarak tanımlanabilir (Şekil 4.1). Her temel eleman bir paternin parçası olabilir, ancak bir patern oluşturmak için aynı temel elemanın birden çok sayıda bulunması ve pigmentli lezyonun önemli bir bölümünü kapsamaması gerekir. Çizgi paterni retiküler, dallanan, paralel, radyal ve eğik olmak üzere tanısal öneme sahip beş tipte sınıflandırılır (Şekil 4.2). Çizgilere ek olarak diğer temel elemanlardan herhangi birisinin kümelenmesi de patern oluşturabilir. Temel elemanların bulunmadığı ya da patern oluşturmayacak kadar az sayıda olduğu alanlardaki patern “yapısız” olarak adlandırılır. Pigmentli bir lezyon bir ya da daha fazla paternden oluşabilir (72) (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Beş temel eleman

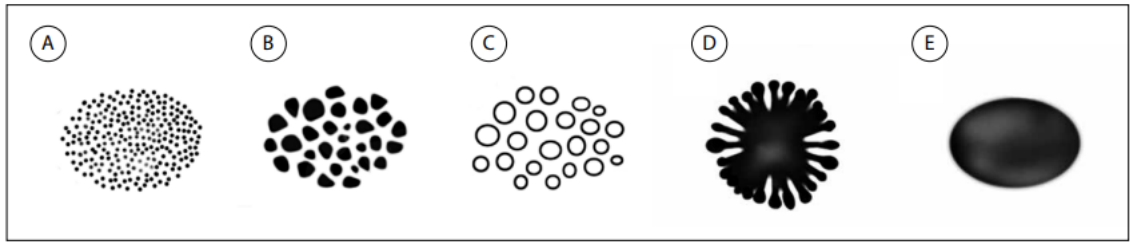
H. Kittler'in Dermatoloji kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.



Şekil 4.2. Çizgilerin beş olası paterni

A, retiküler; B, dallanan; C, paralel; D, radyal; E, eğik

H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.



Şekil 4.3. Diğer temel paternler

A, Nokta paterni; B, Klod paterni; C, Halka paterni; D, Psödopod paterni; E, Yapısız

H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

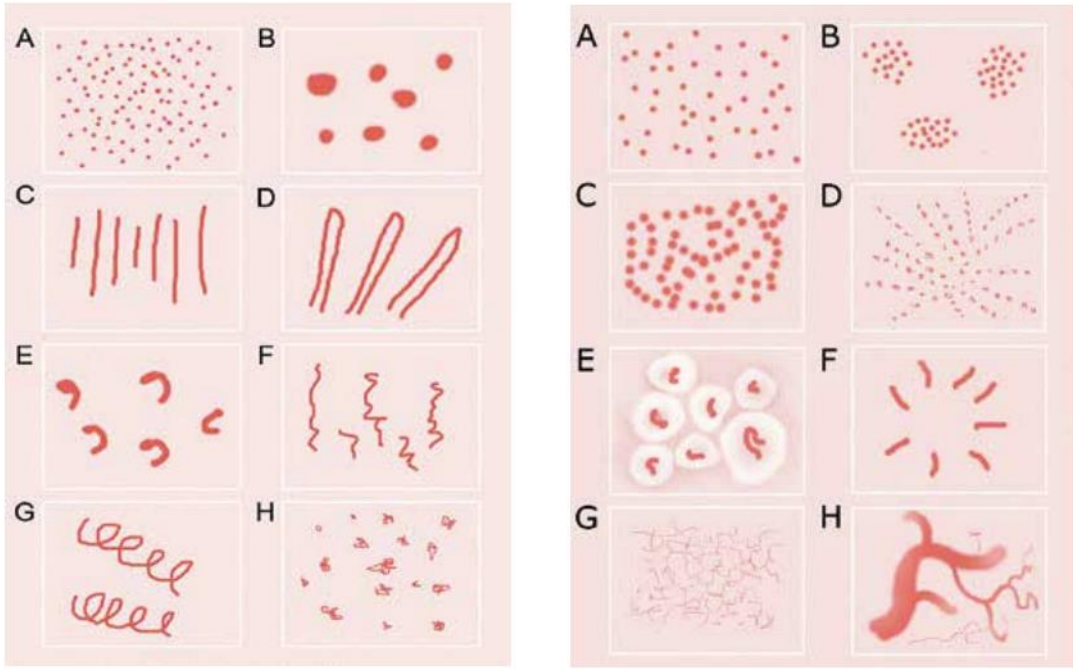
Bir pigmentli lezyon değerlendirilirken paternin yanında rengi değerlendirmek de önemlidir. Melanin en önemli pigmenttir. Bulunduğu deri katmanına, yoğunluğuna ve epidermisin kalınlığına bağlı olarak melanin siyah, kahverengi, gri ya da mavi renkte görünebilir. Hemoglobin melaninden sonraki en önemli ikinci pigmenttir. Kanama koyu kırmızı ya da siyah renkte görülebilir. Ülsere lezyonlarda, yüzeyden sızan serum kırmızı kan hücreleri ile karışarak turuncu renge neden olur. Keratin beyaz ya da sarıdır. Dermisin fibrozisi ya da sklerozu beyaz görünür (Şekil 4.4). Pigmentli bir lezyon bir ya da birkaç renkten oluşabilir. Tanıya giden yolda ilk adım paternleri ve renkleri tanımlamak olmalıdır (72).



Şekil 4.4. Dermatoskopide renkler

H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

Pigmentli lezyonlara bazen yalnız patern ve renk analizi ile tanı konabilse de, sıklıkla ipuçlarına da bakılır. Damar paternlerinin analizi genellikle tanı için ek bir ipucu işlevi görür. Damarlar tarafından oluşturulan paternler, melanin tarafından oluşturulan paternlere göre, genellikle daha az spesifik olmalarına rağmen pigmentsiz lezyonlarda, değerlendirilebilir tek ipucu olabilirler. Damarlar da, pigmentli yapılar gibi noktalar, klodlar ya da çizgiler olarak sınıflandırılmıştır. Çizgi damarlar; şekilsel farklılıklarına göre düz, ilmik, kavisli, kıvrımlı, sarmal ve yumak damarlar olarak adlandırılmaktadır. Pigment paternlerine benzer şekilde, aynı tip damarların toplanması, damar paternlerini oluşturmaktadır. Kalın” veya “ince” ve “kısa” veya “uzun” nitelemeleri çizgi damarları tanımlamak için kullanabilir ek özelliklerdir. Damarların morfolojilerine ek olarak, düzenlenmeleri (rastgele, kümesel, çizgisel, santral, radyal, retiküler, dallanan) de tanıda önemlidir (72).



Şekil 4.5. Dermatoskopide damar paternleri ve damarların düzenlenmesi

Sol: Nokta damarlar (A), klod damarlar (B), çizgi damarlar (C-G); düz damarlar (C), ilmik damarlar (D), kavisli damarlar (E), kıvrımlı damarlar (F), sarmal damarlar (G), yumak damarlar (H) - H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

Sağ: Rastgele damarlar (A), kümesel damarlar (B), serpiginöz (C); çizgisel damarlar (D), santral damarlar (E), radyal damarlar (F), retiküler damarlar (G), dallanan damarlar (H) - H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

4.5.2.2. Bazal Hücreli Karsinomda Dermatoskopik Bulgular

BHK tanısına yönelik yapılan çalışmaların sistematik bir derlemesinde, çıplak gözle yapılan muayenenin duyarlılığı %66,9 ve özgüllüğü %97,2 iken, dermatoskopinin eklenmesiyle bu oran sırasıyla %85 ve %98,2'ye çıkmıştır. BHK tanısı için dermatoskopinin genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91,2 ve %95 bulunmuş ve bu oranların pigmentli BHK'de pigmentsizden daha yüksek olduğu görülmüştür (73).

Dermatoskopi, BHK'leri diğer neoplastik ve inflamatuvar hastalıklardan ayırmaya yardımcı olarak tanısal doğruluğu artırır, tümörün klinik olarak henüz göze çarpmadığı erken aşamalarda tespit edilmesini sağlar. BHK tanısı için dermatoskopinin bildirilen tanısal doğruluğu, BHK alt tipine ve kontrol grubunda yer alan hastalık grubuna bağlı olarak %95 ile %99 arasında değişmektedir. Vasküler yapıların ve fibrozisin dermatoskopik değerlendirmesi özellikle faydalıdır. Dermatoskopi, pigmentli BHK'leri diğer pigmentli neoplazilerden ayırmaya yardımcı olur. Ayrıca kanıtlar; biyopsi öncesi histopatolojik alt tip, klinik olarak saptanamayan pigmentasyonun varlığı, tümörün klinik olarak görülebilen sınırların ötesine

yayılması ve ablatif olmayan tedavilere yanıt hakkında değerli bilgiler sağladığı için yöntemin tümörün yönetimi için de yararlı olduğunu göstermektedir (4, 5).

BHK'nin dermatoskopik paternleri, histopatolojik korelasyonları ve ilişkili alt tipleri birçok çalışmada tanımlanmıştır. BHK'nin dermatoskopik değişkenliği, çeşitli faktörlere bağlı olarak bu kriterlerin farklı kombinasyonlarının bir sonucudur. Dermatoskopik paternin en önemli belirleyicisi olan histopatolojik alt tipin yanı sıra, cinsiyet, yaş ve pigment özellikleri gibi hastayla ilgili faktörlerden de etkilendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (5). Ayrıca bir bireydeki birden fazla BHK'nin genellikle tekrarlayan bir dermatoskopik desen sergilediği gözlemine dayanan BHK'nin imza modeli kavramından söz edilmektedir (74) .

Tarihsel olarak Menzies'in pigmentli BHK tanısı için pigment ağının yokluğuna ek olarak kullandığı dermatoskopik kriterleri başlangıç kabul eden ve zamanla yapılan çalışmalarla genişleyen literatürde BHK tanısı için en yaygın ve çoğu zaman ortak bulguları ifade eden dermatoskopik kriterler patern analizine göre değerlendirildiğinde; dallanan ve lineer damarlar (dallanan ve yüzeysel telanjiektaziler), radyal çizgiler, genellikle farklı boyut ve şekillerde tek ya da kahverengi klodlarla beraber mavi-gri klodlar (ovoid yuvalar, globüller), gri, mavi ve/veya kahverengi noktalar ve yapısız alanlardan oluşan paternler, çoklu erozyonlar, ülserasyon, klod içinde klod yapıları (konsantrik yapılar), yapısız beyaz alanlar (porselen benzeri yapılar, beyaz çizgiler veya beyaz klodlar), pembe-beyaz yapısız alanlar (parlak beyaz-kırmızı alanlardır) dir. Pigmenti melaninden kaynaklanan epitelyal tümör hücre yuvaları yüzeysel ise BHK kahverengi ya da gri, derinde ise mavi renkte görünür. Turuncu renkli yapısız alanlar, serum kurutları ile kaplanmış çoklu erozyonlar veya ülserler ile ilişkilidir. Radyal çizgiler, periferde bulunan, lezyonu çepeçevre sarmayan ve ortak bir tabanla birleşen segmental çizgiler (yaprak benzeri alanlar) ya da hem periferde hem lezyonun santralinde bulunabilen santral hiperpigmente bir nokta ya da klodla birleşen çizgiler (tekerlek parmağı benzeri alanlar) olmak üzere iki paternde izlenebilir. Her iki radyal çizgi paterni de BHK tanısında çok güçlü ipuçlarıdır. BHK'de görülen özellikle pigment yokluğunda önem kazanan damar paterni önemli bir ipucudur ve tüm vasküler paternlerin en spesifik olanıdır. BHK'nin tipik damar paterni, kalın bir gövdeden çıkan dallanan kıvrımlı damarlardır. Ancak, bu patern nodüler BHK'lerde sık görülürken, yüzeysel tip BHK'lerde genellikle görülmez. Yüzeysel tip BHK dallanma göstermeyen, ince, lineer kıvrımlı damarlardan ve nadiren de yumak damarlardan oluşan damar paterni ile karakterizedir (2, 5, 72, 75-77). Son zamanlarda, çok sayıda kümelenmiş sarı-beyaz globüller, özellikle baş ve boyundaki yüksek riskli alt tiplerde BHK'nin yeni bir tanısal dermatoskopik özelliği olarak tanımlanmıştır (78). BHK'leri de içeren 31 çalışmayı analiz eden

sistematik bir derlemede, BHK'de tespit edilen en yaygın dermatoskopik özellikler dallanan damarlar (%59), parlak beyaz yapısız alanlar (%49) ve büyük mavi-gri ovoid yuvalar (%34) olarak bulunmuştur. Ancak bu kriterlerin sıklığı alt tipe göre değişmektedir (6).

Literatürdeki çalışmalarda kimi zaman metaforik dil kimi zaman patern analizi kullanılarak BHK bulgularını tanımlamaya çalışan dermatoskopik terimler bu çalışmada pigmente yapılar, vasküler yapılar ve diğer yapılar olmak üzere üç başlık altında toplanarak mümkün oldukça patern analizinin basit diliyle ifade edilmeye çalışılmıştır (79).

4.5.2.2.1. Pigmente Yapılar

4.5.2.2.1.1. Mavi-gri Ovoid Yuvalar/Globüller/Noktalar

‘Mavi-gri ovoid yuvalar’, bir bölümü oval (ovoid) olan mavi ve gri klodların kümelenmesi şeklinde tanımlanan metaforik bir terimdir. Klodlar genellikle farklı boyutlardadırlar ve lezyon boyunca düzenli dağılım göstermeyerek gruplar halinde yoğunlaştıklarından yuva terimi kullanılmıştır. Bu BHK için oldukça spesifik bir kriterdir. Patern analizinde klod sözcüğü, herhangi bir renkte, yuvarlak, oval ya da poligonal, keskin sınırlı yapıları tanımlar. Bu yuvaların daha küçük boyutta olanlarını ifade etmek için metaforik dilde mavi-gri globüller olarak tanımlanan yapılar aslında klodların alt grubudur. Bazı çalışmalarda bu globüllerin noktalarla beraber görülmesi nedeniyle her ikisini de içerecek şekilde “multiple mavi gri globüller ve noktalar” terimi kullanılmıştır. Oval yuvalar, histolojik olarak dermisteki büyük, iyi sınırlı BHK tümör adacıklarına karşılık gelirken, mavi-gri globüller dermisteki küçük BHK tümör yuvalarını, mavi-gri noktalar ise dermoepidermal bileşkedeki veya yüzeysel dermisteki küçük BHK agregatlarını temsil eder. Bu BHK tümör adalarının mavi-gri rengi, melanosit kolonizasyonu ve melanizasyonundan kaynaklanır (5, 72, 80, 81). Bu çalışmada yuva ya da globül terimleri kullanılmamış, mavi ve gri renkli küçük ya da büyük klodlar olarak patern analizi dilinde ifade edilmişlerdir.

4.5.2.2.1.2. Odak Noktalar

Net görünen gri noktalarlardır. Literatürde BHK tarif edilirken genelde odak mavi-gri noktalar teriminin kullanıldığı görülmektedir. Bu noktalar histopatolojide dermoepidermal bileşke ya da dermisteki serbest melanin pigmenti birikimi ve/veya papiller ve retiküler dermisteki küçük pigmentli neoplastik hücre agregatlarına denk gelirler. Genellikle melanositik

lezyonlarda görünen kahverengi ve siyah noktalar da BHK'de görülebilir (5, 6, 75, 80). Bu çalışmada noktalar renklerine göre ayrı ayrı tarif edilmiştir.

4.5.2.2.1.3. Akçaağaç Yaprağı Benzeri Alanlar/Yaprak Benzeri Alanlar

Akçaağacı yaprakları ya da yaprak benzeri yapılar lezyonun periferindeki radyal, ortak bir tabanları olan renkleri kahverengiden gri-maviye değişen çizgilerdir. Bu kriter BHK için göreceli olarak spesifiktir. Histopatolojik olarak çoğunlukla epidermis daha az sıklıkla dermisteki lobüler uzantılarla birbirine bağlanan, pigment agregatları içeren çok odaklı tümör yuvalarına karşılık gelir (5, 72). Bu çalışmada bu bulgu patern analizine uygun olarak ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler olarak adlandırılmıştır.

4.5.2.2.1.4. Tekerlek Parmaklığı Benzeri Alanlar/Konsantrik Yapılar

Kendisinden daha koyu kahverengi, siyah veya mavi santral bir nokta ya da klod ile birleşen genellikle ten rengi, bazen mavi ya da gri olabilen radyal çizgilerden oluşan yapılar 'tekerlek parmaklığı benzeri alanlar' olarak bilinirler. BHK için ileri derecede spesifiktirler ve diğer lezyonlarda görülmezler. Bu yapının prekürsörü ya da bir diğer varyantı olduğu düşünülen konsantrik yapılarda, tekerleği anımsatan ancak parmaklıklarının görülmediği, açık pigmentli bir klodun ortasında koyu pigmentli bir nokta bulunur. Histopatolojik olarak epidermisle bağlantılı santrali pigmente parmak benzeri projeksiyon gösteren tümör yuvalarına karşılık gelirler (5, 72). Bu çalışmada patern analizine uygun olarak tekerlek benzeri yapılar için 'ortak noktada birleşen pigmente çizgiler', konsantrik yapılar için 'klod içinde klod' terimleri kullanılmıştır.

4.5.2.2.1.5. Lekeler

Leke sözcüğünün özgün anlamı koyu pigmentli (kahverengi ya da siyah) yapısız alandır, sıklıkla melanositik lezyonları tanımlamakta kullanılsa da bazen BHK'lerde de görülür. Patern analizinde yapı ve renk arasında ayırım yapılır. Yapısız alanlar herhangi bir renkte olabilirler ve kahverengi, siyah, mavi, gri, beyaz ya da kırmızı yapısız alanlar olarak adlandırılırlar. Histopatolojik olarak, altta yatan dermiste pigment bulunsun veya bulunmasın, epidermis boyunca bol miktarda melanin içeren hiperpigmentasyonu temsil ederler (72, 80). Bu çalışmada yapısız alanlar için kahverengi-gri ya da mavi-gri şeklinde renk belirtilerek patern analizi dili kullanılmıştır.

4.5.2.2.1.6. Mavi-beyaz Tül/Mavi Tül

‘Mavi-beyaz tül’ veya ‘mavi tül’, dermatoskopide en iyi bilinen ve de en tartışmalı terimlerden biridir. Aslında lezyonun tamamını kaplamayan buzlu cam benzeri görünümde mavi yapısız alan anlamını taşır. Mavi ve beyazın üst üste gelmesi izlenimini veren, saydam görünümlü lezyonlarda mavi-beyaz tül, bu üst üste gelme söz konusu olmadığına da ‘mavi tül terimi’ kullanılmaktadır. Önemli bir melanom kriteri olarak kabul edilse de bazen pigmentli BHK’de de görülmektedir. Histopatolojik olarak akantoz ve kompakt ortokeratoz ile dermiste yoğun pigmentli melanositlere ve/veya melanofajlara karşılık gelir (72, 80). Bu çalışmada bu bulgu patern analizine uygun olarak mavi-gri yapısız alan şeklinde ifade edilmiştir.

4.5.2.2.2. Vasküler Özellikler

4.5.2.2.2.1. Dallanan Damarlar/ Telenjiektaziler

Büyük çaplı bir ana damar gövdesinden ağaç dallarına benzer şekilde daha ince dalların ayrılmasıyla oluşan bir paternle karakterize kıvrımlı damarlardır. Renkleri parlak kırmızıdır, tümörün yüzeyinde ve epidermisin hemen altında konumlanmaları nedeniyle oldukça net görülürler. Histopatolojik olarak; dermiste bulunan tümör hücrelerindeki neovaskülarizasyonu sağlayan dilate damarlara karşılık gelirler (5, 82). Bazı çalışmalarda klasik, ince, kısa, kısa-ince dallanan damarlar olarak alt kategorilere ayrılmışlardır (69, 81, 83). Bu çalışmada aslında bir düzenlenme paterni belirtmesine rağmen BHK’ye oldukça özgü olması nedeniyle dallanan damarlar terminolojisi kullanılmıştır.

4.5.2.2.2.2. Süperfasial Kısa/İnce Telenjiektaziler

Literatürde birçok çalışmada bu şekilde isimlendirilen bu damarlar aslında çok az dallanan, kısa, ince, odak lineer kıvrımlı damarları temsil eder. Histopatolojik olarak papiller dermisteki telenjiektatik damarlara karşılık gelirler (5, 75). Bu çalışmada bu damarlar patern analizine uygun olması açısından kısa, ince, kıvrımlı damarlar olarak isimlendirilmiştir.

4.5.2.2.2.3. Diğer Damarlar

BHK’lerde daha az sıklıkla da olsa diğer damar paternlerinin bulunabileceği gösterilmiştir (6, 75). Bu çalışmada diğer damarlar dallanan, kıvrımlı, nokta, yumak, U ve kompleks U damarlar olarak patern analizine uygun şekilde sınıflandırılmıştır.

4.5.2.2.3. Diğer Özellikler (Pigmentsiz-Damarsız)

4.5.2.2.3.1. Erozyonlar

Küçük kahverengi-kırmızı ya da kahverengi-sarı renkte histopatolojik olarak epiderminin yüzeyel kaybını gösteren kurutlardır (5).

4.5.2.2.3.2. Ülser

Histopatolojik olarak epiderminin kaybına karşılık gelen, genellikle üzeri hemorajik kurutla kaplı, dermatoskopide bir veya daha fazla kırmızı ya da kırmızı-siyah yapısız alan şeklinde görünen yapılardır (5).

4.5.2.2.3.3. Beyaz Yapısız Alanlar/Parlak Kırmızı-beyaz Yapısız Alanlar/Porselen Benzeri Beyaz Alanlar/Pembe-beyaz Yapısız Alanlar/Sütlü Pembe Alanlar

Histopatolojik olarak difüz dermal fibrozis ya da tümörün fibrotik stromasına karşılık gelen translüsen ya da opak beyazdan kırmızı-pembeye değişen renklere yapısız paternde alanlardır (5, 81). Bu çalışmada beyaz yapısız alanlar ve pembe-beyaz yapısız alanlar olarak iki ayrı şekilde belirtilmiş, sadece polarize ışıktaki görülen beyaz poligonal yapılar beyaz yapısız alanlarla beraber değerlendirilmiştir.

4.5.2.2.3.4. Beyaz Çizgiler (Krizalitler)

Dermisteki fibrozis ve skleroza karşılık gelen birbirine dik, kısa ve kalın kesişen beyaz çizgilerdir. Sadece polarize ışıktaki görünürler (5, 72, 80).

