



**TC SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANTALYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİğİ**

**AKDENİZ BÖLGESİNDE MELANOMA DIşI DERİ KANSERİ**  
**OLAN 100 HASTANIN DERMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**  
**CERRAHİ TEDAVİLERİ VE PATOLOJİ SONUÇLARININ**  
**PROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Altan TEKİN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ



**TC SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**AKDENİZ BÖLGESİNDE MELANOMA DIŞI DERİ KANSERİ OLAN 100**  
**HASTANIN DERMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ CERRAHİ TEDAVİLERİ**  
**VE PATOLOJİ SONUÇLARININ PROSPEKTİF OLARAK**  
**İNCELENMESİ**

**Dr. Altan TEKİN**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Asım USLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**ANTALYA 2021**



## İÇİNDEKİLER

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....         | ii  |
| KISALTMALAR .....     | iii |
| TABLolar.....         | iv  |
| ŞEKİLLER.....         | vi  |
| ÖZET.....             | vii |
| ABSTRACT.....         | ix  |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....   | 2   |
| GEREÇ VE YÖNTEM ..... | 37  |
| BULGULAR .....        | 39  |
| TARTIŞMA .....        | 67  |
| SONUÇ .....           | 78  |
| KAYNAKLAR.....        | 80  |
| ÖZGEÇMİŞ .....        | 108 |
| EKLER.....            | 109 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini yaptığım SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde tüm eğitim sürecimde desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocam, Doç. Dr. Asım Uslu'ya bu çalışmanın oluşmasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım Dr. Mehmet Ali Korkmaz, Dr. Kamil Manav, Dr. Abdullah Sürücü, Dr. Emine Handan Şimşek Turan, Dr. Fevzi Kunter Erten, Dr. Atalay Şahin ve Dr. Dinçer Akkuş'a teşekkür ederim.

Bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım Op. Dr. İlkey Söyüncü ve Op.Dr.Onur Oğan'a teşekkür ederim.

Tezimin patoloji analiz kısmındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Kadir Balaban'a teşekkür ederim.

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

Bugünlere gelmemde maddi, manevi hiçbir desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler.

## KISALTMALAR

|             |   |                              |
|-------------|---|------------------------------|
| <b>AK</b>   | : | Aktinik Keratoz              |
| <b>BHK</b>  | : | Bazal Hücreli Karsinom       |
| <b>HPV</b>  | : | Human Papilloma Virüs        |
| <b>KKDG</b> | : | Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti |
| <b>MM</b>   | : | Malign Melanom               |
| <b>MMC</b>  | : | Mohs Mikrografik Cerrahi     |
| <b>NCCN</b> | : | Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı   |
| <b>NMDK</b> | : | Non melanom deri kanserleri  |
| <b>ROS</b>  | : | Reaktif Oksijen Türleri      |
| <b>TKDG</b> | : | Tam Kalınlıkta Deri Grefti   |
| <b>UV</b>   | : | Ultraviyole                  |
| <b>YHK</b>  | : | Yassı Hücreli Karsinom       |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1</b> Fitzpatrick cilt tipi sınıflandırması.....                                                                            | 3  |
| <b>Tablo 2</b> Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (T) Sınıflandırması....                                                         | 17 |
| <b>Tablo 3</b> Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (N) Sınıflandırması....                                                         | 17 |
| <b>Tablo 4</b> Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (M) Sınıflandırması....                                                         | 18 |
| <b>Tablo 5</b> Amerikan Ortak Kanser Tümörü Evreleme Komitesi.....                                                                   | 19 |
| <b>Tablo 6</b> Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, Düşük Riskli ve Yüksek Riskli<br>Bazal ve Skuamöz Hücreli Karsinomun Ayırımı Skalası..... | 20 |
| <b>Tablo 7</b> Demografik özellikler.....                                                                                            | 40 |
| <b>Tablo 8</b> Hastaların doğdukları ve yaşadıkları yerler.....                                                                      | 42 |
| <b>Tablo 9</b> Risk faktörleri.....                                                                                                  | 44 |
| <b>Tablo 10</b> Eşlik eden hastalıklar.....                                                                                          | 45 |
| <b>Tablo 11</b> Alışkanlıklar.....                                                                                                   | 45 |
| <b>Tablo 12</b> Tümör tanısı ve alt tipleri.....                                                                                     | 46 |
| <b>Tablo 13</b> Tümör lokalizasyonu ve sayısı.....                                                                                   | 47 |
| <b>Tablo 14</b> İnvazyon varlığı.....                                                                                                | 48 |
| <b>Tablo 15</b> Tümör alt tiplerine göre invazyon varlığı.....                                                                       | 49 |
| <b>Tablo 16</b> Lezyon süresi ve tümör boyutları.....                                                                                | 49 |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 17</b> Ortalama periferik marjin değişimi (mm).....                       | 51 |
| <b>Tablo 18</b> Tedavi teknikleri.....                                             | 52 |
| <b>Tablo 19</b> Cerrahi sınır ile ilgili özellikler.....                           | 53 |
| <b>Tablo 20</b> Tümör özgeçmiş ve soy geçmişi.....                                 | 54 |
| <b>Tablo 21</b> Cinsiyete göre tümör ile ilgili özellikler.....                    | 55 |
| <b>Tablo 22</b> Tümör tanısına göre tümör lokalizasyonu.....                       | 57 |
| <b>Tablo 23</b> Hastaların yaşadıkları yerlere göre tümör ile ilgili özellikler... | 58 |
| <b>Tablo 24</b> Risk faktörü varlığına göre tümör ile ilgili özellikler.....       | 60 |
| <b>Tablo 25</b> Tedavi tekniğine göre cerrahi sınır özellikleri.....               | 62 |
| <b>Tablo 26</b> Tümör tanısına göre cerrahi sınır özellikleri.....                 | 63 |
| <b>Tablo 27</b> Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi sınır özellikleri.....          | 66 |