4.5.2.2.3.5. Beyaz Halkalar ve Rozetler

Dört beyaz çizginin kare ya da eşkenar dörtgen şeklinde bir araya gelmesidir. Beyaz parlak yapısız alanların bir çeşidi oldukları düşünülür. Yalnız polarize dermatoskop kullanıldığında görülürler. Patern analizi dilinde bu yapı kare içinde düzenlenmiş 4 beyaz nokta ya da non-polarize dermatoskopla bakıldığında bu 4 nokta tek bir beyaz klod olarak görüldüğü için, 4 nokta klodu olarak adlandırılır. Bu yapıya aktinik keratoz ve SHK'de sık rastlansa da neoplastik veya nonneoplastik birçok lezyonda rastlanabilir (72, 80, 84). Histolojik olarak foliküler açıklıkların hiperkeratozuna karşılık gelirler (80, 85).

Beyaz halkalar, turuncu/sarı bir keratin tıkaçını çevreleyen parlak beyaz halkalardır. Histopatolojik olarak infundibular epidermisin akantozu ve hipergranülozuna karşılık gelirler. Beyaz halkalar daha çok SHK ve keratoakantomlarla ilişkili iken bazen BHK'lerde de görülür (80, 86).

4.5.2.2.3.6. Sarı Globüller/Sarı-beyaz Globüller/May Globülleri

Bazı BHK'lerde multiple beyaz-sarı agrege globüller olarak tanımlanan yapılar izlenir. Bu yapılar hem polarize hem non-polarize ışıpta görülebilir ve bu özellikleriyle parlak beyaz yapısız alanlardan ve milia benzeri kistlerden ayrılırlar. Son zamanlarda bir çalışmada BHK'nin agresif alt tipleriyle pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik olarak tümör nodüllerinin içinde veya çevresinde izole yuvarlak distrofik kalsifikasyon alanlarına ve kalsifiye keratokistlere karşılık geldiği düşünülmektedir (78). Bu çalışmada hem polarize hem non-polarize ışıpta görülen ve sınırları belirgin olan bu yapılar oldukça spesifik olduklarından patern analizine de uygun şekilde beyaz kalsifiye klodlar olarak isimlendirilmişlerdir.

4.5.2.3. Alt tiplere Göre Dermatoskopi

BHK'nin dermatoskopik kriterleri altta yatan histopatolojik değişikliklere karşılık geldiğinden dermatoskopinin farklı histopatolojik alt tiplerde farklı özellikler göstermesi, BHK'nin preoperatif sınıflandırması için değerli bilgiler sağladığını göstermiştir (5, 7, 87, 88).

Dermatoskopide beyazdan pembe-kırmızıya değişen yapısız alanlar, çok sayıda küçük erozyonlar, dallanma göstermeyen ya da çok az gösteren kısa ince kıvrımlı damarlar, ortak bir tabanda birleşen radyal çizgiler-klodlar, ortak bir nokta ya da klodda birleşen radyal çizgiler, çoklu mavi-gri nokta ve klodlar görülmesi yüzeysel BHK düşündürür. Polarize dermatoskopi kullanıldığında, kısa beyaz çizgilerin varlığı da tanı için ek bir bulgudur. Ülser, mavi-gri klodlar ve dallanan damarlar negatif belirleyicilerdir (5, 6, 67, 73, 89).

Nodüler BHK'lerin en sık ve çarpıcı dermatoskopi bulgusu net görülen, parlak kırmızı, büyük gövdeli dallanan damarlardır. Bunu parlak beyaz yapılar ve ülserasyon izler. Pigmente tümörlerde genellikle dallanan damarlarla ilişkili çok sayıda mavi-gri nokta ve klod izlenir (5, 6, 75).

Morfeik BHK'lerin dermatoskopisinde sıklıkla altta yatan sklerozun neden olduğu beyaz yapısız bir alan ve nodüler BHK'nin damarlarına göre daha ince, daha dağınık ve daha az

dallanma gösteren dallanan damarlar izlenir. Ülserasyon varlığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (5, 6, 90).

İnfiltratif BHK'ler dermatoskopide nodüler BHK'nin damarlarına göre daha ince, daha dağınık ve daha az dallanma gösteren dallanan damarlar, ülserasyon, parlak kırmızı alanlar, beyaz-kırmızı yapısız alanlar, çok sayıda mavi-gri klod ve kısa ince kıvrımlı damarlar gösterebilir (5-7).

Bazoskuamöz lezyonlar dermatoskopide; odak dışı periferik dallanan damarlar, yüzeysel skuamalar, ülserasyon, keratin, beyaz yapısız alanlar, hemorajik kurutlar, mavi-gri yapısız alanlar ve keratin üzerinde kan damlaları dahil olmak üzere hem BHK hem de invaziv SHK'nin örtüşen özelliklerini sergileyebilir (2, 91, 92).

Pinkus fibroepitelyoma, BHK'nin nadir görülen bir varyantıdır; dermatoskopik olarak beyaz-pembemsi bir arka plan rengiyle, merkezde ince dallanan damarlar ve periferde nokta damarlarla karakterizedir (5).

4.6. Evreleme ve Tedavi

BHK'lerin metastaz yapma olasılığı çok düşüktür (<%0,1) ve genellikle prognozları oldukça iyidir. Fakat BHK'ler dokuda lokal olarak önemli derecede destrüksiyona neden olarak geniş yumuşak doku, kıkırdak ve kemik alanlarına yayılabilir. Klasik tümöral, nodal ve uzak metastazdan oluşan üç aşamalı süreci takip etmeyen bu tümörlerin tedavisi planlanırken evrelemede TNM sınıflaması yerine risk sınıflaması kullanılır (2, 7, 70).

BHK'de tedavinin temel hedefi, tümör tamamen çıkarılırken fonksiyonelliğin ve kozmetik görünümün de mümkün olduğu kadar korunmasıdır. Tedavi kararları, vakanın kendine özgü bireysel faktörlerini ve hastanın tercihini hesaba katacak şekilde özelleştirilmelidir. Tedavide en etkili yöntemler cerrahi yaklaşımlardır ancak fonksiyon, kozmetik, hasta tercihi dikkate alınarak, optimal genel sonuçlara ulaşmak amacıyla ilk tedavi seçeneği olarak RT, topikal tedavi ya da sistemik tedavinin seçildiği durumlar olabilir (70).

4.6.1. Risk Sınıflandırması

BHK tanısı alan hastalarda özellikle güneş gören alanlar başta olmak üzere diğer bölgelerde melanom dahil cilt kanseri gelişme riskinin arttığı bilindiği için tam bir cilt

muayenesi yapılmalıdır (93). Bu muayeneden sonra tedavinin esas belirleyicisi olan risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu risk faktörleri tümörün rekürrens riskini etkileyebilecek faktörlerle ilişkilidir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rekürrense göre temel olarak düşük ve yüksek olmak üzere iki risk sınıfı tanımlamış, ayrıca lokal agresif hastalığı, nodal hastalığı ve metastatik hastalığı kapsayan ilerlemiş hastalık isminde bir sınıf için daha tedavi algoritması tanımlamıştır. Bu risk faktörleri tümörün kliniği, patolojisi ve hastanın öyküsüne dayanır. Herhangi bir yüksek risk faktörünün bulunması lezyonu yüksek risk kategorisine sokmak için yeterlidir. Lokal agresif hastalık ise; cerrahi ve/veya RT'nin tedaviyle sonuçlanamayacağı veya önemli bir fonksiyonel kısıtlamaya yol açabileceği düşünülen primer veya rekürren yaygın hastalık olarak tanımlanmıştır. Burada yaygından kasıt tümörün kemik, sinir ya da yumuşak doku gibi derin tutulum göstermesidir. Klinik muayenenin tümörün boyutunu belirlemek için yetersiz olduğu durumlarda, lokal agresif hastalığı olan hastalarda, hastanın tanı anında bölgesel veya uzak metastazla başvurduğu nadir durumlarda tedavi öncesi ilgi alanlara yönelik görüntüleme yapılması düşünülmelidir. Görüntüleme yöntemi ve hedeflenen alan, hastalığın şüphelenilen boyutuna (lokal, bölgesel, metastatik) bağlı olarak tedavi ekibinin takdirine bağlıdır. Perinöral invazyon varsa kontrastlı veya kontrastsız manyetik rezonans inceleme (MRI), kemik tutulumundan şüpheleniliyorsa kontrendike olmadığı sürece kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilir. Nodal veya uzak metastaz varlığı BT görüntüleme ile araştırılıp gerekirse histopatoloji ile teyit edilebilir (4, 70).

4.6.1.1. Risk Faktörleri

4.6.1.1.1. Klinik Faktörler

Tümörün anatomik yerleşimi ve büyüklüğü BHK'de nüks ve metastaz için iyi bilinen risk faktörleridir. Genel olarak yüzün "H bölgesini/ maske alanını (burun, dudaklar, göz kapakları, kaşlar, periorbital deri, çene, mandibula, kulaklar, preaurikuler ve postaurikuler alanlar, şakaklar) içeren baş-boyun bölgesinde gelişen BHK'lerin tekrarlama olasılığı gövde ve ekstremitelerde gelişenlere göre daha fazladır. Lezyon boyutu ve sınırlarının belirsizliği, nüks için bağımsız risk faktörleridir. Önceki tedavi modalitesinden bağımsız olarak tüm rekürren tümörler yüksek riskli olarak kabul edilir (4, 70).

4.6.1.1.2. Hasta Özellikleri

Organ nakli, kemoterapi, uzun süreli fototerapi alma öyküsü ve lezyon bölgesine daha önce radyoterapi uygulanmış olması gibi immüsupresyona neden olan durumlar yüksek risk faktörleridir (4, 70).

4.6.1.1.3. Histopatolojik Risk Faktörleri

BHK'nin histolojik alt tiplendirilmesi rekürrens riskinin önemli ve iyi bilinen bir göstergesidir. Mikronodüler, infiltratif, morfeik (sklerozan), bazoskumaöz gibi agresif büyüme paterni gösteren alt tiplerde rekürrens riski yüzeysel, nodüler, infundibulokistik ve Pinkus'un fibroepitelyoması gibi agresif olmayan alt tiplere göre daha yüksektir. Histolojik alt tipe dayalı sınıflandırmanın neden olabileceği olası yanlışlardan biri, lezyonun klinik olarak eksik örneklenmesi veya örneklenen materyalin kısmi olarak histopatolojik değerlendirilmesi ihtimalidir. Bir çalışmada BHK'lerin %18'inde daha agresif bir paternin gözden kaçırılarak alt tipin yanlış tanımlandığı, bir diğerinde biyopsi örneğinin incelenmesi sonrası yüzeysel BHK olarak tanımlanan tümörlerin %22,4'ünün, ileri histopatolojik değerlendirme sonrasında daha agresif bir alt tipe sahip olduğu bulunmuştur (4, 70, 94, 95). Perinöral invazyon (PNİ), BHK'lerde nadirdir ve görülme sıklığı %0,18-%10 arasında değişir. PNİ gösteren BHK önemli ölçüde artan bir rekürrens riski taşır. Baş ve boyun tümörlerinde PNİ veya büyük sinir tutulumundan şüpheleniliyorsa, kapsamlı bir kraniyel sinir muayenesi yapılmalı ve yayılımın boyutunu değerlendirmek ve/veya kafatası tutulumunu ekarte etmek için kontrastlı MRI düşünülmelidir (4, 70).

Tablo 4.1. NCCN'e göre BHK'de risk sınıflaması (70)

Risk grubu	Düşük Risk	Yüksek Risk
Lokalizasyon/boyut	Gövde, ekstremiteler <2 cm	Gövde, ekstremiteler \geq 2 cm Baş, boyun, eller, ayak, pretibial alan ve anogenital bölge
Sınırlar	İyi sınırlı	Kötü sınırlı
Primer veya rekürren	Primer	Rekürren
İmmüsupresyon	Yok	Var
RT öyküsü	Yok	Var
Alt tip	Yüzeysel, nodüler	Agresif alt tipler
Perinöral tutulum	Yok	Var

4.6.2. Risk Sınıflandırmasına Göre Tedavi

Tümör düşük risk grubundaysa; elektrodeseikasyon ve küretaj, shave ile çıkarma, 2-4 mm sağlam sınır ve postoperatif sınır kontrolü ile standart eksizyon, cerrahiye uygun olmayan hastalar için radyoterapi ya da klinik ve histolojik olarak yüzeysel BHK (dermal yayılımı olmayan) ile uyumlu tümörler için cerrahi olmayan yöntemler (topikal imikimod, topikal 5-fluorourasil, fotodinamik terapi, kriyoterapi) düşünülebilir. Eğer tümör dermisten daha derine uzanıyorsa elektrodeseikasyon ve küretaj, shave yerine cerrahi eksizyon tercih edilmelidir. Cerrahi eksizyon sonrası tümör cerrahi sınırlarda devam ediyorsa Mohs cerrahisi ya da “peripheral and deep en face margin assessment (PDEMA)” cerrahisine geçilebilir, reeksizyon yapılabilir ya da cerrahiye uygun olmayan adaylarda da RT uygulanabilir. Cerrahi olmayan modalitelerde kür oranının cerrahiye göre %10 daha düşük olduğu akıld tutulmalı, mümkünse cerrahi modaliteler öncelikli seçim olmalıdır (4, 70).

Tümör yüksek risk grubundaysa Mohs ya da PDEMA cerrahisi (özellikle ≥ 1 cm, H zonundaki, rekürren veya agresif histopatolojik alt tip gösteren tümörler), daha geniş sağlam cerrahi sınır (4-8 mm) ve post-operatif marjin kontrolüyle standart cerrahi eksizyon ya da cerrahiye uygun olmayanlar için multidisipliner bir yaklaşımla karar verilerek RT uygulanabilir. Cerrahi sonrası sınır pozitifliği devam ediyorsa reeksizyon ya da RT uygulanabilir. Hasta bu tedaviler için uygun değilse ilerlemiş BHK gibi değerlendirilmelidir. Eğer cerrahi sınır negatif ama PNI varsa adjuvan RT düşünülmelidir (4, 70).

NCCN ilerlemiş BHK'yi lokal agresif BHK, nodal BHK ve metastatik BHK olarak üçe ayırmıştır. Cerrahi ve/veya RT'nin tedaviyle sonuçlanamayacağı veya muhtemelen önemli bir fonksiyonel kısıtlılık oluşturabileceği primer veya rekürren yaygın hastalık olarak tanımlanan lokal agresif BHK'de multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmelidir. Cerrahi yaklaşımda Mohs cerrahisi veya PDEMA eğer mümkün değilse vertikal kesitsel histolojik değerlendirme ile standart cerrahi eksizyon düşünülmelidir. Cerrahi öncesi neoadjuvan sistemik tedavi verilebilir. RT bir diğer tedavi seçeneğidir, RT veya cerrahi tedavi yapılamıyorsa sistemik tedavi planlanabilir. Nodal hastalıkta cerrahi, mümkün değilse RT veya sistemik tedavi, ya da klinik araştırmaya dahil etme düşünülebilir. Metastatik hastalıkta sistemik tedavi, sınırlı metastaz varsa RT veya cerrahi, ya da palyasyon ve destek tedavisi düşünülebilir (70).

BHK için sistemik tedavi seçenekleri hedgehog yolak inhibitörleri (HHI) ve immünoterapiyi içerir. Vismodegib ve cemiplimab şu anda tüm ilerlemiş BHK'ler için önerilen seçeneklerken, sonidegib yalnızca nodal ve lokal agresif BHK'de önerilmektedir. Ayrıca nadir

olmasına karşın literatürde BHK için kemoterapi ajanları kullanılan yayınlar da mevcuttur (4, 70).

Bütün hastalar tanıdan sonraki 5 yıl 6-12 ayda bir, sonrasında yıllık kontrol muayenesi ile takip edilmeli, güneşten iyi korunmalı ve kendilerini muayene etmelidir. Takipte lokal rekürrens saptanırsa hasta yüksek riskli gibi, ilerlemiş hastalık saptanırsa da ona uygun tedavi edilmelidir (70).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2016 – Ocak 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 312'si kadın, 378'i erkek olmak üzere 690 hastanın histopatolojik olarak BHK tanısı almış 1091 lezyonu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların dermatoskopik özellikleri ve histopatoloji sonuç verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul karar no: İ04-260-23).

5.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Histopatolojik olarak BHK tanısı almış olmak.

5.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Histopatolojik olarak BHK ve başka bir lezyon birlikteliği (kollizyon) tanısı almış olmak.
- Cerrahi ve yanık skar dokusu üzerinde gelişen BHK'ler.

5.2. Çalışma Planı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde ayaktan takip ve tedavi edilen; histopatolojik inceleme sonucu BHK tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Fitzpatrick deri tipi, lezyonların vücuttaki yerleşim yeri, dermatoskopik özellikleri ve histopatolojik alt tipler kaydedildi. Klinik, epidemiyolojik ve dermatoskopik bulgular histopatolojik alt tiplerle karşılaştırıldı. Daha sonra lezyonlar düşük risk grubu ve yüksek risk grubu olarak klasifiye edilerek risk analizi yapıldı.

5.2.1. Dermatoskopik Değerlendirme ve Parametreler

Lezyonların dermatoskopik değerlendirmesi DermLite DL3N (3 GEN, LLC, Dana Point, CA, USA), DermLite DL4 (3 GEN, LLC, Dana Point, CA, USA), DermLite DL5 (3 GEN, LLC, Dana Point, CA, USA), Heine Delta 20T (Heine optotechnik, 30 Herrsching, Germany) ve dermlite fotoIpro polarize-nonpolarize ışık dermatoskopları ile yapıldı, polarize ve nonpolarize modlarda kayıtlar alındı, bazı lezyonlarda 405 nm dalga boyu görüntüler de alındı.

Lezyonların klinik ve dermatoskop birleştirici aparat kullanılarak elde edilen dermatoskopik görüntüleri Nikon D7500 (Nikon Corp., Tokyo, Japan) fotoğraf makinesi ile kaydedildi. Bu fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra dermatoskopik bulgular patern analizine uygun şekilde değerlendirilerek kaydedildi. Dermatoskopik değerlendirme, çalışmayı yürüten iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı yapıldı, daha sonra birlikte tekrar değerlendirilerek fikir birliğine varıldı.

Lezyonların dermatoskopik özellikleri patern analizine uygun şekilde; erozyon/ülserasyon varlığı (lezyonun ne kadarını kapladığı), ülser içi damar varlığı, vasküler yapı paterni [kalın dallanan damarlar (odak-odak dışı), ince dallanan damarlar (odak-odak dışı), nokta damarlar, yumak damarlar, U ve kompleks U damarlar, kıvrımlı damarlar (ince-kalın, kısa-uzun, odak-odak dışı)], ortak taban ve noktada birleşen pigmente çizgiler, klod içinde klod varlığı, nokta paterni (kahverengi, mavi, gri), klod paterni (büyük-küçük, kahverengi-gri-mavi-siyah-beyaz, odak-odak dışı, iki ve daha az-ikiden fazla), yapısız alanlar (pembe, pembe-beyaz, mavi-gri, kahverengi-gri, odak-odak dışı), beyaz yapılar (beyaz çizgiler, halkalar, 4 noktalı klod, yapısız alanlar), izole keratin, ülser-keratin, keratin üzerinde kan damlaları şeklindeki parametreler açısından değerlendirilerek kaydedildi. Çapı <1 mm olan klodlar küçük klod, bunun üzerindeki büyük klod olarak kabul edildi. Uzunluğu <2 mm olan damarlar kısa, bunun üzerindeki uzun olarak kabul edildi. Dermatoskop ile net, parlak, canlı görünümdeki damarlar, klodlar ve yapısız alanlar odak; sınırları belirsiz, flu görünümdekiler odak dışı kabul edildi.

Histopatolojik olarak yüzeyel, nodüler, mikronodüler, infiltratif, bazoskuamöz, nodüler ve mikronodüler miks, nodüler ve infiltratif miks, yüzeyel ve mikronodüler miks, nodüler-mikronodüler-infiltratif miks, yüzeyel ve infiltratif miks, yüzeyel ve nodüler miks, yüzeyel-nodüler-mikronodüler miks alt tipler izlendi. Yüzeyel, nodüler, mikronodüler, infiltratif, bazoskuamöz, nodüler ve mikronodüler miks alt tipler dermatoskopik bulgular açısından karşılaştırılırken diğer 6 grup vaka sayısının azlığı nedeniyle karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Daha sonrasında vakalar histopatolojik özelliklerine göre düşük risk grubu (yüzeyel, nodüler, yüzeyel ve nodüler miks) ve yüksek risk grubu (infiltratif, bazoskuamöz, mikronodüler, nodüler ve mikronodüler miks, nodüler ve infiltratif miks, yüzeyel ve mikronodüler miks, nodüler-mikronodüler-infiltratif miks, yüzeyel ve infiltratif miks, yüzeyel ve nodüler miks, yüzeyel-nodüler-mikronodüler miks) olarak iki gruba ayrılarak dermatoskopik özellikleri tekrar karşılaştırıldı.

5.2.2. Histopatolojik Değerlendirme

Dermatoskopik inceleme sonrası eksize edilen ve üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda deneyimli bir patolog tarafından BHK tanısı konulmuş ve histopatolojik alt tip sınıflandırılması yapılmış lezyonlar çalışmaya dahil edildi.

5.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren yaş parametresinin risk grupları arası karşılaştırmalarında Student t test, histopatolojik alt tip grupları arası karşılaştırmalarında Oneway ANOVA test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi, Fisher Freeman Halton Exact test ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Multivariate analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya, yaşları 8 ile 94 arasında değişmekte olan, %54.8'i (n=378) erkek ve %45.2'si (n=312) kadın olmak üzere toplam 690 hastanın histopatoloji sonucu BHK ile uyumlu 1091 lezyonu dahil edildi. Hastaların 177'sinin aynı veya farklı kontrol muayenelerinde eksize edilen birden fazla lezyonu mevcuttu.

Yaş ortalaması 65.6±13.2 yıldır. Histopatolojik alt tiplerin %28.9'u (n=315) yüzeysel, %20'si (n=218) nodüler, %15.8'i (n=172) infiltratif, %14.8'i (n=161) bazoskuamöz, %10.4'ü (n=113) nodüler ve mikronodüler miks, %6.3'ü (n=69) mikronodüler, %1.8'i (n=20) nodüler ve infiltratif miks, %0.6'sı (n=7) yüzeysel ve mikronodüler miks, %0.5'i (n=5) nodüler-mikronodüler-infiltratif miks, %0.5'i (n=6) yüzeysel ve infiltratif miks, %0.3'ü (n=3) yüzeysel ve nodüler miks ve %0.2'si (n=2) yüzeysel-nodüler-mikronodüler miks tipti (Tablo 6.1).

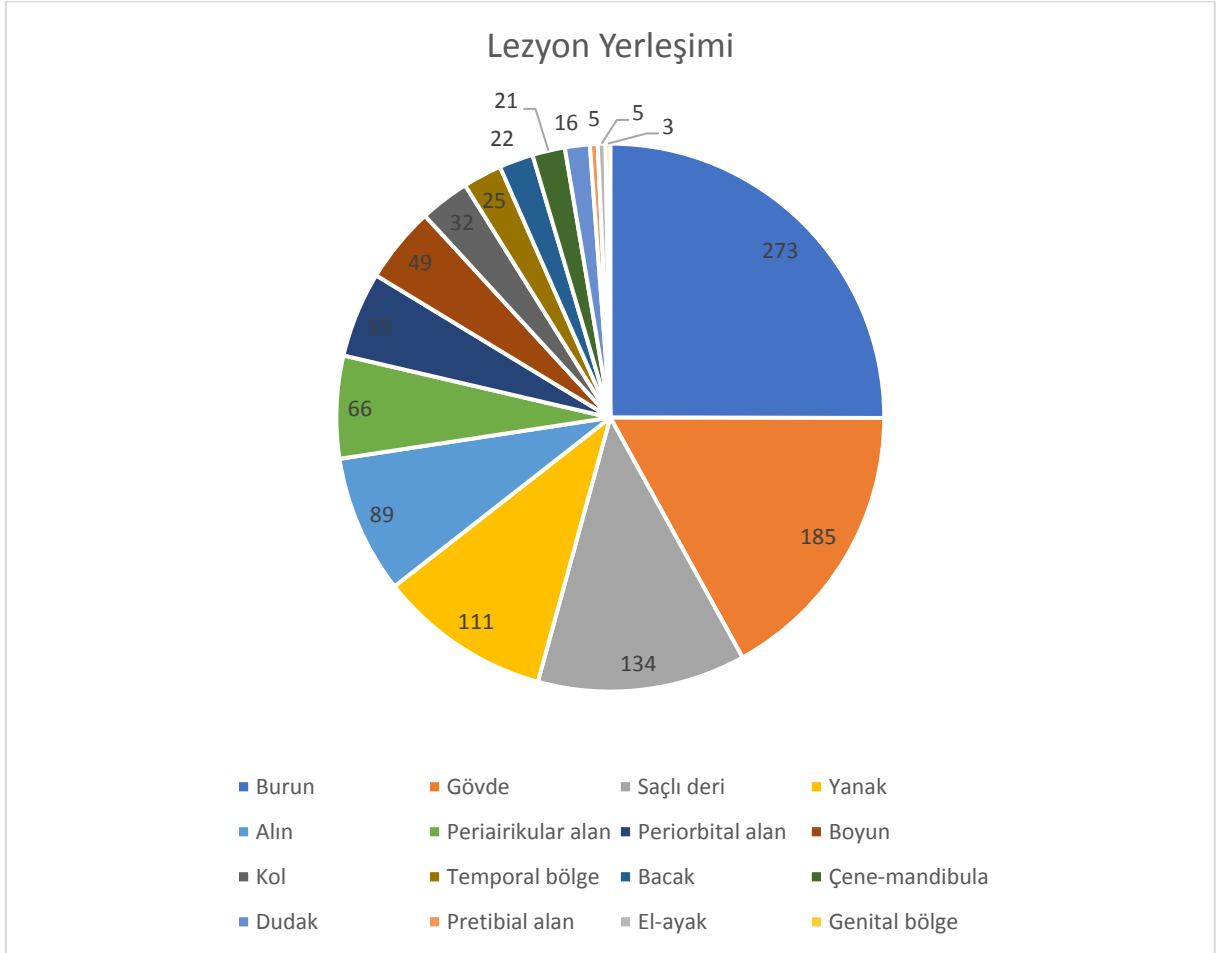
Tablo 6.1. Histopatolojik alt tiplerin dağılımı

Histopatolojik alt tip	N	%
Yüzeysel	315	28,9
Nodüler	218	20,0
İnfiltratif	172	15,8
Bazoskuamöz	161	14,8
Nodüler ve mikronodüler miks	113	10,4
Mikronodüler	69	6,3
Nodüler ve infiltratif miks	20	1,8
Yüzeysel ve mikronodüler miks	7	0,6
Nodüler-mikronodüler-infiltratif miks	5	0,5
Yüzeysel ve infiltratif miks	6	0,5
Yüzeysel ve nodüler miks	3	0,3
Yüzeysel-nodüler-mikronodüler miks	2	0,2
Total	1091	100

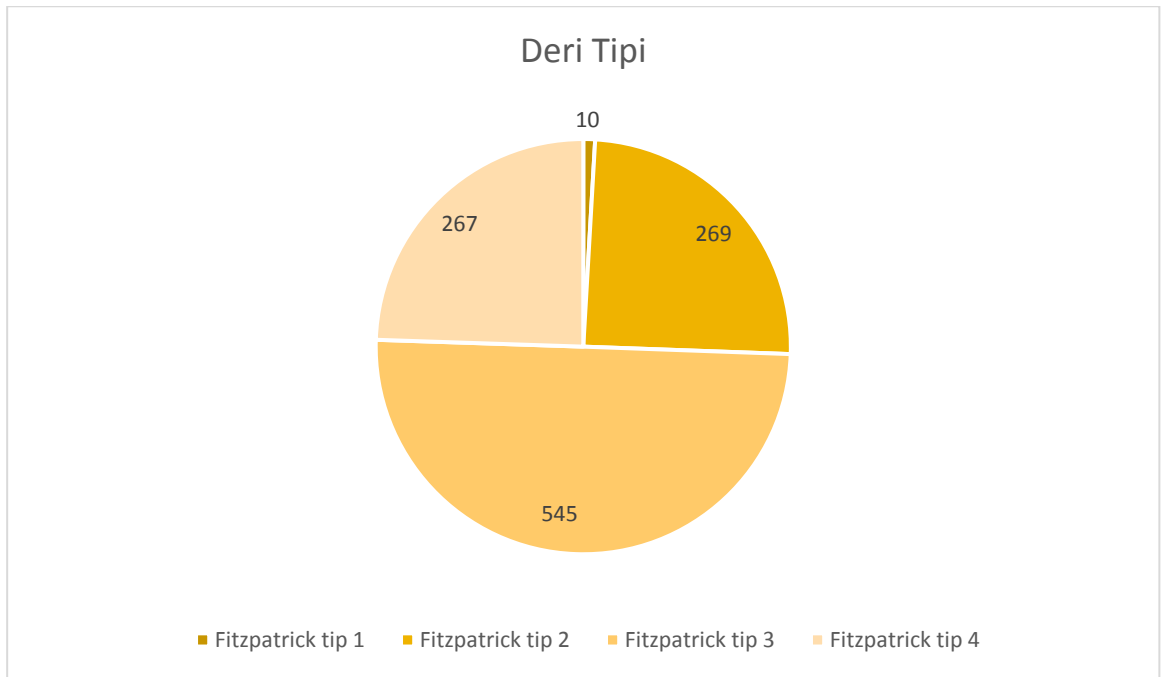
BHK'lerin en sık yerleşim yeri %25 (n=273) ile burundu. Daha sonra azalan sıra ile %17'si gövde (n=185), %12.3'ü (n=134) saçlı deri, %10.2'si (n=111) yanak, %8.2'si alın (n=89), %6'sı (n=66) periaurikuler, %5'i (n=55) periorbital alan, %4.5'i boyun (n=49), %2.9'u

(n=32) kol, %2.3'ü (n=25) temporal bölge, %2'si (n=22) bacak, %1.9'u çene-mandibula (n=21), %1.5'i üst dudak (n=16), %0.5'i (n=5) pretibial alan, %0.5'i (n=5) el-ayak dorsumu ve %0.3'ü (n=3) genital bölgede idi (Şekil 6.1).

Fitzpatrick deri tipine göre lezyonların %0.9'u (n=10) tip 1, %24.7'si (n=269) tip 2, %50'si (n=545) tip 3 ve %24.5'i (n=267) tip 4 deri tipinde yer almaktaydı (Şekil 6.2).



Şekil 6.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımı



Şekil 6.2. Lezyonların Fitzpatrick deri tipine göre dağılımı

6.2. Dermatoskopik Değerlendirmede Tanımlayıcı Bulgular

BHK’de en sık görülen dermatoskopik bulgular sırasıyla; %72.4 ile (n=790) beyaz yapısız alanlar, %71,6 ile (n=781) beyaz çizgiler, %52.6 ile (n=574) kahverengi noktalar, %45.3 ile (n=494) kahverengi küçük klodlar, %45.2 ile (n=493) gri noktalar, %42.1 ile (n=460) ülserasyon, %43.8 ile (n=478) ile dallanan damarlardı.

BHK’lerin %35.9’unda (n=392) erozyon ve ülser yokken, %21.9’unda (n=239) erozyon, %29.4’ünde (n=321) lezyonun yarısından azını kaplayan, %12.7’sinde (n=139) lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser vardı. Tüm lezyonların %4.4’ünde (n=48) ülser içinde damar izlenmekteydi.

Tüm BHK’lerde izlenen damar paternleri Tablo 6.2’de görülmektedir.

Tablo 6.2. Çalışma parametrelerinin dağılımı

		N	%
Erozyon-Ülser derecesi	Yok	392	35,9
	Erozyon var	239	21,9
	Ülser var, lezyonun yarısından azını kaplıyor	321	29,4
	Ülser var, lezyonun yarısından fazlasını kaplıyor	139	12,7
Ülser içi damar	Yok	1043	95,6
	Var	48	4,4
Kalın dallanan damarlar	Yok	879	80,6
	Var	212	19,4
Kalın dallanan damarlar	Odak	184	86,8
	Odak dışı	23	10,8
	Odak+Odak dışı	5	2,4
İnce dallanan damarlar	Yok	825	75,6
	Var	266	24,4
İnce dallanan damarlar	Odak	198	74,4
	Odak dışı	63	23,7
	Odak+Odak dışı	5	1,9
U damarlar	Yok	1051	96,3
	Var	40	3,7
Kompleks U damarlar	Yok	1058	97
	Var	33	3
Yumak damarlar	Yok	1084	99,4
	Var	7	0,6
Nokta damarlar	Yok	1075	98,5
	Var	16	1,5
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Yok	782	71,7
	Var	309	28,3
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Odak	269	87,1
	Odak dışı	39	12,6
	Odak+Odak dışı	1	0,3
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Yok	1012	92,8
	Var	79	7,2
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Odak	59	74,7
	Odak dışı	19	24,1
	Odak+Odak dışı	1	1,3
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Yok	1049	96,2
	Var	42	3,8
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Odak	31	73,8
	Odak dışı	10	23,8
	Odak+Odak dışı	1	2,4
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Yok	1061	97,3
	Var	30	2,7
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Odak	28	93,3
	Odak dışı	2	6,7

BHK'lerin %18.6'sında (n=203) ülser-keratin, %2.6'sında (n=28) izole keratin, %18.5'inde (n=202) keratin üzerinde kan damlaları vardı.

Lezyonların %22.9'unda (n=250) ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler, %14.2'sinde (n=155) ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler, %17'sinde (n=186) klod içinde klod, %52.6'sında (n=574) kahverengi, %45.2'sinde (n=493) gri ve %9.3'ünde (n=102) mavi noktalar bulunmaktaydı.

BHK'lerde izlenen klodlar, yapısız alanlar ve odak durumları Tablo 6.2'de görülmektedir.

BHK'lerin %12.6'sında (n=138) pembe yapısız alan, %17.9'unda (n=195) pembe-beyaz yapısız alan vardı. %86.2'sinde (n=940) beyaz kalsifiye klod yokken, %6.7'sinde (n=73) 2 veya daha fazla, %7.1'inde (n=78) 2'den fazla beyaz kalsifiye klod vardı. Lezyonların %72.4'ünde (n=790) beyaz yapısız alan, %71.6'sında (n=781) beyaz çizgiler, %16.2'sinde (n=177) beyaz halkalar, %12.8'inde (n=140) 4 noktalı klod vardı.

Tablo 6.2. Çalışma parametrelerinin dağılımı (devamı)

		N	%
İzole keratin	Yok	1063	97,4
	Var	28	2,6
Keratin üzerinde kan damlaları	Yok	889	81,5
	Var	202	18,5
Ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler	Yok	841	77,1
	Var	250	22,9
Ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler	Yok	936	85,8
	Var	155	14,2
Beyaz çizgiler	Yok	310	28,4
	Var	781	71,6
Kahverengi noktalar	Yok	517	47,4
	Var	574	52,6
Gri noktalar	Yok	598	54,8
	Var	493	45,2
Mavi noktalar	Yok	989	90,7
	Var	102	9,3
Kahverengi küçük klodlar	Yok	597	54,7
	Var	494	45,3
Kahverengi büyük klodlar	Yok	1009	92,5
	Var	82	7,5
Gri küçük klodlar	Yok	601	55,1
	Var	490	44,9
Gri küçük klodlar	Odak	286	58,4
	Odak dışı	95	19,4
	Odak+Odak dışı	109	22,2

Tablo 6.2. Çalışma parametrelerinin dağılımı (devamı)

		N	%
Gri büyük klodlar	Yok	997	91,4
	Var	94	8,6
Gri büyük klodlar	Odak	55	58,5
	Odak dışı	24	25,5
	Odak+Odak dışı	15	16
Mavi küçük klodlar	Yok	961	88,1
	Var	130	11,9
Mavi küçük klodlar	Odak	77	59,2
	Odak dışı	26	20
	Odak+Odak dışı	27	20,8
Mavi büyük klodlar	Yok	1054	96,6
	Var	37	3,4
Mavi büyük klodlar	Odak	19	51,4
	Odak dışı	10	27
	Odak+Odak dışı	8	21,6
Siyah küçük klodlar	Yok	1012	92,8
	Var	79	7,2
Siyah büyük klodlar	Yok	1069	98
	Var	22	2
Mavi-gri yapısız alan	Yok	1000	91,7
	Var	91	8,3
Mavi-gri yapısız alan	Odak	33	36,3
	Odak dışı	36	39,6
	Odak+Odak dışı	22	24,2
Kahverengi-gri yapısız alan	Yok	1039	95,2
	Var	52	4,8
Kahverengi-gri yapısız alan	Odak	32	61,5
	Odak dışı	15	28,8
	Odak+Odak dışı	5	9,6
Ülser-keratin	Yok	888	81,4
	Var	203	18,6
Pembe yapısız alan	Yok	953	87,4
	Var	138	12,6
Pembe-beyaz yapısız alan	Yok	896	82,1
	Var	195	17,9
Beyaz kalsifiye klodlar	Yok	940	86,2
	2 veya daha az	73	6,7
	2'den fazla	78	7,1
Beyaz yapısız alanlar	Yok	301	27,6
	Var	790	72,4
Beyaz halkalar	Yok	914	83,8
	Var	177	16,2
4 noktalı klod	Yok	951	87,2
	Var	140	12,8
Klod içinde klod	Yok	905	83
	Var	186	17

6.3. Histopatolojik Alt tiplere Göre Dermatoskopik Bulgular

Tablo 6.3. Histopatolojik alt tiplere göre yaş ve cinsiyetin değerlendirilmesi

	Yüzeysel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	P
Cinsiyet n (%)							
Erkek	104 (%58,1)	106 (%57)	71 (%40,8)	80 (%55,5)	81 (%59,1)	64 (%49,6)	¹ 0,913
Kadın	75 (%41,9)	80 (%43)	103 (%59,2)	64 (%44,5)	56 (%40,9)	65 (%50,3)	² 0,395
Yaş Ort±SS	65,2±13,2	66,5±12,7	68,3±12,7	66,7±13,7	67,3±13,2	68,8±11,4	

¹Ki-kare test

²Oneway ANOVA Test

Mikronodüler ve nodüler ve mikronodüler miks tip dışında bütün histopatolojik alt tipler en sık erkeklerde görülmekteydi ve ortalama görülme yaşları birbirine benzerdi. Histopatolojik alt tip grupları arasında cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.4. Histopatolojik alt tiplere göre lokalizasyon ve deri tiplerinin değerlendirilmesi

	Yüzeysel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Lokalizasyon							
Kol	20 (%6,3)	6 (%2,8)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%1,9)	0 (%0)	0,001*
Bacak	17 (%5,4)	2 (%0,9)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,2)	0 (%0)	
Gövde	126 (%40)	28 (%12,8)	5 (%7,2)	8 (%4,7)	7 (%4,3)	7 (%6,2)	
Yanak	16 (%5,1)	27 (%12,4)	5 (%7,2)	28 (%16,3)	16 (%9,9)	16 (%14,2)	
Alın	16 (%5,1)	17 (%7,8)	11 (%15,9)	14 (%8,1)	13 (%8,1)	14 (%12,4)	
Saçlı deri	65 (%20,6)	23 (%10,6)	4 (%5,8)	15 (%8,7)	8 (%5)	11 (%9,7)	
Boyun	12 (%3,8)	17 (%7,8)	3 (%4,3)	5 (%2,9)	6 (%3,7)	5 (%4,4)	
Pretibial alan	3 (%1)	2 (%0,9)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Periorbital alan	1 (%0,3)	16 (%7,3)	6 (%8,7)	10 (%5,8)	11 (%6,8)	7 (%6,2)	
Burun	15 (%4,8)	57 (%26,1)	20 (%29)	62 (%36)	63 (%39,1)	45 (%39,8)	
Dudak	0 (%0)	6 (%2,8)	1 (%1,4)	7 (%4,1)	1 (%0,6)	0 (%0)	
Çene-mandibula	8 (%2,5)	2 (%0,9)	3 (%4,3)	1 (%0,6)	4 (%2,5)	3 (%2,7)	
Periairikular alan	10 (%3,2)	7 (%3,2)	6 (%8,7)	16 (%9,3)	20 (%12,4)	5 (%4,4)	
Temporal bölge	3 (%1)	6 (%2,8)	5 (%7,2)	5 (%2,9)	5 (%3,1)	0 (%0)	
Genital bölge	1 (%0,3)	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,6)	0 (%0)	
El-ayak	2 (%0,6)	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%0,6)	1 (%0,6)	0 (%0)	
Deri tipi							
Fitzpatrick tip 1	4 (%1,3)	1 (%0,5)	0 (%0)	3 (%1,7)	2 (%1,2)	0 (%0)	0,006*
Fitzpatrick tip 2	55 (%17,5)	49 (%22,5)	15 (%21,7)	48 (%27,9)	54 (%33,5)	29 (%25,7)	
Fitzpatrick tip 3	171 (%54,3)	109 (%50)	34 (%49,3)	96 (%55,8)	73 (%45,3)	51 (%45,1)	
Fitzpatrick tip 4	85 (%27)	59 (%27,1)	20 (%29)	25 (%14,5)	32 (%19,9)	33 (%29,2)	

Ki-kare test

* $p<0.05$

Yüzeyel BHK en sık gövdede (%40, n=126), nodüler BHK (%26.1, n=57), mikronodüler BHK (%29, n=20), infiltratif BHK (%36, n=62), bazoskuamöz karsinom (%39.1, n=63) ve nodüler ve mikronodüler miks tip BHK (%39,8, n=45) en sık burunda yerleşmişti. BHK'ler en çok Fitzpatrick deri tipi 3 olan hastalarda gözlendi.

Histopatolojik alt tipler arasında lokalizasyon dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeyel tipin bacak [%5.4, (n=78)], gövde [%40, (n=126)] ve saçlı deride [%20.6, (n=65)] olma oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekken; burunda [%4.8, (n=15)] ve periorbital alanda olma oranı [%0.3, (n=1)] anlamlı şekilde düşüktü.

Histopatolojik alt tipler arasında deri tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.006; p<0.05). Bazoskuamöz karsinomun Fitzpatrick deri tipi 2 hastalarda görülme oranı [%33.5, (n=54)] istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Yüzeyel BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular; kahverengi nokta [%81.9, (n=258)] ve kahverengi küçük klodlar [%69.5, (n=219)], beyaz çizgiler [%62.2, (n=196)] ve beyaz yapısız alanlar [%58.7, (n=185)], gri noktalar [%58.7, (n=185)], ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler [%56.8, (n=179)], ince kısa kıvrımlı damarlar [%53.7, (n=169)], gri küçük klodlar [%51.4, (n=47)] ve erozyonlardı [%49.8, (n=157)].

Nodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz çizgiler [%72.9, (n=159)], beyaz yapısız alanlar [%68.3, (n=149)], çoğunluğu odak gri küçük klodlar [%50, (n=109)], kahverengi [%46.8, (n=102)] ve gri noktalar [%46.3, (n=101)] ve kalın dallanan damarları [%39.4, (n=86)].

Mikronodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; kahverengi [%73.9, (n=51)] ve gri noktalar [%66.7, (n=46)], çoğunluğu odak olan küçük gri klodlar [%66.7, (n=46)], beyaz yapısız alanlar [%66.7, (n=46)], küçük kahverengi klodlar [%63.8, (n=44)], beyaz çizgiler [%63.8, n=(44)], lezyonun yarısından azını kaplayan ülser [%27.5, (n=19)] ve çoğunluğu odak olan ince uzun kıvrımlı damarları [%21.7, (n=15)].

İnfiltratif BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alan [%84.9, (n=146)], beyaz çizgiler [%78.5, (n=135)], lezyonun yarısından azını kaplayan ülser [%44.8, (n=77)] ve çoğunluğu odak ince dallanan damarları [%29.7, (n=51)].

Bazoskuamöz karsinomda en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar [%85.1, (n=137)] ve beyaz çizgiler [%81.4, (n=131)], lezyonun yarısından azını kaplayan ülser [%58.4, (n=94)], keratin üzerinde kan damlaları [%55.9, (n=90)], ülser-keratin [%55.3, (n=89)], çoğunluğu odak dışı ince dallanan damarlar [%51.6, (n=83)] ve beyaz halkalardı [%41, (n=66)].

Nodüler ve mikronodüler miks tip BHK’de en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar [%77, (n=87)] ve beyaz çizgiler [%69.9, (n=79)], kahverengi noktalar [%54, (n=61)] ve gri küçük klodlar [%54, (n=61)], gri noktalar [%50.4, (n=57)] ve küçük kahverengi klodlar [%50.4, (n=57)], lezyonun yarısından azını kaplayan ülser [%46, (n=52)] ve çoğunluğu odak kalın dallanan damarlardı [%26.5, (n=30)].