## ŞEKİLLER

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1</b> Hastaların yaş dağılımı.....                              | 41 |
| <b>Grafik 2</b> Göç edenlerin Antalya’da yaşama süresi (yıl).....         | 43 |
| <b>Grafik 3</b> Lezyon süresi (ay).....                                   | 50 |
| <b>Grafik 4</b> Tümör tanısına göre taban patoloji (mm).....              | 64 |
| <b>Grafik 5</b> Tümör tanısına göre periferik yetersiz cerrahi sınır..... | 64 |
| <b>Grafik 6</b> Tümör tanısına göre taban yetersiz cerrahi sınır.....     | 65 |

# AKDENİZ BÖLGESİNDE MELANOMA DIŞI DERİ KANSERİ OLAN 100 HASTANIN DERMOGRAFIK ÖZELLİKLERİ CERRAHİ TEDAVİLERİ VE PATOLOJİ SONUÇLARININ PROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

## ÖZET

**AMAÇ:** Melanom dışı deri kanserli olgularda epidemiyolojik özelliklerinin, risk faktörlerinin, tümör alt tiplerinin dağılımının, yapılan rekonstrüksiyon yöntem çeşidinin ve rekonstrüksiyon yönteminin cerrahi sınırların pozitifliği üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız prospektif olarak 01.02.2020-01.03.2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi polikliniğine başvuran ve muayene sonrası melanom dışı deri kanseri öntanısı ile tümör eksizyonu planlanan 100 hasta üzerinde yapıldı. Yaş, cinsiyet, meslek, risk faktörleri, tümör lokalizasyonu, tümörün başlangıç süresi, tümör büyüklüğü, tümör sayısı, periferik cerrahi sınırlar, komorbid hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıklar, tümör tanısı ve alt tipi, patolojik değerlendirmede periferik cerrahi sınırlar, tümör boyutu, tümörün tabana mesafesi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı araştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya 41'i kadın, 59'u erkek olmak üzere toplam 100 hasta katılmıştır ve bu hastalarda 118 tümör bulunmaktadır. Hastaların yaş ortalaması  $69,60 \pm 13,26$  yıl ve ortalama lezyon süresi 31,19 ay olarak saptanmıştır. Tümör gelişmesinde en çok görülen risk faktörü %59,0 ile ultraviyole maruziyeti olmuştur. Bunu Fitzpatrick deri tipi I ve II (%26,0), çocukluktaki güneş yanıkları (%22,0), aile hikâyesi (%15,0) ve immunsupresyon (%7,0) takip etmektedir. 118 tümörün 90'ı (%76,3) bazal hücreli karsinom (BHK), 28'i (%23,7) yassı hücreli karsinomdur (YHK). Tümör alt tipleri incelendiğinde; %40,7 nodüler BHK, %5,1 yüzeysel BHK, %13,6 morfeiform (fibrozan) BHK, %0,8 miks BHK, %16,1 metatipik BHK, %14,4

iyi diferansiye YHK, %6,8 orta diferansiye YHK, %0,8 kötü diferansiye YHK, %1,7 karsinoma in situ'dur. En çok tümör görülme yeri %33,1 ile burun olmuştur. Bunu yanak (%16,9), skalp (%14,4) takip etmektedir. Cerrahi tümör boyutu ortalama 13,69 mm, patoloji ortalaması 9,84 mm olarak hesaplanmıştır. Tümör defektleri 58'i (%49,2) flep ile, 31'i (%26,3) primer kapama ile ve 29'u (%24,6) greft ile rekonstrükte edilmiştir.

**SONUÇ:** Çalışmamızda UV maruziyetinin hem YHK hem de BHK açısından en önemli risk faktörü olarak belirledik. YHK'nın BHK'ya oranı yaşamını Antalya'da geçiren bireylerde sonradan Antalya'ya göç eden bireylere göre fazla olduğunu saptadık. Veriler, daha genç yaşta güneş ışığına maruz kalmanın YHK için BHK'ya kıyasla daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarla tutarlı olarak erkeklerde kadınlara kıyasla YHK'nın BHK'ya oranının fazla olduğu tespit ettik. NMDK'nın en sık yerleşim yerini burun olarak tespit ettik. Burun, alın ve kulak gibi bazı anatomik bölgelerde yakın veya eksik marj oranlarının daha olası olduğunu doğruladık. En sık kullandığımız rekonstrüksiyon tekniğimiz %49,2 ile flep operasyonudur. Flep yapılan hastalarda, greft ve primer onarımlara kıyasla daha az sıklıkla yetersiz ve eksik cerrahi marjin olduğunu belirledik.

**Anahtar Kelimeler:** bazal hücreli karsinom, non melanom deri kanserleri, yassı hücreli karsinom

# **DERMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, SURGICAL TREATMENTS, PATHOLOGY RESULTS OF 100 PATIENTS WITH NON-MELANOMA SKIN CANCER IN THE MEDITERRANEAN REGION AS A PROSPECTIVE INVESTIGATION**

## **ABSTRACT**

**AIM:** It was aimed to determine the epidemiological features, risk factors, distribution of tumor subtypes, type of reconstruction method and the effect of reconstruction method on the positivity of surgical margins in cases with non-melanoma skin cancers.

**MATERIALS AND METHODS:** Our study was prospectively conducted on 100 patients who were admitted to Antalya Training and Research Hospital Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery outpatient clinic between 01.02.2020-01.03.2021 and were scheduled for tumor excision after examination with a pre-diagnosis of non-melanoma skin cancer. Age, gender, occupation, risk factors, tumor localization, tumor onset time, tumor size, tumor number, peripheral surgical margins, comorbid diseases, habits such as smoking and alcohol use, tumor diagnosis and subtype, peripheral surgical limits in pathological evaluation, tumor size, distance of the tumor to the base, presence of lymphovascular invasion and perineural invasion were investigated.

**RESULTS:** A total of 100 patients, 41 women and 59 men, participated in the study and there were 118 tumors. The mean age of the patients was  $69.60 \pm 13.26$  years and the mean lesion duration was 31.19 months. The most common risk factor was ultraviolet exposure with 59.0%. This is followed by Fitzpatrick skin type I and II (26.0%), childhood sunburn (22.0%), family history (15.0%) and immunosuppression

(7.0%). Of the 118 tumors, 90 (76.3%) are basal cell carcinoma (BCC), 28 (23.7%) are squamous cell carcinoma (SCC). When tumor subtypes are examined; 40.7% nodular BCC, 5.1% superficial BCC, 13.6% morfeiform (fibrosing) BCC, 0.8% mixed BCC, 16.1% metatypical BCC, 14.4% well differentiated SCC, 6.8% moderately differentiated SCC, 0.8% poorly differentiated SCC and 1.7% carcinoma in situ were detected. The most common tumor location is the nose with 33.1%. This is followed by the cheek (16.9%) and scalp (14.4%). Surgical tumor size was calculated as 13.69 mm on average and the average pathological size was 9.84 mm. Tumor defects were reconstructed with 58 (49.2%) flaps, 31 (26.3%) primary closures, and 29 (24.6%) grafts.