Tablo 6.5. Histopatolojik alt tiplere göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Yüzeysel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erozyon- Ülser derecesi	Yok	151 (%47,9)	107 (%49,1)	32 (%46,4)	35 (%20,3)	14 (%8,7)	44 (%38,9)	0,001*
	Erozyon var	157 (%49,8)	38 (%17,4)	9 (%13)	9 (%5,2)	6 (%3,7)	10 (%8,8)	
	Lezyonun yarısından azını kaplayan ülser	3 (%1)	61 (%28)	19 (%27,5)	77 (%44,8)	94 (%58,4)	52 (%46)	
	Lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser	4 (%1,3)	12 (%5,5)	9 (%13)	51 (%29,7)	47 (%29,2)	7 (%6,2)	
Ülser içi damar	Yok	314 (%99,7)	213 (%97,7)	67 (%97,1)	153 (%89)	149 (%92,5)	108 (%95,6)	0,001*
	Var	1 (%0,3)	5 (%2,3)	2 (%2,9)	19 (%11)	12 (%7,5)	5 (%4,4)	
Kalın dallanan damarlar	Yok	312 (%99)	132 (%60,6)	55 (%79,7)	135 (%78,5)	129 (%80,1)	83 (%73,5)	0,001*
	Var	3 (%1)	86 (%39,4)	14 (%20,3)	37 (%21,5)	32 (%19,9)	30 (%26,5)	
Kalın dallanan damarlar	Odak	2 (%66,7)	83 (%96,5)	11 (%78,6)	31 (%83,8)	22 (%68,8)	28 (%93,3)	0,003*
	Odak dışı	1 (%33,3)	1 (%1,2)	3 (%21,4)	4 (%10,8)	9 (%28,1)	2 (%6,7)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	2 (%2,3)	0 (%0)	2 (%5,4)	1 (%3,1)	0 (%0)	
İnce dallanan damarlar	Yok	309 (%98,1)	133 (%61)	59 (%85,5)	121 (%70,3)	78 (%48,4)	93 (%82,3)	0,001*
	Var	6 (%1,9)	85 (%39)	10 (%14,5)	51 (%29,7)	83 (%51,6)	20 (%17,7)	
İnce dallanan damarlar	Odak	6 (%100)	78 (%91,8)	9 (%90)	37 (%72,5)	44 (%53)	17 (%85)	0,001*
	Odak dışı	0 (%0)	5 (%5,9)	0 (%0)	14 (%27,5)	37 (%44,6)	3 (%15)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	2 (%2,4)	1 (%10)	0 (%0)	2 (%2,4)	0 (%0)	
U damarlar	Yok	311 (%98,7)	211 (%96,8)	69 (%100)	164 (%95,3)	143 (%88,8)	112 (%99,1)	0,001*
	Var	4 (%1,3)	7 (%3,2)	0 (%0)	8 (%4,7)	18 (%11,2)	1 (%0,9)	
Kompleks U damarlar	Yok	311 (%98,7)	213 (%97,7)	69 (%100)	170 (%98,8)	140 (%87)	113 (%100)	*0,001*
	Var	4 (%1,3)	5 (%2,3)	0 (%0)	2 (%1,2)	21 (%13)	0 (%0)	
Yumak damarlar	Yok	312 (%99)	217 (%99,5)	69 (%100)	171 (%99,4)	159 (%98,8)	113 (%100)	*0,910
	Var	3 (%1)	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%0,6)	2 (%1,2)	0 (%0)	
Nokta damarlar	Yok	305 (%96,8)	216 (%99,1)	69 (%100)	170 (%98,8)	160 (%99,4)	113 (%100)	*0,133
	Var	10 (%3,2)	2 (%0,9)	0 (%0)	2 (%1,2)	1 (%0,6)	0 (%0)	

Tablo 6.5. Histopatolojik alt tiplere göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi(devamı)

		Yüzeyel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Yok	146 (%46,3)	183 (%83,9)	56 (%81,2)	143 (%83,1)	145 (%90,1)	84 (%74,3)	0,001*
	Var	169 (%53,7)	35 (%16,1)	13 (%18,8)	29 (%16,9)	16 (%9,9)	29 (%25,7)	
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Odak	170 (%100)	34 (%97,1)	10 (%76,9)	12 (%41,4)	11 (%68,8)	18 (%64,3)	0,001*
	Odak dışı	0 (%0)	1 (%2,9)	2 (%15,4)	17 (%58,6)	5 (%31,3)	10 (%35,7)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%7,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Yok	310 (%98,4)	210 (%96,3)	54 (%78,3)	149 (%86,6)	151 (%93,8)	101 (%89,4)	0,001*
	Var	5 (%1,6)	8 (%3,7)	15 (%21,7)	23 (%13,4)	10 (%6,2)	12 (%10,6)	
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Odak	5 (%100)	6 (%75)	11 (%73,3)	17 (%73,9)	6 (%60)	10 (%83,3)	0,683
	Odak dışı	0 (%0)	2 (%25)	3 (%20)	6 (%26,1)	4 (%40)	2 (%16,7)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Yok	313 (%99,4)	215 (%98,6)	62 (%89,9)	164 (%95,3)	153 (%95)	104 (%92)	0,001*
	Var	2 (%0,6)	3 (%1,4)	7 (%10,1)	8 (%4,7)	8 (%5)	9 (%8)	
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Odak	2 (%100)	3 (%100)	5 (%71,4)	4 (%50)	6 (%75)	7 (%77,8)	0,763
	Odak dışı	0 (%0)	0 (%0)	2 (%28,6)	3 (%37,5)	2 (%25)	2 (%22,2)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Yok	315 (%100)	216 (%99,1)	65 (%94,2)	163 (%94,8)	152 (%94,4)	110 (%97,3)	*0,001*
	Var	0 (%0)	2 (%0,9)	4 (%5,8)	9 (%5,2)	9 (%5,6)	3 (%2,7)	
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Odak	2 (%100)	4 (%100)	8 (%88,9)	8 (%88,9)	3 (%100)	25 (%92,6)	0,897
	Odak dışı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	0 (%0)	2 (%7,4)	

Ki-kare test

*Fisher Freeman Halton Exact test *p<0.05

Histopatolojik alt tipler arasında erozyon-ülser dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeyel tipte erozyon görülme oranı [%49.8, (n=157)] diğer tiplerden anlamlı şekilde yüksekken; lezyonun yarısından azını kaplayan ülser görülme oranı bazoskuamöz karsinomda [%58.4, (n=94)], lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser görülme oranları ise infiltratif tip [%29.7, (n=51)] ve bazoskuamöz karsinomda [%29.2, (n=47)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında ülser içi damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). İnfiltratif tipte ülser içi damar görülme oranı [%11, (n=19)], bazoskuamöz hariç diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında kalın dallanan damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Kalın dallanan damar görülme oranı yüzeyel tipte [(%1, (n=3))] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşükken, nodüler tipte [%39.4, (n=86)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Bu damarların odak görülme oranlarına bakıldığında; nodüler tip [%96.5, (n=83)] ve nodüler ve mikronodüler miks tipte [%93.3, (n=28)] odak görülme oranları diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekken;

mikronodüler tip [%21.4, (n=3)], infiltratif tip [%10.8, (n=4)] ve bazoskuamöz karsinomda [%28, (n=9)] odak dışı görülme oranları anlamlı şekilde yüksekti (p:0.003; p<0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında ince dallanan damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte ince dallanan damar görülme oranı [%1.9, (n=6)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşükken, bazoskuamöz tipte ince dallanan damar görülme oranı [%51.6, (n=83)], diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. İnce dallanan damarlar infiltratif tip [%27.5, (n=14)] ve bazoskuamöz tipte [%44.6, (n=37)] diğer alt tiplerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda odak dışı görünmekteydi (p:0.001; p<0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında U ve kompleks U damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Bazoskuamöz tipte U [%11.2, (n=18)] ve kompleks U damar görülme oranı [%13, (n=21)], diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında yumak ve nokta damarlar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında ince kısa kıvrımlı damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte ince kısa kıvrımlı damar görülme oranı [%53.7, (n=169)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Bu damarların yüzeysel tip [%100, (n=170)] ve nodüler tipte [%97.1, (n=34)] odak görülme oranları, diğer alt tiplerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında ince uzun kıvrımlı damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Mikronodüler tipte ince uzun kıvrımlı damar görülme oranı [%21.7, (n=15)], infiltratif tip [%13.4, (n=23)] hariç diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Odak görülme oranları açısından ise histopatolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında kalın kısa kıvrımlı ve kalın uzun kıvrımlı damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel ve nodüler tipte hem kalın kısa kıvrımlı [%0.6, (n=2), %1.4 (n=3), sırasıyla] hem de kalın uzun kıvrımlı damar görülme oran [%0 (n=0), %0.9 (n=2)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde

düşüktü. Histopatolojik alt tipler arasında her iki damar paterninin de odak görülmeleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6.5. Histopatolojik alt tiplere göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devamı)

		Yüzeysel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İzole keratin	Yok	314 (%99,7)	215 (%98,6)	66 (%95,7)	163 (%94,8)	153 (%95)	110 (%97,3)	+0,001*
	Var	1 (%0,3)	3 (%1,4)	3 (%4,3)	9 (%5,2)	8 (%5)	3 (%2,7)	
Keratin üzerinde kan damlaları	Yok	311 (%98,7)	193 (%88,5)	63 (%91,3)	115 (%66,9)	71 (%44,1)	99 (%87,6)	0,001*
	Var	4 (%1,3)	25 (%11,5)	6 (%8,7)	57 (%33,1)	90 (%55,9)	14 (%12,4)	
Ortak tabanda birleşen pigment çizgiler	Yok	136 (%43,2)	196 (%89,9)	61 (%88,4)	162 (%94,2)	152 (%94,4)	99 (%87,6)	0,001*
	Var	179 (%56,8)	22 (%10,1)	8 (%11,6)	10 (%5,8)	9 (%5,6)	14 (%12,4)	
Ortak noktada birleşen pigment çizgiler	Yok	189 (%60)	214 (%98,2)	64 (%92,8)	168 (%97,7)	156 (%96,9)	110 (%97,3)	0,001*
	Var	126 (%40)	4 (%1,8)	5 (%7,2)	4 (%2,3)	5 (%3,1)	3 (%2,7)	
Beyaz çizgiler	Yok	119 (%37,8)	59 (%27,1)	25 (%36,2)	37 (%21,5)	30 (%18,6)	34 (%30,1)	0,001*
	Var	196 (%62,2)	159 (%72,9)	44 (%63,8)	135 (%78,5)	131 (%81,4)	79 (%69,9)	
Kahverengi noktalar	Yok	57 (%18,1)	116 (%53,2)	18 (%26,1)	123 (%71,5)	127 (%78,9)	52 (%46)	0,001*
	Var	258 (%81,9)	102 (%46,8)	51 (%73,9)	49 (%28,5)	34 (%21,1)	61 (%54)	
Gri noktalar	Yok	130 (%41,3)	117 (%53,7)	23 (%33,3)	126 (%73,3)	122 (%75,8)	56 (%49,6)	0,001*
	Var	185 (%58,7)	101 (%46,3)	46 (%66,7)	46 (%26,7)	39 (%24,2)	57 (%50,4)	
Mavi noktalar	Yok	285 (%90,5)	195 (%89,4)	61 (%88,4)	159 (%92,4)	152 (%94,4)	100 (%88,5)	0,442
	Var	30 (%9,5)	23 (%10,6)	8 (%11,6)	13 (%7,6)	9 (%5,6)	13 (%11,5)	
Kahverengi küçük klodlar	Yok	96 (%30,5)	134 (%61,5)	25 (%36,2)	133 (%77,3)	127 (%78,9)	56 (%49,6)	0,001*
	Var	219 (%69,5)	84 (%38,5)	44 (%63,8)	39 (%22,7)	34 (%21,1)	57 (%50,4)	
Kahverengi büyük klodlar	Yok	297 (%94,3)	195 (%89,4)	61 (%88,4)	165 (%95,9)	156 (%96,9)	95 (%84,1)	0,001*
	Var	18 (%5,7)	23 (%10,6)	8 (%11,6)	7 (%4,1)	5 (%3,1)	18 (%15,9)	
Gri küçük klodlar	Yok	153 (%48,6)	109 (%50)	23 (%33,3)	126 (%73,3)	115 (%71,4)	52 (%46)	0,001*
	Var	162 (%51,4)	109 (%50)	46 (%66,7)	46 (%26,7)	46 (%28,6)	61 (%54)	
Gri küçük klodlar	Odak	127 (%78,9)	72 (%65,5)	23 (%50)	18 (%39,1)	9 (%19,6)	29 (%47,5)	0,001*
	Odak dışı	12 (%7,5)	13 (%11,8)	11 (%23,9)	15 (%32,6)	22 (%47,8)	17 (%27,9)	
	Odak+	22 (%13,7)	25 (%22,7)	12 (%26,1)	13 (%28,3)	15 (%32,6)	15 (%24,6)	
	Odak dışı							
Gri büyük klodlar	Yok	293 (%93)	186 (%85,3)	63 (%91,3)	164 (%95,3)	155 (%96,3)	95 (%84,1)	0,001*
	Var	22 (%7)	32 (%14,7)	6 (%8,7)	8 (%4,7)	6 (%3,7)	18 (%15,9)	
Gri büyük klodlar	Odak	17 (%77,3)	23 (%71,9)	3 (%50)	1 (%12,5)	0 (%0)	10 (%55,6)	0,002*
	Odak dışı	5 (%22,7)	3 (%9,4)	3 (%50)	4 (%50)	4 (%66,7)	5 (%27,8)	
	Odak+	0 (%0)	6 (%18,8)	0 (%0)	3 (%37,5)	2 (%33,3)	3 (%16,7)	
	Odak dışı							
Mavi küçük klodlar	Yok	282 (%89,5)	193 (%88,5)	59 (%85,5)	152 (%88,4)	150 (%93,2)	89 (%78,8)	0,012*
	Var	33 (%10,5)	25 (%11,5)	10 (%14,5)	20 (%11,6)	11 (%6,8)	24 (%21,2)	
Mavi küçük klodlar	Odak	23 (%69,7)	17 (%68)	4 (%40)	9 (%45)	5 (%45,5)	14 (%58,3)	0,340
	Odak dışı	5 (%15,2)	3 (%12)	2 (%20)	7 (%35)	2 (%18,2)	7 (%29,2)	
	Odak+	5 (%15,2)	5 (%20)	4 (%40)	4 (%20)	4 (%36,4)	3 (%12,5)	
	Odak dışı							
Mavi büyük klodlar	Yok	310 (%98,4)	207 (%95)	65 (%94,2)	166 (%96,5)	160 (%99,4)	106 (%93,8)	0,022*
	Var	5 (%1,6)	11 (%5)	4 (%5,8)	6 (%3,5)	1 (%0,6)	7 (%6,2)	

Tablo 6.5. Histopatolojik alt tiplere göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devamı)

		Yüzeyel	Nodüler	Mikronodüler	İnfiltratif	Bazoskuamöz	Nodüler ve mikronodüler miks	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Mavi büyük klodlar	Odak	3 (%60)	6 (%54,5)	3 (%75)	3 (%50)	0 (%0)	3 (%42,9)	0,492
	Odak dışı	0 (%0)	3 (%27,3)	0 (%0)	3 (%50)	1 (%100)	2 (%28,6)	
	Odak+	2 (%40)	2 (%18,2)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%28,6)	
	Odak dışı							
Siyah küçük klodlar	Yok	300 (%95,2)	205 (%94)	59 (%85,5)	162 (%94,2)	155 (%96,3)	96 (%85)	0,001*
	Var	15 (%4,8)	13 (%6)	10 (%14,5)	10 (%5,8)	6 (%3,7)	17 (%15)	
Siyah büyük klodlar	Yok	311 (%98,7)	212 (%97,2)	66 (%95,7)	171 (%99,4)	160 (%99,4)	108 (%95,6)	+0,073
	Var	4 (%1,3)	6 (%2,8)	3 (%4,3)	1 (%0,6)	1 (%0,6)	5 (%4,4)	
Mavi-gri yapısız alan	Yok	311 (%98,7)	185 (%84,9)	61 (%88,4)	160 (%93)	150 (%93,2)	97 (%85,8)	0,001*
	Var	4 (%1,3)	33 (%15,1)	8 (%11,6)	12 (%7)	11 (%6,8)	16 (%14,2)	
Mavi-gri.yapısız alan	Odak	1 (%25)	15 (%45,5)	3 (%37,5)	1 (%8,3)	1 (%9,1)	9 (%56,3)	0,098
	Odak dışı	2 (%50)	9 (%27,3)	2 (%25)	8 (%66,7)	7 (%63,6)	6 (%37,5)	
	Odak+	1 (%25)	9 (%27,3)	3 (%37,5)	3 (%25)	3 (%27,3)	1 (%6,3)	
	+Odak dışı							
Kahverengi-gri yapısız alan	Yok	313 (%99,4)	201 (%92,2)	64 (%92,8)	165 (%95,9)	153 (%95)	103 (%91,2)	0,001*
	Var	2 (%0,6)	17 (%7,8)	5 (%7,2)	7 (%4,1)	8 (%5)	10 (%8,8)	
Kahverengi-gri yapısız alan	Odak	1 (%50)	13 (%76,5)	3 (%60)	3 (%42,9)	2 (%25)	7 (%70)	0,141
	Odak dışı	0 (%0)	4 (%23,5)	1 (%20)	4 (%57,1)	4 (%50)	2 (%20)	
	Odak+	1 (%50)	0 (%0)	1 (%20)	0 (%0)	2 (%25)	1 (%10)	
	Odak dışı							
Ülser-keratin	Yok	313 (%99,4)	194 (%89)	62 (%89,9)	112 (%65,1)	72 (%44,7)	99 (%87,6)	0,001*
	Var	2 (%0,6)	24 (%11)	7 (%10,1)	60 (%34,9)	89 (%55,3)	14 (%12,4)	
Pembe yapısız alan	Yok	242 (%76,8)	201 (%92,2)	68 (%98,6)	148 (%86)	145 (%90,1)	111 (%98,2)	0,001*
	Var	73 (%23,2)	17 (%7,8)	1 (%1,4)	24 (%14)	16 (%9,9)	2 (%1,8)	
Pembe-beyaz yapısız alan	Yok	199 (%63,2)	200 (%91,7)	62 (%89,9)	152 (%88,4)	137 (%85,1)	109 (%96,5)	0,001*
	Var	116 (%36,8)	18 (%8,3)	7 (%10,1)	20 (%11,6)	24 (%14,9)	4 (%3,5)	
Beyaz kalsifiye klodlar	Yok	297 (%94,3)	188 (%86,2)	58 (%84,1)	153 (%89)	129 (%80,1)	80 (%70,8)	0,001*
	2 veya daha az	15 (%4,8)	16 (%7,3)	3 (%4,3)	7 (%4,1)	9 (%5,6)	19 (%16,8)	
	2'den fazla	3 (%1)	14 (%6,4)	8 (%11,6)	12 (%7)	23 (%14,3)	14 (%12,4)	
Beyaz yapısız alanlar	Yok	130 (%41,3)	69 (%31,7)	23 (%33,3)	26 (%15,1)	24 (%14,9)	26 (%23)	0,001*
	Var	185 (%58,7)	149 (%68,3)	46 (%66,7)	146 (%84,9)	137 (%85,1)	87 (%77)	
Beyaz halkalar	Yok	290 (%92,1)	196 (%89,9)	61 (%88,4)	141 (%82)	95 (%59)	96 (%85)	0,001*
	Var	25 (%7,9)	22 (%10,1)	8 (%11,6)	31 (%18)	66 (%41)	17 (%15)	
4 noktalı klod	Yok	264 (%83,8)	199 (%91,3)	66 (%95,7)	154 (%89,5)	135 (%83,9)	100 (%88,5)	0,017*
	Var	51 (%16,2)	19 (%8,7)	3 (%4,3)	18 (%10,5)	26 (%16,1)	13 (%11,5)	
Klod içinde klod	Yok	161 (%51,1)	205 (%94)	67 (%97,1)	168 (%97,7)	157 (%97,5)	110 (%97,3)	0,001*
	Var	154 (%48,9)	13 (%6)	2 (%2,9)	4 (%2,3)	4 (%2,5)	3 (%2,7)	

*Ki-kare test**+Fisher Freeman Halton Exact test *p<0.05*

Histopatolojik alt tipler arasında izole keratin görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeyel tipte izole keratin görülme oranı [%0.3, (n=1)], diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü.

Histopatolojik alt tipler arasında keratin üzerinde kan damlaları görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeyel tipte görülme oranı [%1.3, (n=4)], diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşükken, bazoskuamöz tipte görülme

oranı [%55.9, (n=90)], diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksek, infiltratif tipte ise görülme oranı [%33.1, (n=57)], bazoskuamöz hariç diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler, ortak noktada birleşen pigmente çizgiler ve klod içinde klod yapıları görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeyel tipte ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler [%56.8, (n=179)], ortak noktada birleşen pigmente çizgiler görülme oranı [%40, (n=126)] ve klod içinde klod [%48.9, (n=154)] görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında beyaz çizgiler görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Bazoskuamöz tipte beyaz çizgiler görülme oranı [%81.4, (n=131)], yüzeyel, mikronodüler tip ve nodüler ve mikronodüler miks tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında kahverengi ve gri noktalar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). İnfiltratif ve bazoskuamöz tipte kahverengi nokta [%28.5, (n=49), %21.1, (n=34), sırasıyla] ve gri nokta [%26.7, (n=46), %24.2, (n=39), sırasıyla] görülme oranı diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü.

Histopatolojik alt tipler arasında kahverengi ve gri küçük ve büyük klodlar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). İnfiltratif ve bazoskuamöz tipte kahverengi küçük [%22.7, (n=39), %21.1, (n=34), sırasıyla] ve kahverengi büyük klod [%4.1, (n=7), %3.1, (n=5), sırasıyla], gri küçük [%26.7, (n=46), %28.6, (n=46), sırasıyla] ve gri büyük klod görülme oranları [%4.7, (n=8), %3.7, (n=6), sırasıyla] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü.