**CONCLUSION:** In our study, we identified UV exposure as the most important risk factor for both SCC and BCC. We found that the ratio of SCC to BCC was higher among individuals who spent their lives in Antalya than those who migrated to Antalya later. The data also suggest that sunlight exposure at a younger age may be more important for SCC than BCC. Consistent with previous studies, we found that the ratio of SCC to BCC is higher at men compared to women. We have determined the most frequent settlement of NMDK as the nose. We confirmed that rates of close or incomplete margins are more likely in certain anatomical sites such as the nose, forehead, and ear. Our most common reconstruction technique is flap operation with 49.2%. We found that flap patients less frequently had close and incomplete surgical margins compared to graft and primary repairs.

**Keywords:** basal cell carcinoma, nonmelanotic malign skin cancer, squamous cell carcinoma

## GİRİŞ VE AMAÇ

Keratinosit kanserleri olarak da bilinen non melanom deri kanserleri (NMDK), dünya çapında en yaygın malignitelerdir (1,2). En önemli çevresel risk faktörü güneş ışınlarına fazla maruziyet olarak bilinmektedir (3,4). Akdeniz bölgesi coğrafik konumu nedeniyle Türkiye geneli düşünüldüğü zaman güneş ışınlarına maruziyetin fazla olduğu bölgelerin başında gelir.

Antalya’da deri kanseri nedeniyle dermatoloji ve plastik cerrahi polikliniklerine başvurular gün geçtikçe artış göstermektedir. Günlük pratiğimizde şikayetlerin daha çok yaşlı hastalarda güneş gören sahalarda daha sık olduğunu izlemekteyiz. Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, meslek, doğduğu ve yaşadığı şehir, risk faktörleri, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör sayısı, komorbid hastalıkları, sigara alkol gibi alışkanlıkları, tümör tanısı ve tümör alt tipi, cerrahi periferik marjin ile patolojik cerrahi marjin boyutları not alıp istatistiksel olarak karşılaştırdık. Vücutta yüz boyun bölgesinde yerleşimli tümörlerde hasta açısından estetik kaygı veya göz kenarı burun gibi zorlu anatomik sahalarda sağlam periferik cerrahi sınır daha dar olabilmektedir. Bu sahalarda daha fazla cerrahi sınır pozitifliği veya yakın cerrahi sınır olacağı hipotezini kurduk. Tümör eksizyonu neticesinde oluşan defekt çeşitli rekonstrüktif seçenekler (greft, flep, primer kapama) ile onarmaktayız. Eksizyon sonrası tercih edilen cerrahi tekniğin prognozu ne ölçüde etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Bir kısım çalışmalar seçilen cerrahi tekniğin, cerrahi sınır pozitifliği üzerine etkisine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir. Biz yaptığımız çalışmada primer kapamalarla rekonstrükte edilen hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin veya yakın cerrahi sınırın greft veya flep yapılan hastalara kıyasla daha fazla görüleceği hipotezini kurduk. Her hastanın tümör dokusu ameliyatta çevresinde belli bir miktar sağlam doku ile birlikte alınır. Bu alınacak sağlam doku tümör sınırından belirli mesafe uzaklıkta işaretlenen alanlardan gerçekleştirilir. Vakaların %95’inde lezyonları tamamen çıkarmak için düşük riskli lezyonlar için minimum 5 mm ve yüksek riskli lezyonlar için yaklaşık 10 mm’lik bir marj gereklidir (5). Biz ameliyat için planlama yaparken bazal hücreli karsinom (BHK) için genellikle 4-5 mm, yassı hücreli karsinom (YHK) için ise 10 mm sağlam

periferik cerrahi marjin kullandık. Ameliyat öncesi işaretlemelerle belirlenen sağlam periferik cerrahi marjin, tümörlü dokunun eksizyonu ile doku kontrakte olarak bir miktar azalmakta olduğunu düşünmekteyiz. Eksize ettiğimiz tümörleri değerlendirilmesi amacıyla formaldehit içeren kaplarla patolojiye göndermekteyiz. Patoloji bölümünün iş yoğunluğuna göre tümörlerin incelenmesi birkaç hafta zaman alabilmektedir. Bu zaman içinde periferik sağlam marjin ve tümör boyutundaki değişimlerin ne düzeyde olduğunu belirlemeyi planladık. Cerrahi öncesi tümör boyutu ve periferik cerrahi sınır ölçümlerinin, patoloji ölçümlerinde daha küçüleceği hipotezini kurduk. Ayrıca, plastik cerrahların NMDK teşhisi, evrelendirmesi ve tedavisi için yönergeleri anlaması çok önemlidir. Sonuç olarak, hastanın kozmetik ve fonksiyonel sonucunu en üst düzeye çıkaracak şekilde hızlı ve başarılı rekonstrüksiyon gerçekleştirmeliyiz.