Histopatolojik alt tipler arasında gri küçük ve büyük klodlarda odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Küçük ve büyük gri klodların yüzeyel [%78.9, (n=127), %77.3, (n=17), sırasıyla] ve nodüler [%65.5, (n=72), %71.9, (n=23), sırasıyla] tipte odak görülme oranları yüksekken; küçük gri klodların infiltratif [%32.6, (n=15)], bazoskuamöz [%47.8, (n=22)] ve nodüler ve mikronodüler miks tipte [%27.9, (n=17)]; gri büyük klodların ise mikronodüler [%50, (n=3)], infiltratif [%50, (n=4)] tipte ve bazoskuamöz [%66.7, (n=4)] karsinomda odak dışı görülme oranları yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında mavi küçük klodlar ve mavi büyük klodlar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı [(p:0.012; p<0.05), (p:0.022; p<0.05), sırasıyla]. Nodüler ve mikronodüler miks tipte mavi küçük klodlar görülme oranı [%21.2, (n=24)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekken, yüzeysel [%1.6, (n=5)] ve bazoskuamöz tipte [%0.6, (n=1)] mavi büyük klodlar görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü. Histopatolojik alt tipler arasında mavi küçük ve büyük klodlarda odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında siyah büyük klodlar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken (p>0.05), siyah küçük klodlar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Mikronodüler tip [%14.5, (n=10)] ve nodüler ve mikronodüler miks tipte [%15, (n=17)] siyah küçük klodlar görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında mavi-gri ve kahverengi-gri yapısız alan görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte mavi-gri [%1.3, (n=4)] ve kahverengi-gri [%0.6, (n=2)] yapısız alan görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü. Histopatolojik alt tipler arasında mavi-gri ve kahverengi-gri yapısız alanların odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Histopatolojik alt tipler arasında ülser-keratin görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte [%0.6, (n=2)] ülser-keratin görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşükken, bazoskuamöz tipte [%55.3, (n=89)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

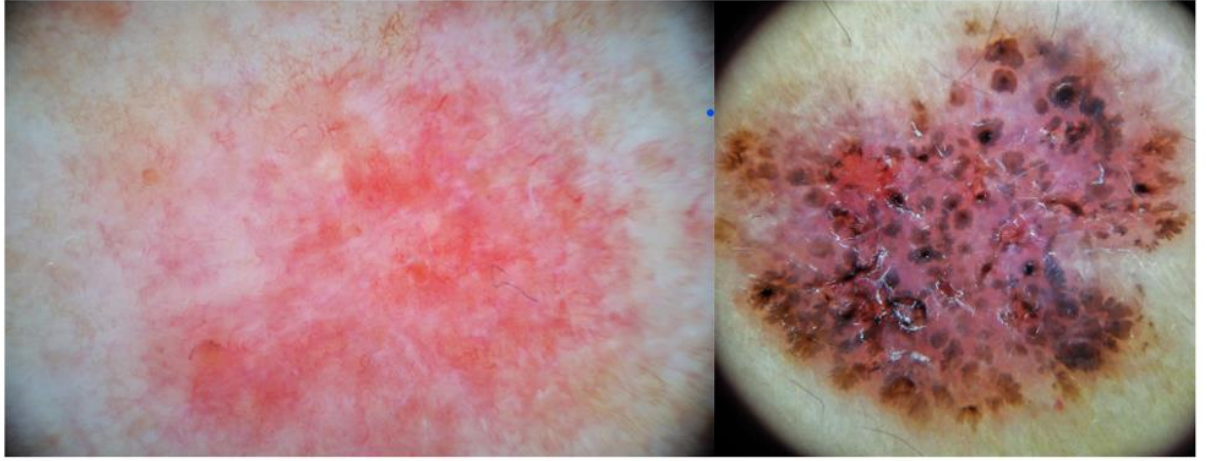
Histopatolojik alt tipler arasında pembe yapısız ve pembe-beyaz yapısız alan görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte pembe yapısız alan [%23.2, (n=73)] ve pembe beyaz yapısız alan [%36.8, (n=116)] görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında beyaz kalsifiye klodların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüzeysel tipte [%94.38, (n=297)] beyaz kalsifiye klod yüksek oranda izlenmezken; nodüler ve mikronodüler miks tipte ise 2 veya daha az sayıda beyaz kalsifiye klod görülme oranı [%16.8, (n=19)] diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında beyaz yapısız alan görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$; $p<0.05$). Yüzeyel tipte [%58.7, (n=185)] beyaz yapısız alan görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü.

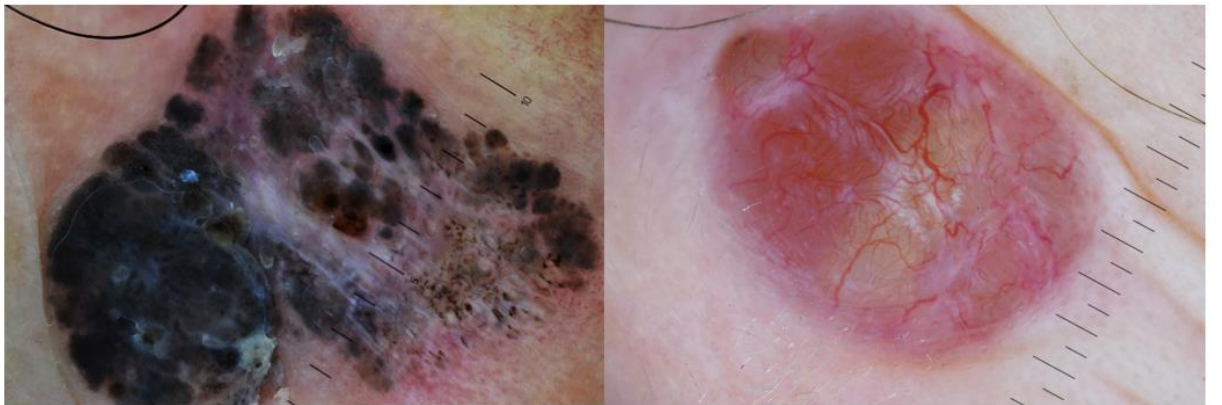
Histopatolojik alt tipler arasında beyaz halkalar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$; $p<0.05$). Bazoskuamöz karsinomda [%41, (n=66)] beyaz halkaların görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.

Histopatolojik alt tipler arasında 4 noktalı klod görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.017$; $p<0.05$). Yüzeyel tipte [%16.2, (n=51)] ve bazoskuamöz karsinomda [%16.1, (n=26)] 4 noktalı klod görülme oranları, nodüler tip [%8.7, (n=19)] ve mikronodüler tipten [%4.3, (n=3)] anlamlı şekilde yüksekti.



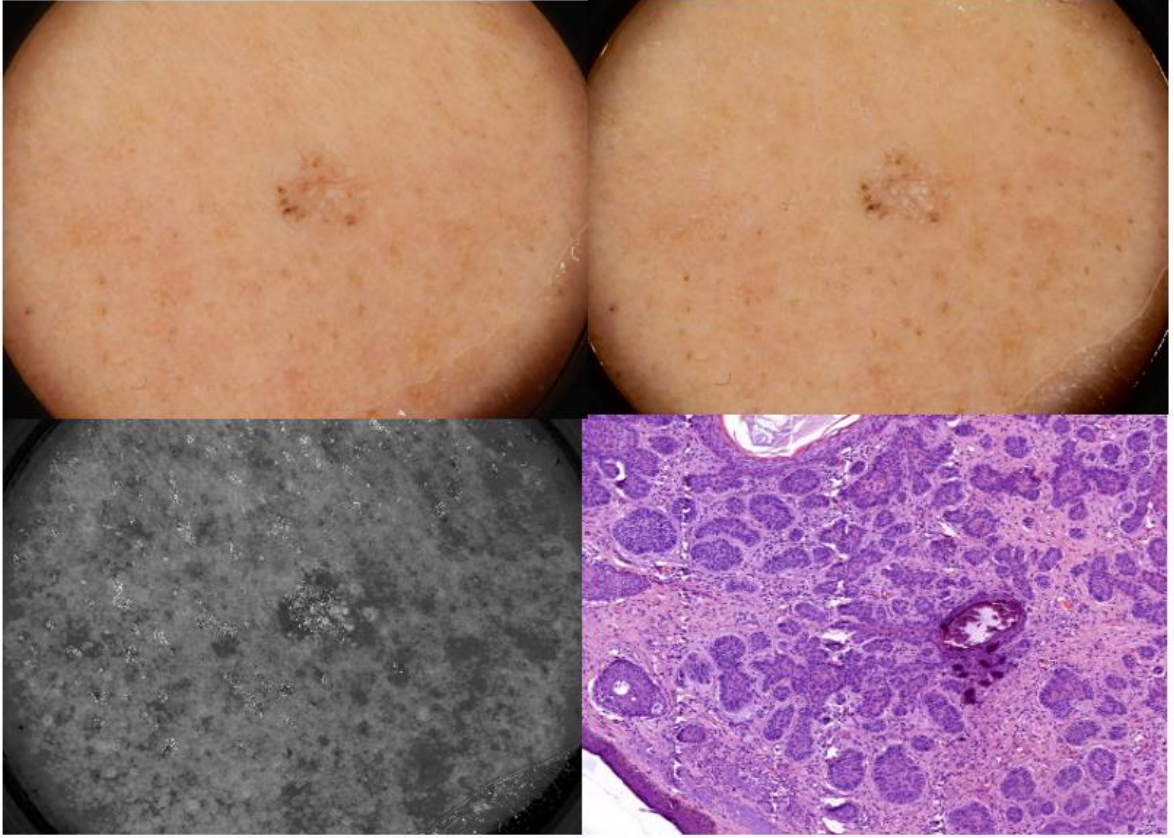
Şekil 6.3. Yüzeyel BHK'de dermoskopik bulgular

Sol: çoklu erozyonlar, ince kısa kıvrımlı damarlar, pembe ve pembe-beyaz yapısız alanlar **Sağ:** ortak noktada-klodda birleşen pigmente çizgiler, ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler, klod içinde klod yapıları, kahverengi ve gri nokta, küçük ve büyük klodlar



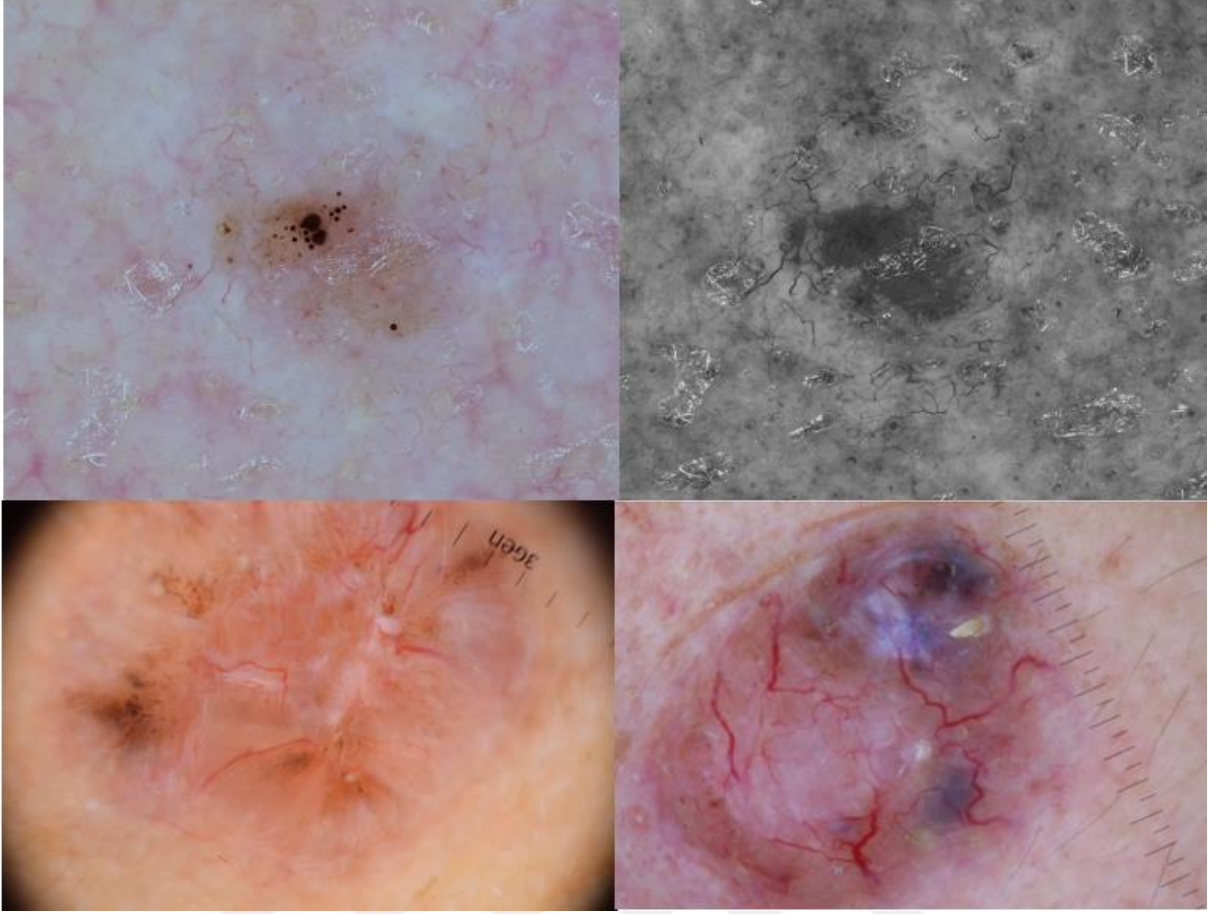
Şekil 6.4. Nodüler BHK'de dermoskopik bulgular

Sol: Odak görünümde mavi-gri yapısız alanlar ve gri klodlar, ülser, beyaz çizgiler **Sağ:** Odak görünümde kalın dallanan damarlar, beyaz çizgiler



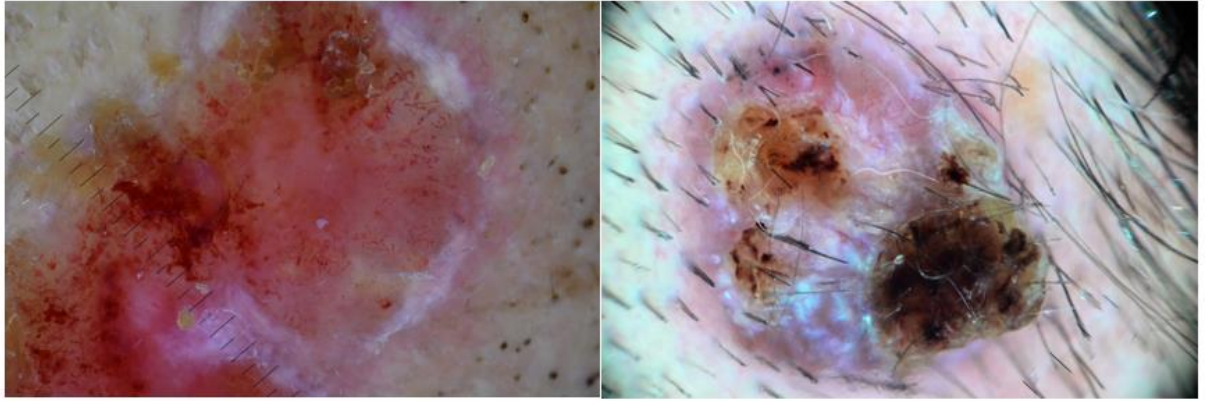
Şekil 6.5. Mikronüler BHK’de dermatoskopik ve histopatolojik bulgular

Üst: İnce dallanan damarlar, kahverengi nokta ve klodlar, hem polarize hem non-polarize dermatoskopide izlenen beyaz kalsifiye klodlar **Alt:** Aynı lezyonda solda beyaz kalsifiye klodların 405 nm dalga boyu ışık altında görünümü, sağda bu klodların histopatolojideki karşılığı olduğu düşünülen kalsifikasyonlar



Şekil 6.6. Mikronodüler ve nodüler ve mikronodüler BHK'de dermatoskopik bulgular

Üst sol: Mikronodüler BHK'de kahverengi-siyah nokta ve klodlar, ince dallanan damarlar **Üst sağ:** Aynı lezyona 405 nm dalga boyu ışık altında bakıldığında damarlarda izlenen belirginleşme **Alt sol:** Nodüler ve mikronodüler miks tip BHK'de kalın dallanan damarlar, kahverengi nokta ve küçük klodlar, beyaz çizgiler **Alt sağ:** Nodüler ve mikronodüler miks tip BHK'de odak kalın dallanan damarlar ve odak dışı mavi-gri yapısız alan ve klodlar



Şekil 6.7. İnfiltratif alt tip ve bazoskuamöz karsinomda dermatoskopik bulgular

Sol: İnfiltratif BHK'de; lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser, ülser içinde damar, ülser etrafında beyaz yapısız alanlar, odak dışı ince dallanan damarlar, odak dışı gri küçük klodlar, ülser-keratin birlikteliği **Sağ:** Bazoskuamöz karsinomda; ülser-keratin birlikteliği, keratin üzerinde kan damlaları, odak dışı ince dallanan damarlar

6.4. Düşük Riskli ve Yüksek Riskli BHK'lerde Dermatoskopik Bulgular

Tablo 6.6. Risk gruplarına göre yaş ve cinsiyet değerlendirmesi

	Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
Cinsiyet n (%)			
Erkek	187 (%55,6)	248 (%56,5)	¹ 0,870
Kadın	149 (%44,4)	191 (%43,5)	
Yaş Ort±SS	65,5±13	66,5±13,5	² 0,154

¹Ki-kare test ²Oneway ANOVA Test

Hem düşük hem de yüksek risk grubunda erkek cinsiyet çoğunlukta olup yaş ortalamaları sırasıyla 65,5±13 ve 66,5±13,5 idi. Risk grupları arasında cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.7. Risk gruplarına göre lokalizasyon ve deri tiplerinin değerlendirilmesi

		Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
		n (%)	n (%)	
Lokalizasyon	Kol	26 (%4,9)	6 (%1,1)	0,001*
	Bacak	19 (%3,5)	3 (%0,5)	
	Gövde	155 (%28,9)	30 (%5,4)	
	Yanak	43 (%8)	68 (%12,3)	
	Alın	33 (%6,2)	56 (%10,1)	
	Saçlı deri	88 (%16,4)	46 (%8,3)	
	Boyun	29 (%5,4)	20 (%3,6)	
	Pretibial alan	5 (%0,9)	0 (%0)	
	Periorbital alan	17 (%3,2)	38 (%6,8)	
	Burun	73 (%13,6)	200 (%36)	
	Dudak	6 (%1,1)	10 (%1,8)	
	Çene-mandibula	10 (%1,9)	11 (%2)	
	Periaurikuler alan	17 (%3,2)	49 (%8,8)	
	Temporal bölge	10 (%1,9)	15 (%2,7)	
	Genital bölge	2 (%0,4)	1 (%0,2)	
	El-ayak	3 (%0,6)	2 (%0,4)	
Deri tipi	Fitzpatrick tip 1	5 (%0,9)	5 (%0,9)	0,001*
	Fitzpatrick tip 2	104 (%19,4)	165 (%29,7)	
	Fitzpatrick tip 3	282 (%52,6)	263 (%47,4)	
	Fitzpatrick tip 4	145 (%27,1)	122 (%22)	

Ki-kare test

* $p<0.05$

Histopatolojik alt tipe göre düşük riskli BHK'ler en sık gövde [%28.9, (n=155)], yüksek riskli BHK'ler en sık burun [36, (n=200)] yerleşimliydi. Her iki grubun da en sık görüldüğü deri tipi Fitzpatrick tip 3'tü. Risk grupları arasında lokalizasyon dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Düşük risklerin kol, bacak, gövde ve saçlı deride olma oranları yüksekken; yüksek risklerin yanak, alın, periorbital alan, burun ve periaurikuler alanda olma oranları yüksekti (Tablo 6.7).

Risk grupları arasında deri tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüksek risklilerin deri tipi 2 hastalarda görülme oranı [%29.7, (n=165)], düşük risklilerden [%19.4, (n=104)] anlamlı şekilde yüksekti. Risk grupları arasında deri tipi 1, 3 ve 4 olma oranları açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6.7).

Tablo 6.8. Risk gruplarına göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
		n (%)	n (%)	
Erozyon-Ülser derecesi	Yok	258 (%48,1)	134 (%24,1)	¹ 0,001*
	Erozyon var	197 (%36,8)	42 (%7,6)	
	Ülser var, lezyonun yarısından azını kaplıyor	65 (%12,1)	256 (%46,1)	
	Ülser var, lezyonun yarısından fazlasını kaplıyor	16 (%3)	123 (%22,2)	
Ülser içi damar	Yok	530 (%98,9)	513 (%92,4)	² 0,001*
	Var	6 (%1,1)	42 (%7,6)	
Kalın dallanan damarlar	Yok	447 (%83,4)	432 (%77,8)	¹ 0,020*
	Var	89 (%16,6)	123 (%22,2)	
Kalın dallanan damarlar	Odak	85 (%95,5)	99 (%80,5)	³ 0,001*
	Odak dışı	2 (%2,2)	21 (%17,1)	
	Odak+Odak dışı	2 (%2,2)	3 (%2,4)	
İnce dallanan damarlar	Yok	445 (%83)	380 (%68,5)	¹ 0,001*
	Var	91 (%17)	175 (%31,5)	
İnce dallanan damarlar	Odak	84 (%92,3)	114 (%65,1)	³ 0,001*
	Odak dışı	5 (%5,5)	58 (%33,1)	
	Odak+Odak dışı	2 (%2,2)	3 (%1,7)	
U damarlar	Yok	524 (%97,8)	527 (%95)	² 0,021*
	Var	12 (%2,2)	28 (%5)	
Kompleks U damarlar	Yok	527 (%98,3)	531 (%95,7)	² 0,018*
	Var	9 (%1,7)	24 (%4,3)	
Yumak damarlar	Yok	532 (%99,3)	552 (%99,5)	⁴ 0,721
	Var	4 (%0,7)	3 (%0,5)	

Tablo 6.8. Risk gruplarına göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi(devamı)

		Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
		n (%)	n (%)	
Nokta damarlar	Yok	523 (%97,6)	552 (%99,5)	² 0,019*
	Var	13 (%2,4)	3 (%0,5)	
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Yok	330 (%61,6)	452 (%81,4)	¹ 0,001*
	Var	206 (%38,4)	103 (%18,6)	
İnce kısa kıvrımlı damarlar	Odak	206 (%99,5)	63 (%61,8)	³ 0,001*
	Odak dışı	1 (%0,5)	38 (%37,3)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	1 (%1)	
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Yok	523 (%97,6)	489 (%88,1)	² 0,001*
	Var	13 (%2,4)	66 (%11,9)	
İnce uzun kıvrımlı damarlar	Odak	11 (%84,6)	48 (%72,7)	³ 0,585
	Odak dışı	2 (%15,4)	17 (%25,8)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	1 (%1,5)	
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Yok	531 (%99,1)	518 (%93,3)	² 0,001*
	Var	5 (%0,9)	37 (%6,7)	
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	Odak	5 (%100)	26 (%70,3)	³ 0,392
	Odak dışı	0 (%0)	10 (%27)	
	Odak+Odak dışı	0 (%0)	1 (%2,7)	
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Yok	534 (%99,6)	527 (%95)	² 0,001*
	Var	2 (%0,4)	28 (%5)	
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	Odak	2 (%100)	26 (%92,9)	⁴ 1,000
	Odak dışı	0 (%0)	2 (%7,1)	

¹Ki-kare test
*p<0.05

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Fisher Freeman Halton Exact test

⁴Fisher's Exact Test

Risk grupları arasında erozyon-ülser dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüksek risk grubunda ülser görülme oranları, düşük risk grubundan anlamlı şekilde yüksekti.

Yüksek risk grubunda ülser içi damar görülme oranları [%7.6, (n=42)], düşük risk grubundan [%1.1, (n=6)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Düşük risk grubunda en sık ince kısa kıvrımlı damarlar [%38,4, (n=206)] ve ince dallanan damarlar [%17, (n=91)] görülürken, yüksek risk grubunda en sık ince dallanan damarlar [%31,5, (n=175)] ve kalın dallanan damarlar [%22,2, (n=123)] görüldü.

Yüksek risk grubunda kalın dallanan [%22.2, (n=123)] ve ince dallanan [%31.5, (n=175)] damar görülme oranı düşük risk grubundan [%16.6, (n=89), %17, (n=91), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.020; p<0.05, p:0.001; p<0.05, sırasıyla).

Risk grupları arasında kalın ve ince dallanan damarlarda odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$; $p<0.05$). Bu kalın ve ince dallanan damarların düşük risk grubunda odak görülme oranı [%95.5, (n=85), %92.3, (n=84), sırasıyla] yüksekken; yüksek risk grubunda odak dışı [%17.1, (n=21), %33.1, (n=58), sırasıyla] görülme oranı yüksekti.

Yüksek risk grubunda U ve kompleks U damar görülme oranları [%5, (n=28), %4.3 (n=24), sırasıyla], düşük risk grubundan [%2.2, (n=12), %1.7, (n=9), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.021$; $p<0.05$, $p:0.018$; $p<0.05$, sırasıyla).

Risk grupları arasında yumak damar görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Düşük risk grubunda nokta damar görülme oranları [%2.4, (n=13)], yüksek risk grubundan [%0.5, (n=3)] anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.019$; $p<0.05$).

Düşük risk grubunda ince kısa kıvrımlı damar görülme oranları [%38.4, (n=206)], yüksek risk grubundan [%18.6, (n=103)] anlamlı şekilde yüksekken ($p:0.001$; $p<0.05$), yüksek risk grubunda ince uzun kıvrımlı damar görülme oranları [%11.9, (n=66)], düşük risk grubundan [%2.4, (n=13)] anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.001$; $p<0.05$). Düşük risk grubunda bu ince kısa kıvrımlı damarların odak görülme oranı [%99.5, (n=206)] anlamlı olarak yüksekken; yüksek risk grubunda odak dışı [%37.3, (n=38)] görülme oranı yüksekti ($p:0.001$; $p<0.05$). Risk grupları arasında ince uzun kıvrımlı damarlarda odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Yüksek risk grubunda kalın kısa kıvrımlı damar [%6.7, (n=37)] ve kalın uzun kıvrımlı damar [%5, (n=28)] görülme oranları düşük risk grubundan [%0.9, (n=5), %0.4 (n=2), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.001$; $p<0.05$). Risk grupları arasında her iki damar paterninin de odak görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6.8. Risk gruplarına göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devamı)

		Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
		n (%)	n (%)	
İzole keratin	Yok	532 (%99,3)	531 (%95,7)	² 0,001*
	Var	4 (%0,7)	24 (%4,3)	
Keratin üzerinde kan damlaları	Yok	507 (%94,6)	382 (%68,8)	¹ 0,001*
	Var	29 (%5,4)	173 (%31,2)	
Ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler	Yok	332 (%61,9)	509 (%91,7)	¹ 0,001*
	Var	204 (%38,1)	46 (%8,3)	
Ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler	Yok	404 (%75,4)	532 (%95,9)	¹ 0,001*
	Var	132 (%24,6)	23 (%4,15)	
Beyaz çizgiler	Yok	178 (%33,2)	132 (%23,8)	¹ 0,001*
	Var	358 (%66,8)	423 (%76,2)	
Kahverengi noktalar	Yok	173 (%32,3)	344 (%62)	¹ 0,001*
	Var	363 (%67,7)	211 (%38)	
Gri noktalar	Yok	247 (%46,1)	351 (%63,2)	¹ 0,001*
	Var	289 (%53,9)	204 (%36,8)	
Mavi noktalar	Yok	482 (%89,9)	507 (%91,4)	¹ 0,419
	Var	54 (%10,1)	48 (%8,6)	
Kahverengi küçük klodlar	Yok	231 (%43,1)	366 (%65,9)	¹ 0,001*
	Var	305 (%56,9)	189 (%34,1)	
Kahverengi büyük klodlar	Yok	495 (%92,4)	514 (%92,6)	¹ 0,870
	Var	41 (%7,6)	41 (%7,4)	
Gri küçük klodlar	Yok	262 (%48,9)	339 (%61,1)	¹ 0,001*
	Var	274 (%51,1)	216 (%38,9)	
Gri küçük klodlar	Odak	201 (%73,4)	85 (%39,4)	¹ 0,001*
	Odak dışı	25 (%9,1)	70 (%32,4)	
	Odak+ Odak dışı	48 (%17,5)	61 (%28,2)	
Gri büyük klodlar	Yok	481 (%89,7)	516 (%93)	¹ 0,057
	Var	55 (%10,3)	39 (%7)	
Gri büyük klodlar	Odak	40 (%72,7)	15 (%38,5)	¹ 0,003*
	Odak dışı	8 (%14,5)	16 (%41)	
	Odak+ Odak dışı	7 (%12,7)	8 (%20,5)	
Mavi küçük klodlar	Yok	477 (%89)	484 (%87,2)	¹ 0,363
	Var	59 (%11)	71 (%12,8)	
Mavi küçük klodlar	Odak	40 (%67,8)	37 (%52,1)	¹ 0,149
	Odak dışı	8 (%13,6)	18 (%25,4)	
	Odak+ Odak dışı	11 (%18,6)	16 (%22,5)	
Mavi büyük klodlar	Yok	519 (%96,8)	535 (%96,4)	² 0,821
	Var	17 (%3,2)	20 (%3,6)	
Mavi büyük klodlar	Odak	9 (%52,9)	10 (%50)	³ 1,000
	Odak dışı	4 (%23,5)	6 (%30)	
	Odak+ Odak dışı	4 (%23,5)	4 (%20)	

Tablo 6.8. Risk gruplarına göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devamı)

		Düşük Risk (n=536)	Yüksek Risk (n=555)	P
		n (%)	n (%)	
Siyah küçük klodlar	Yok	507 (%94,6)	505 (%91)	¹ 0,022*
	Var	29 (%5,4)	50 (%9)	
Siyah büyük klodlar	Yok	525 (%97,9)	544 (%98)	² 1,000
	Var	11 (%2,1)	11 (%2)	
Mavi-gri yapısız alan	Yok	498 (%92,9)	502 (%90,5)	¹ 0,142
	Var	38 (%7,1)	53 (%9,5)	
Mavi-gri yapısız alan	Odak	16 (%42,1)	17 (%32,1)	¹ 0,409
	Odak dışı	12 (%31,6)	24 (%45,3)	
	Odak +Odak dışı	10 (%26,3)	12 (%22,6)	
Kahverengi-gri yapısız alan	Yok	516 (%96,3)	523 (%94,2)	² 0,151
	Var	20 (%3,7)	32 (%5,8)	
Kahverengi-gri yapısız alan	Odak	15 (%75)	17 (%53,1)	³ 0,286
	Odak dışı	4 (%20)	11 (%34,4)	
	Odak+ Odak dışı	1 (%5)	4 (%12,5)	
Ülser-keratin	Yok	510 (%95,1)	378 (%68,1)	¹ 0,001*
	Var	26 (%4,9)	177 (%31,9)	
Pembe yapısız alan	Yok	446 (%83,2)	507 (%91,4)	¹ 0,001*
	Var	90 (%16,8)	48 (%8,6)	
Pembe-beyaz yapısız alan	Yok	402 (%75)	494 (%89)	¹ 0,001*
	Var	134 (%25)	61 (%11)	
Beyaz kalsifiye klodlar	Yok	488 (%91)	452 (%81,4)	¹ 0,001*
	2 veya daha az	31 (%5,8)	42 (%7,6)	
	2'den fazla	17 (%3,2)	61 (%11)	
Beyaz yapısız alanlar	Yok	199 (%37,1)	102 (%18,4)	¹ 0,001*
	Var	337 (%62,9)	453 (%81,6)	
Beyaz halkalar	Yok	488 (%91)	426 (%76,8)	¹ 0,001*
	Var	48 (%9)	129 (%23,2)	
4 noktalı klod	Yok	464 (%86,6)	487 (%87,7)	¹ 0,560
	Var	72 (%13,4)	68 (%12,3)	
Klod içinde klod	Yok	368 (%68,7)	537 (%96,8)	² 0,001*
	Var	168 (%31,3)	18 (%3,2)	

¹Ki-kare test²Continuity (yates) düzeltmesi³Fisher Freeman Halton Exact test

*p<0.05

Yüksek risk grubunda izole keratin [%4.3, (n=24)], keratin üzerinde kan damlaları [%31.2, (n=173)] ve ülser-keratin [%31.9, (n=177)] görülme oranları, düşük risk grubundan [%0.7 (n=4), %5.4, (n=29), %4.9, (n=26), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Düşük risk grubunda ortak tabanda [%38, (n=204)] ve ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler görülme oranları [%24.6, (n=132)], yüksek risk grubundan [%8.3 (n=46), %4.1, (n=23), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Düşük risk grubunda klod içinde klod görülme oranları [%31.35, (n=168)], yüksek risk grubundan [%3.2, (n=18)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Düşük risk grubunda kahverengi [%67.7, (n=363)] ve gri noktalar [%53.9, (n=289)], görülme oranları yüksek risk grubundan [%38 (n=211), %36.8 (n=204), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Düşük risk grubunda kahverengi küçük klodların görülme oranları [%56.9, (n=305)], yüksek risk grubundan [%34.1, (n=189)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05), risk grupları arasında kahverengi büyük klodların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Düşük risk grubunda gri küçük klodların görülme oranları [%51.1, (n=274)], yüksek risk grubundan [%38.9, (n=216)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05). Bu klodların düşük risk grubunda odak görülme oranı [%73.4, (n=201)] yüksekti; yüksek risk grubunda odak dışı [%32.4, (n=70)] ve odak+odak dışı [%28.2, (n=61)] görülme oranları yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Risk grupları arasında gri büyük klodların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken (p>0.05), bu klodların düşük risk grubunda odak görülme oranı [%72.7, (n=40)] yüksekti; yüksek risk grubunda odak dışı [%41, (n=16)] ve odak+odak dışı [%20.5, (n=8)] görülme oranları yüksekti (p:0.003; p<0.05).

Risk grupları arasında mavi küçük ve büyük klodların görülme ve odak oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Yüksek risk grubunda siyah küçük klodların görülme oranları [%9, (n=50)], düşük risk grubundan [%5.4, (n=29)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.022; p<0.05). Risk grupları arasında siyah büyük klodların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Risk grupları arasında mavi-gri ve kahverengi- gri yapısız alanlar ve bunların odak görünüşleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Düşük risk grubunda pembe yapısız alan [%16.8, (n=90)] ve pembe-beyaz yapısız alanların görülme oranları [%25, (n=134)], yüksek risk grubundan [%8.6, (n=48), %11 (n=61), sırasıyla] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05); yüksek risk grubunda beyaz çizgilerin [%76.2, (n=423)] ve beyaz yapısız alanların görülme oranları [%81.6 (n=453), düşük risk grubundan [%66.8, (n=358), %62.9, (n=337)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Yüksek risk grubunda beyaz halkaların görülme oranları [%23.2, (n=129)], düşük risk grubundan [%9, (n=48)] anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Risk grupları arasında beyaz kalsifiye klod görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Yüksek risk grubunda ikiden fazla beyaz kalsifiye klod görülme oranı [%11, (n=61)], düşük risk grubundan [%3.2, (n=17)] anlamlı şekilde yüksekti.

Risk grupları arasında 4 noktalı klod görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Tablo 6.9. Risk üzerine etki eden parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Step 13	OR	95% C.I.for OR		P
		Lower	Upper	
Yanak	2,319	1,296	4,149	0,005*
Alın	3,440	1,848	6,403	0,001*
Periorbital bölge	2,750	1,273	5,942	0,010*
Burun	3,332	2,156	5,148	0,001*
Periaurikuler bölge	3,246	1,510	6,978	0,003*
Fitzpatrick deri tipi 2	1,530	1,024	2,286	0,038*
Erozyon-Ülser (Erozyon var)	0,592	0,361	0,971	0,038*
Erozyon-Ülser (Ülser var, lezyonun yarısından azını kaplıyor)	5,356	3,363	8,528	0,001*
Erozyon-Ülser (Ülser var, lezyonun yarısından fazlasını kaplıyor)	9,563	4,505	20,300	0,001*
Kalın dallanan damarlar	0,334	0,214	0,521	0,001*
Nokta damarlar	0,157	0,030	0,812	0,027*
İnce kısa kıvrımlı damarlar	0,639	0,421	0,970	0,036*
İnce uzun kıvrımlı damarlar	3,137	1,458	6,751	0,003*
Kalın kısa kıvrımlı damarlar	5,149	1,629	16,278	0,005*
Kalın uzun kıvrımlı damarlar	10,034	1,919	52,457	0,006*
İzole keratin	4,726	1,274	17,535	0,020*
Ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler	0,438	0,254	0,753	0,003*
Kahverengi küçük klodlar	1,716	1,155	2,551	0,008*
Siyah küçük klodlar	2,832	1,411	5,685	0,003*
Ülser-keratin	2,198	1,212	3,986	0,010*
Beyaz kalsifiye klodlar (2 veya daha az)	1,381	0,709	2,691	0,043*
Beyaz kalsifiye klodlar (2'den fazla)	3,707	1,890	7,270	0,001*
Beyaz yapısız alanlar	1,933	1,283	2,911	0,002*
Beyaz halkalar	1,590	0,962	2,627	0,040*
Klod içinde klod	0,210	0,105	0,421	0,001*

Analize dahil edilen parametreler: Lokasyon, tip, erozyon-ülser, ülser içi damar, kalın dallanan damarlar, ince dallanan damarlar, U damarlar, kompleks U damarlar, nokta damarlar, ince kısa kıvrımlı damarlar, ince uzun kıvrımlı damarlar, kalın kısa kıvrımlı damarlar, kalın uzun kıvrımlı damarlar, izole keratin, keratin üzerinde kan damlaları, ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler, ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler, beyaz çizgiler, kahverengi noktalar, gri noktalar, kahverengi küçük klodlar, gri küçük klodlar, siyah küçük klodlar, ülser-keratin, pembe yapısız alan, pembe-beyaz yapısız alan, beyaz kalsifiye klodlar, beyaz yapısız alanlar, beyaz halkalar, klod içinde klod.

Risk üzerindeki etkisi anlamlı bulunan lokasyon, tip, erozyon-ülser, ülser içi damar, kalın dallanan damarlar, ince dallanan damarlar, U damarlar, kompleks U, nokta damarlar, ince kısa kıvrımlı damarlar, ince uzun kıvrımlı damarlar, kalın kısa kıvrımlı damarlar, kalın uzun kıvrımlı damarlar, izole keratin, keratin üzerinde kan damlaları, ortak tabanda birleşen pigment çizgiler, ortak noktada birleşen pigment çizgiler, beyaz çizgiler, kahverengi noktalar, gri noktalar, kahverengi küçük klodlar, gri küçük klodlar, siyah küçük klodlar, ülser-keratin, pembe yapısız alan, pembe-beyaz yapısız alan, beyaz kalsifiye klodlar, beyaz yapısız alanlar, beyaz halkalar, klod içinde klod parametrelerinin etkilerini Backward Stepwise lojistik regresyon metodu kullanılarak lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; 13. stepte modelin anlamlı ($p < 0.05$) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0.594 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%83.2) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele kalan parametreler Tablo 6.9'da görülmektedir.

Lokalizasyona göre; alın (3.44 kat), burun (3.332 kat), kulak çevresi (3.246 kat), göz çevresi (2.75 kat) ve yanak (2.319 kat) yerleşiminin yüksek riski artırıcı etkisi olduğu görüldü. Deri tipi 2 olanlarda risk 1.53 kat fazlaydı. Erozyon olmasının yüksek risk üzerindeki etkisi azalmışken (0.592 kat), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser varlığının 5.356 kat, lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser varlığının 9.563 kat yüksek riski artırıcı etkisi vardı.

Kalın dallanan damarların, nokta damarların, ince kısa kıvrımlı damarların, ortak tabanda birleşen pigment çizgilerin ve klod içinde klodun yüksek risk üzerindeki etkisi 1'den azdı.

Kalın uzun kıvrımlı damarların 10.034 kat, kalın kısa kıvrımlı damarların 5.149 kat, ince uzun kıvrımlı damarların 3.137 kat, izole keratinin 4.726 kat, 2'den fazla beyaz kalsifiye klodların 3.707 kat, siyah küçük klodların 2.832 kat, ülser keratinin 2.198 kat, beyaz yapısız alanların 1.933 kat, kahverengi küçük klodların 1.716 kat, beyaz halkaların 1.59 kat, 2 veya daha az beyaz kalsifiye klodların 1.381 kat yüksek riski artırıcı etkisi vardı.

7. TARTIŞMA

BHK'nin özellikle agresif alt tiplerine ait dermatoskopik ipuçlarını belirleyerek biyopsi sonuçlarının tanısallığını arttırmayı ve hastaya uygulanacak invaziv işlem sayısını azaltmayı amaçlayan çalışmamız literatürün BHK'nin dermatoskopik bulgularının değerlendirildiği ve risk analizinin yapıldığı en yüksek vaka sayısına sahip çalışması olmuştur.

Literatürde genel olarak BHK'nin erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bildirilmiş olup, çalışmamızdaki 1091 BHK lezyonunun %54.8'i (n=378) erkek ve %45.2'si (n=312) kadın cinsiyette bulunmaktaydı. Literatürde yaşın bağımsız bir risk faktörü olup özellikle 60 yaştan sonra erkeklerde keskin bir artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden Tiftikçioğlu ve arkadaşları (96) 216 BHK'yi değerlendirdikleri çalışmalarında erkek/kadın oranını 0,9, ortalama yaşı 64.5 olarak bulmuşlardır. Hakverdi ve arkadaşlarının (97) 197 BHK'yi değerlendirdikleri çalışmasında hastaların %55.8'inin erkek olduğu ve kadınlarda ortalama 59.3 erkeklerde ortalama 64.1 yaşta görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızdaki yaş ortalaması benzer şekilde 65.6 ± 13.2 yıldır, kadın erkek oranı 0.8'dir.

Bazı çalışmalarda, Fitzpatrick deri tipi 1 veya 2 olanların 2-4 kat BHK geliştirme açısından relatif riske sahip olduğu, deri tipi 3 olmanın hastanın ek olarak ciddi güneş yanığı geçmişi varsa bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (98). Ülkemizden Tiftikçioğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada BHK'lerin en sık Fitzpatrick deri tipi 2 (%41.5) ve 3 (%53.0) oldukları gözlenmiştir. Çalışmamızda baskın deri tipi 3 (%50) olarak bulundu. Deri tipi 2 olan hastaların (%24.7), Tiftikçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasından az olmasının sebebi coğrafik farklılıklar olabilir.

Histopatolojik alt tipine göre yerleşim yeri değişse de BHK'lerin en sık yerleşim yeri baş-boyun bölgesiyken, %1'den azı genital bölgede görülmektedir (2, 99). Ülkemizden Emiroğlu ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada da en sık yerleşim yeri baş-boyun (%43.9) olarak bildirilmiş, yine Tiftikçioğlu ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada %91.5 ile en sık baş-boyunda, bu bölgede de en sık burunda yerleştiği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki lezyonların toplam %76.9'u baş-boyun bölgesindeydi, anatomik bölgelere ayrı ayrı bakıldığında ise en sık burunda (%25), en az genital bölgedeydi (%0.3).

Literatürde BHK histopatolojik alt tip sıklığına bakıldığında, en sık görülen alt tipin %50-80 oranıyla nodüler alt tip olduğu, bunu %10-30 ile yüzeysel alt tipin izlediği, %10'dan azında

morfeik ve infiltratif alt tipin görüldüğü, lezyonların %40'ında birden fazla histopatolojik alt tipin izlendiği, bazoskuamöz karsinomların ise tüm keratinosit kanserlerinin %2'sinden azını oluşturduğu bildirilmiştir (1, 101). Çalışmamızdaki lezyonların %28.9'u yüzeysel, %20'si nodüler, %15.8'i infiltratif, %14.8'i bazoskuamöz, %10.4'ü nodüler ve mikronodüler miks, %6.3'ü mikronodüler alt tip olmuştur. Yüzeysel alt tipin en sık görülmesinin ve agresif alt tiplerin literatürde bildirilenden daha fazla saptanmasının nedeninin, kliniğimizin dermatoskopi ünitesinin deneyimi sayesinde riskli hastaların yakın takibi ve tüm vücut muayenelerinin yapılarak erken ve doğru tanı alması olduğu düşünülmüştür.

Lallas ve arkadaşları (5) BHK ilişkili dermatoskopik kriterleri; dallanan damarlar, yüzeysel ince telenjektaziler, mavi-gri ovoid yuvalar, multiple mavi-gri globüller, odak noktalar, akçağaç yaprağı benzeri alanlar, tekerlek parmaklığı benzeri alanlar, konsantrik yapılar, multiple küçük erozyonlar, ülser, parlak beyaz-kırmızı yapısız alanlar ve kısa beyaz çizgiler olarak tanımlamışlardır. Reiter ve arkadaşlarının (6) yayınladığı bir sistemik derlemede BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular dallanan damarlar (%59), beyaz parlak yapılar olarak adlandırılan beyaz çizgiler/beyaz lekeler (%49), parlak beyaz-kırmızı yapısız alanlar (%40), geniş mavi-gri ovoid yuvalar (%34) ve multiple mavi-gri nokta ve globüller (%34) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular sırasıyla; beyaz yapısız alanlar (%72.4), beyaz çizgiler (%71.6), kahverengi noktalar (%52.6), kahverengi küçük klodlar (%45.3), gri noktalar (%45.2), ülserasyon (%42.1) ve dallanan damarlardır (%43.8). Çalışmamızdaki farklılıklar, metaforik dil kullanılmaması nedeni ile mavi, gri, kahverengi ve siyah renklerin nokta ve klodlarla ayrı olarak tanımlanması ve yüksek vaka sayısına sahip yayınların genellikle derleme çalışması olup tek merkez çalışması olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

BHK'nin histolojik alt tiplerini ayırmada dermatoskopinin değeri henüz belirsizdir. Her ne kadar bazı çalışmalar farklı BHK alt tiplerini sınıflandırmada dermatoskopiye güvenilir bulsa da diğerleri bunun yalnızca yüzeysel ve nodüler gibi belirli alt tiplerin tanısında değerli olduğunu ve BHK'nin agresif alt tiplerini ayırt etmede öngörülemez olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni tek bir dermatoskopik yapının tüm BHK'lerde ortak olmaması veya belirli bir BHK alt tipine özel olmaması, çalışmalardaki vaka sayısının azlığı olabilir. Ayrıca, dermatoskopinin orta dermise kadar olan morfolojiyi gösterip daha derindeki tümör adalarını görüntüleyememesi agresif ve miks alt tiplerde değerini azaltabilir (102). Çalışmamızda özellikle agresif alt tiplerin yüksek vaka sayısı nedeniyle dermatoskopik özelliklerinin belirlenerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Tipik yerleşim yeri gövde olan yüzeysel BHK çalışmamızda da en sık gövdede (%40) yerleşmişti (89, 101). Yüzeysel tipin bacak (%5.4), gövde (%40) ve saçlı deride (%20.6) olma oranı, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksek, burunda (%4.8) ve periorbital alanda olma oranı (%0.3) diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü. Yüzeysel BHK'nin ayırt edici dermatoskopik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan literatür çalışmalarına bakıldığında; mavi gri ovoid yuvalar, dallanan damarlar ve ülserasyon yokluğuna eşlik eden akçağaç yaprağı benzeri alanlar ve kısa ince telenjektazi birlikteliğinin yüzeysel BHK tanısında güçlü bir prediktif değeri olduğu bildirilmiştir. Multiple küçük erozyonlar, beyaz-kırmızı yapısız alanların tanı olasılığını arttırdığı bulunmuş, kısa-ince telenjektazik damarların yüzeysel BHK'deki ana damar tipi olduğu belirtilmiştir (67, 102-107). Reiter ve arkadaşlarının (6) yayınladığı derlemede yüzeysel BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular; kısa-ince telenjektaziler (%60), multiple küçük erozyonlar (%43) ve parlak beyaz yapılar olarak bildirilmiş, ayrıca lezyonların %79'unda parlak beyaz-kırmızı yapısız arka plan olduğu belirtilmiştir. Pigmentasyon varlığında ise multiple mavi-gri nokta ve globüller (%27) ve yaprak benzeri alanlar (%25) en yaygın bulgular olarak izlenmiştir. Tekerlek parmaklığı benzeri yapıların da BHK için oldukça spesifik olduğu düşünülmüştür (77). Çalışmamızda yüzeysel BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular; kahverengi noktalar (%81.9), kahverengi küçük klodlar (%69.5), beyaz çizgiler (%62.2), beyaz yapısız alanlar (%58.7), gri noktalar (%58.7), ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler (%56.8), ince kısa kıvrımlı damarlar (%53.7), çoğunluğu odak olan gri küçük klodlar (%51.4) ve erozyonlardı (%49.8). Yüzeysel tipte kalın (%1) ve ince (%1.9) dallanan damar görülme oranı diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşük, literatürde kısa ince telenjektaziler olarak geçen ama çalışmamızda patern analizine uygun olarak ince kısa kıvrımlı damarlar şeklinde adlandırılmış olan damarların görülme oranı (%53.7) diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Yüzeysel tipte ortak tabanda (%56.8) ve ortak noktada (%40) birleşen pigmente çizgiler ve klod içinde klod (%48.9) görülme oranı diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Mavi büyük klodlar (%1.6) ve mavi-gri yapısız alan (%1.3) görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü. Pembe yapısız alan (%23.2) ve pembe-beyaz yapısız alan (%36.8) görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Beyaz yapısız alan (%58.7) görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde düşüktü.