## **GENEL BİLGİLER**

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Bazal ve yassı hücreli karsinom gibi NMDK'lar, dünya genelinde en yaygın görülen malignitelerdir ve diğer tüm kanserlerin toplamından daha fazla vaka vardır (2,6). Yaşlanan nüfusumuz, artan güneş ve bronzlaşma yatağı maruziyeti ve cilt kanseri tespitinde gelişmeler göz önüne alındığında deri kanserleri yılda yaklaşık %10 artmaya devam etmesi bekleniyor (7,8). Prevalanslarına rağmen bu lezyonlar nadiren metastaz yapar ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Buna ek olarak, cilt kanseri hastaları, diğer cilt maligniteleri geliştirme riski altındadır; hastaların %30 ila 50'si beş yıl içinde başka bir NMDK geliştirmektedir (9-11). Deri kanserinin insidans oranı, 100.000 kişi için yıl başına 1000'den fazla ile Avustralya'da en yüksek olup, onu 100.000 kişi için yıl başına 98 ile Avrupa takip etmektedir (12,13). ABD'de NMDK'lı kişi sayısı 2006'dan 2012'ye 2,4 milyondan 3,3 milyona çıktı (15). BHK ve YHK tüm NMDK'ların %99'unu oluşturur ve BHK, YHK'dan 3 ila 5 kat daha yaygındır (13-16). NMDK'nın çok daha az yaygın olan diğer formları şunları içerir: merkel hücreli karsinom, birincil kutanöz B hücreli lenfoma, kaposi sarkomu, karsinosarkom ve dermatofibrosarkom (15-17). NMDK'lar genellikle tedavi edilebilir olarak kabul

edilmelerine rağmen, artan insidans nedeniyle dünya çapında sağlık bakımı için büyük bir sorun teşkil ederler (18-20).

### **ETİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOGENEZ**

Bazal hücreli karsinom, epidermal bazal hücrelere benzeyen hücreler ile karakterizedir ve en iyi prognoza sahip NMDK'dır (21). BHK lezyonları lokal invazyon ve doku yıkımı yapmasına, lokal nüks gösterebilmesine rağmen düşük derecede malignite göstermektedir (21). BHK için bireysel risk faktörü arasında cinsiyet, yaş, immünosupresyon, genetik hastalıklar (örn: Gorlin-Goltz sendromu) ve Fitzpatrick cilt tipleri I-II (Tablo-1) bulunur (21,22). Ultraviyole (UV) radyasyon, BHK patogenezinde en önemli rolü oynamaktadır, ancak UV radyasyon ile BHK gelişimi arasındaki ilişki oldukça tartışmalı olmaya devam etmektedir (21). BHK çoğunlukla güneşe maruz kalan ciltte gelişir, nadiren palmoplantar yüzeylerde bulunur ve asla mukozada görülmez (21).

**Tablo:1** Fitzpartick cilt tipi sınıflandırması (22)

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

Yassı hücreli karsinom, metastaz yapabilen invaziv yassı hücrelerin atipik proliferasyonu ile karakterizedir. Tümör boyutuna, histolojik farklılaşma derecesine, lezyonun derinliğine, perinöral invazyona, hastanın bağışıklık sistemine ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak önemli bir rekürrens potansiyeli göstermektedir (21). YHK

hastalarında Fitzpatrick cilt tipi I-II, açık havada çalışan meslek grupları, insan papilloma virüsü (HPV) tip16,18,31 ve Albinizm, Kseroderma Pigmentosum ve Epidermodisplazi Verruciformis gibi kalıtsal deri hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir (21). Ancak, en önemli risk faktörü UV radyasyonu ve güneş ışığıdır (23). Psoralen ve Ultraviyole-A maruziyeti ile YHK insidansı arasında doğrudan bir korelasyon bildirilmiştir (23). YHK genellikle güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkar. YHK'ların yaklaşık %55'i baş ve boyun bölgesinde gelişmektedir (13,21). Ek olarak, YHK lezyonlarının %18'i ellerin ve ön kolların ekstansör yüzeylerinde, %13'ü bacaklarda ortaya çıkar (21).