Literatürde en sık baş-boyun bölgesinde bildirilen nodüler BHK çalışmamızda da literatürdeki gibi en sık baş boyun bölgesinde (%81.7) ve bu lokalizasyonda en çok burunda (%26,1) yerleşmişti (1, 101). Literatürde nodüler BHK ile ilişkilendirilen dermatoskopik bulgular dallanan damarlar, ülserasyon, mavi-gri ovoid yuvalar ve mavi-gri nokta/globüllerdi

(5, 81). Reiter ve arkadaşlarının (6) yayınladıkları derlemede en sık görülen bulgular; dallanan damarlar (%75), parlak beyaz yapılar (%43), ülserasyon (%31) ve pigmentasyon varlığında büyük mavi-gri oval yuvalar (%36) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda nodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz çizgiler (%72.9) olmuştur. Bunu beyaz yapısız alanlar (%68.3), gri küçük klodlar (%50), kahverengi noktalar (%46.8), gri noktalar (%46.3), kalın dallanan damarlar (%39.4) ve ince dallanan damarlar (%39) takip etmiştir. Çalışmamızdaki farklılıkların nedeni klodların mavi ve gri olarak, dallanan damarların kalın ve ince olarak ayrılması ve ülserasyonun derecelendirilmesi olabilir. Nodüler tipte kalın dallanan damar görülme oranı (%39.4) ve bu damarların odak görülme oranları (%96.5) diğer tiplerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksekti. Işık, elektron ve konfokal mikroskopik olarak yapılan mikrovasküler analizler BHK'deki damarların bazaloid tümör hücre agregasyonlarının dışında bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, daha kalın bir tümör kütesine sahip nodüler BHK'nin, tümörün dışında ve bitişiğinde yer alan geniş çaplı damarlardan perfüze edilmesi şaşırtıcı değildir (108). Nodüler alt tipte gri küçük (%65) ve büyük klodların (%71.9) odak görülme oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Odaksal görünümdeki en önemli neden bu tümör hücre yuvalarının daha yüzeysel yerleşmesi ve yüzeyde keratinizasyonun olmaması ile açıklanabilir.

Mikronodüler alt tip en sık baş-boyun bölgesinde görülür (66). Çalışmamızda da benzer şekilde nodüler ve mikronodüler miks tip en sık baş-boyun bölgesinde yer almaktaydı (%93,4). Literatürde mikronodüler BHK'de izlenen dermatoskopik bulgulara ait az sayıda çalışma mevcuttur. Camela ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada en sık izlenen bulgular sütlü kırmızı yapısız alanlar (%53.8), dallanan damarlar (%53.8), kısa ince telenjektaziler (%50), ülserasyon (%46.2) ve mavi yapılarıdır (globül ve yuvalar, %57.7). Bu çalışmada aynı zamanda mikronodüler BHK'lerde infiltratif alt tipte karşılaştırıldığında daha sık beyaz klod/milia benzeri kistler, sütlü kırmızı yapısız alan ve mavi globül/yuvalar izlendiği, buna karşılık beyaz porselen benzeri yapıların infiltratif BHK'de daha sık izlendiği bildirilmiştir. Camela ve arkadaşlarının (109) çalışmasında tanımlanan beyaz klod/milia yapılarının çalışmamızda tanımladığımız kalsifiye beyaz klodlarla ya da literatürde may globülü olarak tanımlanan yapılarla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda mikronodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; kahverengi noktalar (%73.9), gri nokta (%66.7) ve küçük gri klodlar (%66.7), beyaz yapısız alanlar (%66.7), küçük kahverengi klodlar (%63.8), beyaz çizgiler (%63.8), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%27.5) ve çoğunluğu odak olan ince uzun kıvrımlı damarlardı (%21.7). Bu farklılıklar bahsi geçen çalışmalarda değerlendirilen tümör sayısı ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki BHK sayısının

fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Mikronodüler tipte ince uzun kıvrımlı damar görülme oranı (%21.7), infiltratif tip (%13.4) hariç diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti, odak açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Literatürde nodüler ve mikronodüler miks tipin dermatoskopik özelliklerinin belirlendiği bir çalışma bulunmamakta olup yüksek risk içeren alt tipler genelde aynı başlık altında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda mikronodüler BHK sayısı 69, nodüler ve mikronodüler miks BHK sayısı 113'tü. Nodüler ve mikronodüler miks tip BHK'lerde baskın patern nodüler komponente ait olduğunda yüksek riske ait ipuçları gözden kaçırılabilir. Mikronodüler BHK ve nodüler ve mikronodüler miks tipin dermatoskopik bulgularındaki farklılıklar cerrahi tedavi planında yön verici olabileceği için, çalışmamızda bu iki tip ayrı ayrı değerlendirilmiş ve bu farklılığa ait dermatoskopik ipuçları araştırılmıştır.

Nodüler ve mikronodüler miks BHK'de en sık görülen vasküler patern kalın dallanan damarlardı (%26.5). Nodüler BHK dışında diğer alt tipler için istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak ince kısa kıvrımlı damarların görülme sıklığı nodüler BHK'den yüksekti. Tek başına mikronodüler tipte ince uzun kıvrımlı damarlar baskınken, nodüler ve mikronodüler miks tipte kalın dallanan ve ince kısa kıvrımlı damarlar baskın damar paterni idi. Bu da nodüler komponentin daha büyük tümör hücre yuvalarından oluşması ve daha çok kanlanması ile açıklanabilir. Bu nedenle dermatoskopik olarak kalın dallanan damar yapıları ve ince uzun ya da ince kısa kıvrımlı damarların beraber izlendiği büyük tümöral lezyonlarda biyopsinin daha yüksek riskli alt tipi işaret edebilecek bu kıvrımlı damarların olduğu yerden alınması uygun olabilir.

Mikronodüler alt tipte gri büyük klodların odak dışı görülme oranları (%50) tıpkı infiltratif ve bazoskuamöz karsinomda olduğu gibi düşük riskli BHK'lere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Mikronodüler tipte ve nodüler ve mikronodüler miks tipte siyah küçük klodların (%14.5, %15, sırasıyla) görülme oranı diğer tiplerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksekti. Bu iki grup bir arada değerlendirildiğinde siyah küçük klodların görülme sıklığı benzer şekilde yüksekti (%14.8). Mikronodüler tipte kahverengi nokta, klod ve siyah klodların diğer tiplerden daha sık görülmesinin küçük ve yakın yerleşmiş tümör yuvalarının içindeki melanin pigmentinin yüksek absorban etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Mikronodüler tipin histopatolojisinde tümör yuvaları arasında ve çevresinde fibromiksoid stroma daha az olup peritümöral yarıklanmalar daha az belirgindir. Bunlar da ışığın kırılarak yansımalarını azaltan faktörler olarak mikronodüler alt tipte mavi ya da gri renge

oranla siyah-kahverengi renk hakimiyeti görülmesini açıklayabilir. Beyaz kalsifiye klodlar tek başına mikronodüler tipte %15.9 oranında görülürken, nodüler ve mikronodüler miks tipte %29.2 oranında saptandı ve bu oran nodüler ve mikronodüler miks tip için anlamlı bulundu. Mikronodüler ve nodüler ve mikronodüler miks tip bir arada değerlendirildiğinde bu klodların %24.2 görülme oranıyla diğer tiplerden anlamlı olarak yüksek görüldükleri belirlendi.

İnfiltratif BHK literatüre bakıldığında genellikle sklerozan/morfeik BHK ile beraber değerlendirildiğinden tek başına anatomik yerleşim belirten az sayıda çalışma vardır. Pampena ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada en sık baş-boyun bölgesinde yerleştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda anatomik bölgeler daha fazla alt gruba ayrıldığından en sık bulunduğu yer diğer BHK alt tiplerinde olduğu gibi burundu (%36). Baş boyun bölgesine genel olarak bakıldığında ise görülme oranı %94.8'di. İnfiltratif BHK'de bildirilen dermatoskopik bulgular; nodüler BHK'ye göre daha ince ve daha az dal veren, dağınık dallanan damarlar ve kırmızı-beyaz yapısız alanlardır. Odak noktalar, mavi-gri noktalar ve ovoid yuvalar pigmentli tiplerinde görülebilir (5, 81, 111, 112). Reiter ve arkadaşları (6) ise infiltratif BHK için dallanan damarlar (%76), ülserasyon (%44) ve kısa ince telenjiektazileri (%40) daha sık bulmuşlardır. Camela ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada en sık izlenen bulgular; dallanan telenjiektaziler (%67.1), parlak beyaz yapılar (%48.6) ve ülserasyon (%52.9) olmuştur. Çalışmamızda infiltratif BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar (%84.9), beyaz çizgiler (%78.5), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%44.8) ve ince dallanan damarlardır (%29.7). Lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser; infiltratif tip (%29.7) ve bazoskuamöz karsinomda diğer alt tiplerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla saptandı. Ülser içi damar görülme oranı da (%11), bazoskuamöz hariç diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. İnce dallanan damarlarda odak dışı görülme oranları infiltratif tipte (%27.5) (bazoskuamöz tip hariç) diğer alt tiplerden yüksekti. Pampena ve arkadaşları (110) yaptıkları çalışmada nodüler ve infiltratif BHK'lerde klasik kalın dallanan damarlar açısından anlamlı bir fark olmadığı ama infiltratif BHK'lerde yüzeysel ince telenjiektazilerin nodüler BHK'den daha sık bulunduğunu, bunun da infiltratif BHK'lerin nodüler BHK'lerin tipik kalın dallanan damarlarından daha ince dallanan damarlara sahip olabileceğini söyleyen diğer çalışmaları doğruladığını düşünmüşlerdir. Ama burada yazarların telenjiektazi ile kıvrımlı damarları mı yoksa dallanan damarları mı kastettiği net değildir. Aynı çalışmada ülserasyonun infiltratif BHK'lerde yüzeysel ve nodülerden daha sık, mavi-gri globül ve ovoid yuvaların da nadir görüldüğü belirtilmiştir (110). Keratin üzerinde kan damlaları görülme oranı infiltratif (%33.1) ve bazoskuamöz karsinomda (%55.9) diğer tiplerden anlamlı olarak yüksek bulundu. İnfiltratif ve bazoskuamöz karsinomda kahverengi ve gri renkte nokta ve klodlar diğer alt tiplerden anlamlı şekilde az

saptandı. Odak dışı gri küçük ve büyük klodlar infiltratif, mikronodüler, nodüler ve mikronodüler miks BHK ve bazoskuamöz karsinom gibi yüksek riskli BHK'lerde istatistiksel olarak daha fazla bulundu.

Bazoskuamöz karsinom için literatürde en çok baş-boyun yerleşimi bildirilmiştir (113). Çalışmamızda benzer şekilde lezyonlar %91.3 oranında baş-boyun bölgesinde yerleşmekteydi ve ağırlıklı olarak da burun üzerine lokalize idi. Literatürde bildirilen en sık dermatoskopik bulgular; odak dışı (periferal) dallanan damarlar, keratin, beyaz yapısız alanlar, yüzeysel skuam, ülserasyon veya kanlı kurutlar, mavi-gri lekeler ve keratin üzerinde kan damlalarıdır (5). Giacomel ve arkadaşları (91) pigmentasyonun yaygın bir özellik olduğunu (%59) , ovoid yuvaların tersine çoğunluğunun sınırları belirsiz mavi-gri lekeler olarak izlendiğini, diğer sık izlenen bulguların odak dışı dallanan damarlar (%73), keratin (%73), beyaz yapısız alanlar (%73%), yüzeysel skuam (%68), ülserasyon veya kanlı kurutlar (%68), beyaz yapılar (%64) ve keratin üzerinde kan noktaları (55%) olduğunu bildirmiştir. Akay ve arkadaşlarının (86) çalışmasında ise keratin (91.7%) en sık izlenen dermatoskopik özellik olup, bunu yüzeysel skuam (77.8%), ülserasyon (%69.4), beyaz yapısız alanlar (69.4%), beyaz klodlar (66.7%) ve keratin üzerinde kan damlaları (66.7%) izlemiştir. Aynı çalışmada BSK ve SHK'deki beyaz halka görülme oranlarının benzer olduğu da bulgular arasındadır (86). Çalışmamızda bazoskuamöz karsinomda en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar (%85.1), beyaz çizgiler (%81.4), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%58.4), keratin üzerinde kan damlaları (%55.9), ülser-keratin (%55.3), çoğunluğu odak dışı ince dallanan damarlar (%51.6) ve beyaz halkalardı (%51.6). Yukarıda da değinildiği üzere bazoskuamöz karsinom ve infiltratif tipte ince dallanan damarlar ve bunların odak dışı görülme oranları diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksek bulundu. Giacomel ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışmada bu damarların odak dışı görünme nedeninin bazoskuamöz karsinomlarda görülen akantotik epidermis olabileceği belirtilmiştir. Bazoskuamöz tipte U (%11.2) ve kompleks U damar görülme oranı (%13) diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. U damarlar genellikle SHK'de bildirilen damar yapılarıdır (111). Skuamöz komponent de içeren bazoskuamöz hücreli karsinomda U damarların BHK'nin diğer alt tiplerinden daha fazla görülüyor olması beklenen bir bulgudur. Benzer şekilde keratin üzerinde kan damlaları (%55.9), ülser-keratin (%55.3), beyaz halkalar (%41) gibi daha çok SHK'de bildirilen bulguların görülme oranı diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksek saptandı. Beyaz çizgiler bazoskuamöz karsinomda fazla görülmekle birlikte infiltratif ve nodüler BHK'de de görülme sıklıkları artmıştı. Mavi büyük klodlar bazoskuamöz tipte nadir rastlanan bir bulgu olmuştur.

Literatürde yüzeysel ve nodüler alt tiplerin özellikleri görece iyi tanımlanmasına rağmen agresif alt tiplerle yapılan çalışmalar az sayıdadır. Popadic ve arkadaşları (102) BHK'leri yüzeysel, nodüler ve agresif (infiltratif, morfeik, mikronodüler, bazoskuamöz) olarak üç gruba ayırmıştır. Bu çalışmada lezyonlar histopatoloji öncesi dermatoskopik olarak değerlendirilmiş, histopatoloji sonucuyla aradaki uyuma bakılmıştır. Bu uyumunun yüzeysel tip için oldukça yüksek, nodüler tip için iyi, agresif tipler içinse düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada daha önce başka bir çalışmada agresif tipleri gösterebileceği düşünülen ve dermal fibrozise işaret eden beyaz çizgilerin her üç grupta da benzer görüldüğü, kırmızı-beyaz yapısız alanların ise agresif alt tipler için düşük tanısal değeri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada agresif BHK'lerde nodülere göre daha az dallanma gösteren daha ince dallanan damarlar olduğu, ülserasyon ve mavi-gri ovoid yuvaların agresif alt tiplerle ilişkili olduğu belirtilmiş fakat çalışmalarına ülserasyonun lezyonun yarısından fazlasını kapladığı lezyonlar dahil edilmemiştir (102). Camela ve arkadaşlarının (109) sadece agresif alt tipleri (morfeik, mikronodüler, infiltratif, bazoskuamöz) değerlendirdikleri çalışmalarında tüm lezyonlar genelinde en sık izlenen dermatoskopik bulgular; dallanan damarlar (%66.9), ülserasyon (%54.9) ve beyaz yapısız alanlar (%47.2) olmuş, lezyonların çoğu pigmentsiz olmakla beraber pigmentli lezyonlarda mavi yapıların kahverengi yapılardan daha sık izlendiği belirtilmiştir. Sgouros ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lezyonları yerleşim yeri ve histopatolojik alt tipe göre düşük ve yüksek riskli olarak ikiye ayırmış, yüksek riskli BHK için; lezyonun >%90'ını kaplayan ülserin (8 kat), belirgin ülserasyonun (2,4 kat), glomerüler damarların (3,3 kat) ve beyaz parlak çizgilerin (2 kat) pozitif prediktif faktörler, pembe-beyazımsı arka plan (0,37 kat) ve herhangi bir düzeydeki pigmentasyonun (0,2-0,3 kat) negatif prognostik faktörler olduğunu bulmuştur (114).

Çalışmamızda yüksek risk grubunda ülser ve ülser içinde damar, kalın ve ince dallanan damarlar, U ve kompleks U damarlar düşük risk grubundan anlamlı şekilde daha fazla izlendi. Bu damarların düşük risk grubunda odak görülme oranı yüksekken; yüksek risk grubunda odak dışı görülme oranı yüksekti.

Düşük risk grubunda ince kısa kıvrımlı damar görülme oranları, yüksek risk grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Ancak odak dışı görülme yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı. Yüksek risk grubunda ise ince uzun kıvrımlı, kalın kısa kıvrımlı ve kalın uzun kıvrımlı damar görülme oranları düşük risk grubundan anlamlı şekilde yüksekti ancak her üç damar paterni için istatistiksel olarak odaklılıkta fark yoktu.

Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak nokta ve yumak damarlar BHK'de oldukça az olarak görüldü. Nokta damarlar düşük risk grubunda istatistiksel olarak yüksek risk grubuna göre fazla saptandı.

Yüksek risk grubunda tek başına keratin, keratin üzerinde kan damlaları, ülser-keratin birlikteliği görülme oranları düşük riskli gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Ülser keratin birlikteliği ve keratin üzerinde kan damaları görülme sıklığı yüksek risk grubundaki lezyonların ~1/3'ünde izlendi.

Literatürle uyumlu olarak düşük risk grubunda ortak tabanda birleşen pigmentte çizgiler, ortak noktada birleşen pigmentte çizgiler, klod içinde klod yapıları görülme oranları yüksek risk grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Yüksek risk grubunda beyaz çizgiler görülme oranları, düşük risk grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Sgouros ve arkadaşları'nın (114) yapmış oldukları çalışmada benzer şekilde beyaz çizgilerin yüksek risk için pozitif prediktif değeri 2 kat yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda beyaz çizgilerin varlığı risk grupları arasında değerlendirilmemiştir.

Düşük risk grubunda kahverengi ve gri noktaların, kahverengi ve gri küçük klodların görülme oranları yüksek risk grubundan anlamlı şekilde yüksekken, kahverengi ve gri büyük klodların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Risk grupları arasında gri küçük ve büyük klodlarda odak görülme oranları açısından bakıldığında düşük riskli grup için istatistiksel olarak odaksal görünüm lehine anlamlı farklılık varken yüksek risk grubunda odak dışı görülme oranları yüksekti. Literatürde yukarıda belirtilen dermatoskopik yapıların risk gruplarına göre karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Odak dışı görünümünün yüksek riskli gruptaki BHK'lerdeki tümör hücre yuvalarının daha derinde yerleşmesine ve bazoskuamöz karsinomda eşlik eden yüzey keratinizasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Risk grupları arasında mavi-gri yapısız alan ve kahverengi-gri yapısız alan ve bunların odak dışı görülme oranı yüksek riskli grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum yüksek riskli gruplarda pigmentsiz bazal hücreli karsinomların daha fazla görülmesi ile açıklanabilir.

Düşük risk grubunda pembe ve pembe-beyaz yapısız alanların görülme oranları yüksek risk grubundan anlamlı şekilde yüksekken, yüksek risk grubunda beyaz yapısız alan görülme oranları düşük risk grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Bir çalışmada yüzeysel BHK'lerde tümör alanının yarısından fazlasının pembe renkte izlenmesinin, yüzeysel tip için yararlı bir ipucu olduğu, bu alanların, papiller dermisteki yaygın likenoid yanıtla ortaya çıkabileceği gibi daha spesifik tümör faktörleriyle de ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. İnfiltratif ve morfeik BHK'lerde dermatoskopik pembe yapısız alanların daha az görülmesi tümör stromasındaki artmış kollajen ile ilişkilendirilmiştir (108). Çalışmamızda yüksek risk grubundan özellikle infiltratif ve bazoskuamöz karsinomda beyaz yapısız alanların ve lezyonun yarısından büyük ülserasyonun düşük risk grubuna göre fazla görülmesi beyaz yapısız alanların gelişiminde ülserasyona sekonder gelişen fibrozis ile de açıklanabilir.

Çalışmamızda risk grupları arasında beyaz kalsifiye klod görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Yüksek risk grubunda ikiden fazla beyaz kalsifiye klod görülme oranı düşük risk grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Literatürde MAY globülleri olarak adlandırılan sarı-beyaz klodların daha agresif alt tiplerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (78). Bir diğer çalışmada, BHK'de 5 çeşit kalsifikasyon görülebileceği ve bu yapıların tümör yuvalarının içinde, keratin kistlerinin içinde, nekrotik debriste, tümör stroması/yakın dermiste ve adneksiyal yapılarda bulunabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada kalsifikasyonun agresif alt tiplerden infiltratif ve mikronodüler BHK'de sık görülmesi nedeniyle bu bulgunun agresif alt tipe işaret edebileceği ve histopatolojik olarak yüzeysel kesitlerde bulunan kalsifikasyonun derin kesitlerde yerleşen tümör hücre yuvaları için ipucu olabileceği belirtilmiştir (115). Çalışmamızda da agresif alt tiplerde daha sık gördüğümüz beyaz kalsifiye klodların yüksek risk BHK için önemli bir ipucu olabileceği ve bu bulgunun görüldüğü BHK'lerde mutlaka derin biyopsi yapılması gerekliliği ve kryoterapi, elektrodessikasyon ya da topikal tedavilerin tedavi seçiminde uygun olmadığı düşünülmüştür.

Yerleşim yeri olarak bakıldığında yanak, alın, periorbital bölge, burun ve periaurikuler bölge yerleşimi yüksek riskli BHK'ler için riski artırıcı bölgeler olarak saptandı. Deri tipi 2 olanlarda risk diğer deri tiplerinden fazla bulundu. Dermatoskopik erode alanlar yüksek risk oluşturmazken, özellikle lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser en fazla risk artıran ikinci bulguydu. Kalın dallanan damarların, nokta damarların, ince kısa kıvrımlı damarların, ortak tabanda birleşen pigmente çizgilerin ve klod içinde klod yapılarının yüksek risk üzerindeki etkisi 1'den azdı.

Yüksek riski artıran damar paternleri ince uzun kıvrımlı, kalın kısa kıvrımlı, kalın uzun kıvrımlı damarlardı ve bunlar içinde kalın uzun kıvrımlı damar görülmesi yüksek risk için risk oranı en yüksek bulguydu. Yüksek risk için yapılan regresyon analizinde riski en çok artıran diğer bulgular izole keratin, siyah-kahverengi küçük klodlar, ülser-keratin, 2 veya daha çok beyaz kalsifiye klod, beyaz yapısız alanlar ve beyaz halkalardı.



8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya, yaşları 8 ile 94 arasında değişmekte olan, %54.8'i erkek ve %45.2'si kadın olmak üzere toplam 690 hastanın 1091 BHK lezyonu dahil edildi. Hastaların 177'sinin aynı veya farklı kontrol muayenelerinde eksize edilen birden fazla lezyonu mevcuttu. Yaş ortalaması 65.6 ± 13.2 yılıdır.
2. En çok izlenen histopatolojik alt tip yüzeysel tip olup; BHK lezyonlarının %28.9'u yüzeysel, %20'si nodüler, %15.8'i infiltratif, %14.8'i bazoskuamöz, %10.4'ü nodüler ve mikronodüler miks, %6.3'ü mikronodüler, %1.8'i nodüler ve infiltratif miks, %0.6'sı yüzeysel ve mikronodüler miks, %0.5'i nodüler-mikronodüler-infiltratif miks, %0.5'i yüzeysel ve infiltratif miks, %0.3'ü yüzeysel ve nodüler miks ve %0.2'si yüzeysel-nodüler-mikronodüler miks alt tipti. Lezyonların en sık yerleşim yeri burundu (%25).
3. BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular sırasıyla; beyaz yapısız alanlar (%72.4), beyaz çizgiler (%71.6), kahverengi noktalar (%52.6), kahverengi küçük klodlar, gri noktalar (%45.2), ülser (%42.1) ve dallanan damarlardı (%43.8).
4. Mikronodüler ve nodüler ve mikronodüler miks tip dışında bütün histopatolojik alt tipler en sık erkeklerde görülmekteydi ve ortalama görülme yaşları birbirine benzerdi. Histopatolojik alt tipler arasında cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.
5. Yüzeysel BHK en sık gövdede (%40), nodüler BHK (%26.1), mikronodüler BHK (%29), infiltratif BHK (%36), bazoskuamöz karsinom (%39.1) ve nodüler ve mikronodüler miks tip BHK (%39.8) en sık burunda yerleşmişti. Bütün BHK'ler en çok Fitzpatrick deri tipi 3'te yerleşmişti.
6. Yüzeysel BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular; kahverengi nokta (%81.9) ve kahverengi küçük klodlar (%69.5), beyaz çizgiler (%62.2) ve beyaz yapısız alanlar (%58.7), gri noktalar (%58.7) ortak tabanda birleşen pigmentle çizgiler (%56.8 ile), ince kısa kıvrımlı damarlar (%53.7), gri küçük klodlar (%51.4) ve erozyonlardı (%49.8).
7. Nodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz çizgiler (%72.9), beyaz yapısız alanlar (%68.3), gri küçük klodlar (%50), kahverengi (%46.8) ve gri noktalar (%46.3), kalın dallanan damarlardı (%39.4).
8. Mikronodüler BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; kahverengi (%73.9) ve gri noktalar (%66.7), küçük gri klodlar (%66.7), beyaz yapısız alan (%66.7), küçük

- kahverengi klodlar (%63.8), beyaz çizgiler (%63.8), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%27.5) ve ince uzun kıvrımlı damarlardı (%21.7).
9. İnfiltratif BHK'de en sık izlenen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alan (%84.9), beyaz çizgiler (%78.5), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%44.8) ve ince dallanan damarlardı (%29.7).
 10. Bazoskuamöz karsinomda en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alanlar (%85.1) ve beyaz çizgiler (%81.4), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%58.4), keratin üzerinde kan damlaları (%55.9), ülser-keratin (%55.3), ince dallanan damarlar (%51.6) ve beyaz halkalardı (%41).
 11. Nodüler ve mikronodüler miks tip BHK'de en sık görülen dermatoskopik bulgular; beyaz yapısız alan (%77) ve beyaz çizgiler (%69.9), kahverengi noktalar (%54) ve gri küçük klodlar (%54), gri noktalar (%50.4) ve küçük kahverengi klodlar (%50.4), lezyonun yarısından azını kaplayan ülser (%46) ve kalın dallanan damarlardı (%26.5).
 12. Ülser, ülser içi damar, keratin üzerinde kan damlaları görülme oranlarının bazoskuamöz karsinom ve infiltratif karsinomda, ülser-keratin görülme oranlarının ise bazoskuamöz karsinomda yüksek olması nedeniyle dermatoskopik olarak bu bulguların izlendiği lezyonlarda agresif alt tiplerin ön tanıda daha öncelikli olabilir.
 13. Kalın dallanan damarlar nodüler tipte (%39.4), ince dallanan damarlar (%51.6) ve U damarlar ve kompleks U damarlar (%11.2, %13, sırasıyla) bazoskuamöz karsinomda, ince kısa kıvrımlı damarlar yüzeysel alt tipte (%53.7), ince uzun kıvrımlı damarlar mikronodüler alt tipte (%21.7) anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi. Kalın ve ince dallanan damarların bazoskuamöz ve infiltratif alt tipte daha yüksek oranda odak dışı izlendiği görüldü. Bu nedenle dermatoskopik olarak ince dallanan damarlar, U damarlar, ince uzun kıvrımlı damarlar ve odak dışı dallanan damarlar izlenen lezyonlarda agresif bir alt tip açısından şüphe yüksek olmalıdır.
 14. Literatürde de yüzeysel BHK için oldukça anlamlı kabul edilen, erode alanlar ortak tabanda birleşen pigmente çizgiler, ortak noktada birleşen pigmente çizgiler ve klod içinde klod görülme oranları (%49.8, %56.8, %40, %48.9, sırasıyla) benzer şekilde çalışmamızda da diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti.
 15. Küçük ve büyük gri klodların yüzeysel (%78.9, %77.3, sırasıyla) ve nodüler (%65.5, %71.9, sırasıyla) tipte odak görülme oranları yüksekken; küçük gri klodların infiltratif (%32.6), bazoskuamöz (%47.8) ve nodüler ve mikronodüler miks tipte (%27.9); gri büyük klodların ise mikronodüler (%50), infiltratif (%50) ve bazoskuamöz (%66.7) tipte odak dışı görülme oranları yüksekti. Histopatolojik

olarak tümör yuvalarına denk gelen bu yapıların agresif alt tiplerde daha derinde yerleşmeleri nedeniyle dermatoskopik olarak odak dışı görünebilecekleri düşünüldüğünden, bu yapıların izlendiği lezyonlar agresif alt tipler açısından daha riskli olabilir.

16. Mikronodüler tip (%14.5) ve nodüler ve mikronodüler miks tipte (%15) siyah küçük klodlar görülme oranları, diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Bununla birlikte kahverengi nokta ve klodların da diğer alt tiplerden daha sık görülmesinin, küçük ve yakın yerleşmiş tümör yuvalarının içindeki melanin pigmentinin yüksek absorban etkisine ve tümör yuvaları arasında ve çevresinde daha az olan fibromiksoid stromanın daha az peritümöral yarıklanma nedeni oluşturduğu ışık kırılma farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü. Siyah-kahverengi renk hakimiyetine özellikle de beyaz kalsifiye klodlar ve ince uzun kıvrımlı damarlar eşlik ettiğinde agresif bir alt tip olan mikronodüler tipte ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.
17. Nodüler ve mikronodüler miks tipte 2 veya daha az sayıda beyaz kalsifiye klod görülme oranı (%16.8) diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Yüksek risk grubunda ikiden fazla beyaz kalsifiye klod görülme oranı (%11), düşük risk grubundan (%3.2) anlamlı şekilde yüksekti. Beyaz kalsifiye klodlar daha derinde yerleşmiş olan agresif alt tipleri işaret edebileceğinden çalışmamızda da agresif alt tiplerde daha sık gördüğümüz beyaz kalsifiye klodların yüksek riskli BHK için önemli bir ipucu olabileceği ve bu bulgunun görüldüğü BHK'lerde mutlaka derin biyopsi yapılarak kriyoterapi, elektrodosikasyon ya da topikal tedavilerin tedavi seçiminde uygun olmayacağı düşünülmüştür.
18. Lezyonlar histopatolojik alt tipe göre düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrıldığında; düşük riskli BHK'lerin en sık gövde (%28.9), yüksek riskli BHK'lerin en sık burunda (%36) yerleştiği görüldü. Düşük risklilerin kol, bacak, gövde ve saçlı deride olma oranları yüksekken; yüksek risklerin yanak, alın, periorbital alan, burun ve periaurikuler alanda olma oranları yüksekti.
19. Düşük risk grubunda pembe yapısız alan (%16.8) ve pembe-beyaz yapısız alan görülme oranları (%25), yüksek risk grubundan (%8.6) anlamlı şekilde yüksekken; yüksek risk grubunda beyaz yapısız alan görülme oranları (%81.6), düşük risk grubunda (%62.9) anlamlı şekilde yüksekti. Çalışmamızda yüksek risk grubundan özellikle infiltratif ve bazoskuamöz karsinomda beyaz yapısız alanların ve lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülserin düşük risk grubuna göre fazla görülmesi, beyaz yapısız alanların gelişiminde ülserasyona sekonder gelişen fibrozis ile de açıklanabilir.

20. Bazoskuamöz tipte keratin üzerinde kan damlaları (%55.9), ülser-keratin (%55.3), beyaz halkalar (%41) gibi daha çok SHK'de bildirilen bulguların görülme oranı diğer alt tiplerden anlamlı şekilde yüksekti. Beyaz çizgiler bazoskuamöz karsinomda fazla görülmekle birlikte infiltratif ve nodüler BHK'de de görülme sıklıkları artmıştı.
21. Yüksek riski artıran damar paternleri ince uzun kıvrımlı, kalın kısa kıvrımlı, kalın uzun kıvrımlı damarlardı. Bunlar içinde kalın uzun kıvrımlı damar görülmesi yüksek risk için risk oranı en yüksek bulguydu. Dermatoskopik erode alanlar yüksek risk oluşturmazken, özellikle lezyonun yarısından fazlasını kaplayan ülser en fazla risk artıran ikinci bulguydu. Yüksek risk için yapılan regresyon analizinde riski en çok artıran diğer bulgular izole keratin, siyah-kahverengi küçük klodlar, ülser-keratin, 2 ve daha çok beyaz kalsifiye klod, beyaz yapısız alanlar ve beyaz halkalar görülmesiydi.



9. KAYNAKLAR

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-17.
2. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;192:113254.
3. Kappelin J, Green AC, Ingvar A, Ahnlide I, Nielsen K. Incidence and trends of basal cell carcinoma in Sweden: a population-based registry study. *Br J Dermatol*. 2022;186(6):963-9.
4. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):321-39.
5. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4(3):11-24.
6. Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):653-64.
7. Krakowski AC, Hafeez F, Westheim A, Pan EY, Wilson M. Advanced basal cell carcinoma: What dermatologists need to know about diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6S):S1-S13.
8. Backman E, Oxelblom M, Gillstedt M, Dahlen Gyllencreutz J, Paoli J. Basal cell carcinoma: Epidemiological impact of clinical versus histopathological diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(3):521-7.
9. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol*. 2009;129(2):323-8.
10. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359-72.
11. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):890-7.
12. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: what's new under the sun. *Photochem Photobiol*. 2010;86(3):481-91.
13. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2190-8.

14. Browning J. *Dermatology* Edited by Jean L. Bologna Julie V. Schaffer Lorenzo Cerroni Fourth edition China: Elsevier, 2018, ISBN 978-0-7020-6275-9. Wiley Online Library; 2018.
15. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294(6):681-90.
16. M T, Eİ OH, S D, A KE, A S, S T. Türkiye Kanser İstatistikleri: T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf].
17. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60(4):489-94.
18. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer*. 1990;65(12):2811-7.
19. van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):459-68.
20. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94(5):743-51.
21. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):157-63.
22. Boyd AS, Shyr Y, King LE, Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(5):706-9.
23. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, et al. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol*. 2018;28(1):27-33.
24. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ, Elsner P, et al. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *J Occup Med Toxicol*. 2020;15:28.
25. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugovic Mihic L, Bolanca Z, Simic D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol*. 2008;32 Suppl 2:167-70.
26. Iannaccone MR, Wang W, Stockwell HG, O'Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin--a case-control study. *BMC Cancer*. 2012;12:417.

27. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79.
28. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:22-31.
29. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):552-62.
30. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X, et al. Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front Public Health.* 2021;9:666528.
31. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking Water Arsenic Contamination, Skin Lesions, and Malignancies: A Systematic Review of the Global Evidence. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(1):52-68.
32. Srinivas N, Rachakonda S, Hielscher T, Calderazzo S, Rudnai P, Gurzau E, et al. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis.* 2019;40(6):715-23.
33. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(24):1848-53.
34. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. 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.
35. Levi F, Moeckli R, Randimbison L, Te VC, Maspoli M, La Vecchia C. Skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer. *Eur J Cancer.* 2006;42(5):656-9.
36. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(16):1240-50.
37. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:47-51.
38. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):976-81.
39. de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol.* 2004;123(4):634-8.
40. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA.* 1992;267(24):3305-10.

41. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2008;40(7):886-91.
42. Box NF, Duffy DL, Irving RE, Russell A, Chen W, Griffyths LR, et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2001;116(2):224-9.
43. Berlin NL, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST, Ferrucci LM. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of MC1R genotype. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(6):1078-83.
44. Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):437-51; quiz 52-4.
45. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15).
46. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer.* 2014;111(1):203-6.
47. Matinfar M, Shahidi S, Feizi A. Incidence of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2018;23:14.
48. Omland SH, Ahlstrom MG, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):689-95.
49. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681-91.
50. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol.* 2010;12(3):299-305.
51. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2016;48(4):398-406.
52. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH, Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in *Ptch1*(+/-) mice. *Cancer Cell.* 2011;19(1):114-24.
53. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell.* 2015;16(4):400-12.
54. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019;118:10-34.
55. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):213-20.

56. Ikehata H, Ono T. The mechanisms of UV mutagenesis. *J Radiat Res.* 2011;52(2):115-25.
57. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):e167-78.
58. Daya-Grosjean L, Couve-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett.* 2005;225(2):181-92.
59. Yang SH, Andl T, Grachtchouk V, Wang A, Liu J, Syu LJ, et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling. *Nat Genet.* 2008;40(9):1130-5.
60. Kumar R, Deep G, Agarwal R. An Overview of Ultraviolet B Radiation-Induced Skin Cancer Chemoprevention by Silibinin. *Curr Pharmacol Rep.* 2015;1(3):206-15.
61. Pietrobono S, Gagliardi S, Stecca B. Non-canonical Hedgehog Signaling Pathway in Cancer: Activation of GLI Transcription Factors Beyond Smoothed. *Front Genet.* 2019;10:556.
62. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutierrez Garcia-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
63. Tampa M, Georgescu SR, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Caruntu A, et al. Current Perspectives on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Basal Cell Carcinoma. *Biomolecules.* 2021;11(6).
64. Ko EK, Capell BC. Methyltransferases in the Pathogenesis of Keratinocyte Cancers. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).
65. Yuan Y, Salinas Parra N, Chen Q, Iglesias-Bartolome R. Oncogenic Hedgehog-Smoothed Signaling Depends on YAP1–TAZ/TEAD Transcription to Restrain Differentiation in Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2022;142(1):65-76 e7.
66. Board WCoTE. Skin tumours: Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12:[Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>].
67. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):303-11.
68. Apalla Z, Lallas A, Tzellos T, Sidiropoulos T, Lefaki I, Trakatelli M, et al. Applicability of dermoscopy for evaluation of patients' response to nonablative therapies for the treatment of superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):809-15.
69. Conforti C, Pizzichetta MA, Vichi S, Toffolutti F, Serraino D, Di Meo N, et al. Sclerodermiform basal cell carcinomas vs. other histotypes: analysis of specific demographic, clinical and dermoscopic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):79-87.

70. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(11):1181-203.
71. Rao RC, Chan MP, Andrews CA, Kahana A. EZH2, Proliferation Rate, and Aggressive Tumor Subtypes in Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):962-3.
72. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. *Dermatoscopy: an algorithmic method based on pattern analysis: facultas*; 2016.
73. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1380-8.
74. Zalaudek I, Moscarella E, Longo C, de Pace B, Argenziano G. The "signature" pattern of multiple Basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1106.
75. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):67-75.
76. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136(8):1012-6.
77. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermatoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(3):241-7.
78. Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Rishpon A, Marghoob NG, Cordova M, Dusza SW, et al. Association of Multiple Aggregated Yellow-White Globules With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):882-90.
79. Alvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermatoscopy in Basal Cell Carcinoma: An Updated Review. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(4):330-8.
80. Yelamos O, Braun RP, Liopyris K, Wolner ZJ, Kerl K, Gerami P, et al. Dermatoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):341-63.
81. Lallas A, Argenziano G, Zendri E, Moscarella E, Longo C, Grenzi L, et al. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(5):541-58.
82. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Dermatoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(22):2975-84.
83. Zalaudek I, Kreuzsch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):361-74; quiz 75-6.
84. Haspelslagh M, Noe M, De Wispelaere I, Degryse N, Vossaert K, Lanssens S, et al. Rosettes and other white shiny structures in polarized dermoscopy: histological correlate and optical explanation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):311-3.

85. Liebman TN, Rabinovitz HS, Dusza SW, Marghoob AA. White shiny structures: dermoscopic features revealed under polarized light. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1493-7.
86. Akay BN, Saral S, Heper AO, Erdem C, Rosendahl C. Basosquamous carcinoma: Dermoscopic clues to diagnosis. *J Dermatol.* 2017;44(2):127-34.
87. Demirtasoglu M, Ilknur T, Lebe B, Kusku E, Akarsu S, Ozkan S. Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(8):916-20.
88. Tabanlıoğlu Onan D, Sahin S, Gokoz O, Erkin G, Cakir B, Elcin G, et al. Correlation between the dermatoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1317-25.
89. Ahnslide I, Zalaudek I, Nilsson F, Bjellerup M, Nielsen K. Preoperative prediction of histopathological outcome in basal cell carcinoma: flat surface and multiple small erosions predict superficial basal cell carcinoma in lighter skin types. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):751-61.
90. Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Guarneri F, Cannavo SP, Pizzichetta MA, et al. Dermoscopic Findings in the Presurgical Evaluation of Basal Cell Carcinoma. A Prospective Study. *Dermatol Surg.* 2021;47(2):e37-e41.
91. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Reggiani C, Piana S, Apalla Z, et al. Dermoscopy of basosquamous carcinoma. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):358-64.
92. Boyd AS, Stasko TS, Tang YW. Basaloid squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):144-51.
93. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(17):1215-22.
94. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):106-11.
95. Nguyen KP, Knuiman GJ, van Erp PE, Blokx WA, Peppelman M, Gerritsen MP. Standard step sectioning of skin biopsy specimens diagnosed as superficial basal cell carcinoma frequently yields deeper and more aggressive subtypes. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):351-3 e3.
96. Tiftikcioglu YO, Karaaslan O, Aksoy HM, Aksoy B, Kocer U. Basal cell carcinoma in Turkey. *J Dermatol.* 2006;33(2):91-5.
97. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):251.
98. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin.* 2023;41(1):13-21.
99. Wang YJ, Tang TY, Wang JY, Huang YK, Wu YH. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. *J Cutan Pathol.* 2018.

100. Emiroglu N, Cengiz FP, Kemeriz F. The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):351-6.
101. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-7.
102. Popadic M, Brasanac D. The use of dermoscopy in distinguishing the histopathological subtypes of basal cell carcinoma: A retrospective, morphological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(5):598-607.
103. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):268-74.
104. Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, Di Cesare A, Fidanza R, Riitano A, et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):358-61.
105. Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2005;31(12):1710-3.
106. Suppa M, Micantonio T, Di Stefani A, Soyer HP, Chimenti S, Fagnoli MC, et al. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1732-41.
107. Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2008;47(10):1015-8.
108. Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermoscopy vascular features as clues to the diagnosis. *Dermatol Pract Concept*. 2012;2(3):203a02.
109. Camela E, Ilut Anca P, Lallas K, Papageorgiou C, Manoli SM, Gkentsidi T, et al. Dermoscopic Clues of Histopathologically Aggressive Basal Cell Carcinoma Subtypes. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2).
110. Pampena R, Parisi G, Benati M, Borsari S, Lai M, Paolino G, et al. Clinical and Dermoscopic Factors for the Identification of Aggressive Histologic Subtypes of Basal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:630458.
111. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):377-86; quiz 87-8.
112. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):716-24 e1.
113. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2005;104(1):170-5.
114. Sgouros D, Rigopoulos D, Panayiotides I, Apalla Z, Arvanitis DK, Theofili M, et al. Novel Insights for Patients with Multiple Basal Cell Carcinomas and Tumors at High-

Risk for Recurrence: Risk Factors, Clinical Morphology, and Dermatoscopy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13).

115. Forouzan P, Calame A, Uebelhoer NS, Cohen PR. Basal Cell Carcinoma With Calcification: Case Report of Calcifying Basal Cell Carcinoma and Review of Calcinosis Cutis Associated With Basal Cell Carcinoma. *Cureus*. 2021;13(1):e12721.