Bazal hücreli karsinom gelişen bireylerde, yeni BHK odaklarının yanı sıra MM ve YHK gibi diğer cilt kanseri türlerinin görülme riski daha yüksektir (21). NMDK'nın insidansı zaman içinde güçlü bir şekilde artmıştır ve bu durum yaşlanan nüfusumuzu da yansıtmaktadır (13). BHK ve YHK prevalansı son 20 yılda sırasıyla %35 ve %133 artmıştır (13,23). YHK'nın en erken belirtisi olarak kabul edilen Aktinik keratoz (AK) erişkin nüfusta oldukça yaygındır ve yetişkin popülasyonda %40'ın üzerinde bir prevalans gösterir (13). Bazı yazarlara göre, AK küresel popülasyonun yarısını etkiler, ancak prevalans coğrafi konum ve yaşa göre değişiklik gösterir (13,21,23). AK genellikle kronik olarak ışığa maruz kalan ciltte meydana gelir (23). AK, YHK ile birkaç patolojik özelliği paylaşır ve kronik olarak güneşe maruz kalan açık tenli ciltte yıllar boyunca çok aşamalı bir süreçte bir sürekliliği temsil ederler (21). AK'yı çevreleyen normal görünümlü cilt, UV'ye maruz kalma sonrası p53 mutasyonları ile değişiklik gösterir ve bu alanlarda AK gelişebilir (21). Bu olay bugün tarla kanserleşmesi olarak bilinir (21).

### **Non Melanom Deri Kanseri: Patogenez ile İlgili Faktörler**

Non melanom deri kanserleri patogenezinde; UV ışınları, X-ray, arsenik maruziyeti, HPV, immunsupresif ilaçlar, genetik hastalıklar gibi birçok faktör bulunmaktadır.

#### **1- UV ışınları:**

Kutanöz karsinogenez için birincil risk faktörü güneş ışığından ve/veya bronzlaşma yataklarından kaynaklanan kümülatif UV radyasyon maruziyetidir (13,24). UV maruziyeti, karsinogenezin her aşamasını etkilediği için tam bir

kanserojen olarak kabul edilir. Hücre aracılı immün yanıtın azalması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve DNA değişikliği nedeniyle hücrede zarara yol açar (25-28). Yüksek UV maruziyetinden sonraki en erken olay, p53 / p21 / bax / bcl-2 yolunun yol açtığı keratinosit apoptozudur ve bunu takiben epidermal hiperplaziye yol açan hiperproliferatif fazdır (25,26). İyonlaşmayan güneş radyasyonuna, özellikle UV-A ve UV-B'ye kronik maruziyeti, BHK patogenezinde en önemli risk faktörüdür (13-15). UVB'nin neden olduğu karsinogenez, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve Fitzpatrick cilt tipleri I ve II olan kişilerde, BHK gelişme riskini artırır (21). UV maruziyeti ile keratinositler, cildin kahverengi-siyah pigment (eumelanin) veya kırmızı-sarı pigment (feomelanin) üretiminde kritik olarak rol oynayan pro-opiomelanokortin geni (POMC) ve  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon üretimini arttırdığı bildirilmiştir (21). UV radyasyonun sadece doğrudan DNA hasarına değil, aynı zamanda serbest radikaller ve UV ile indüklenen immünosupresyon üreterek dolaylı DNA hasarına da neden olduğu düşünülmektedir (23). Langerhans hücreleri büyük ölçüde UV radyasyonundan etkilenerek epidermiste oluşturdıkları dendritik ağı kaybına yol açar (23).

Aralıklı UV maruziyeti en çok BHK ve MM görünümü ile ilişkilendirilirken, sürekli maruz kalma YHK ile ilişkilidir. UV maruziyeti hem AK hem de YHK gelişiminde rol oynayan p53 ekspresyonunu etkiler (27). Bu mutasyon, AK'ın invaziv YHK öncüsü olduğunu düşündürmektedir. Aslında, YHK'ın çok aşamalı bir süreçle ortaya çıktığı ve daha agresif davranışlara yol açan mutasyonları sonucu oluştuğu düşünülmektedir (21).

## **2- X-ışınları / İyonlaştırıcı radyasyon:**

X-ışınları NMDK patogenezinde rol oynar (29-31). X-ışınları gibi terapötik iyonlaştırıcı radyasyonlar hem BHK hem de YHK gelişim riskinde artışa yol açmaktadır (30). Akne için uygulanan radyasyon tedavisinin, BHK gelişmesi için yaklaşık üç kat riskli olduğu bildirilmiştir (29). İyonlaştırıcı radyasyona mesleki, terapötik ve atom bombası maruziyetinde cilt kanseri riskinde artış gözlenmiştir (29-31). Erken yaşta radyasyon tedavisi alanlar bireylerde deri kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29).

Atom bombasından kurtulanlar üzerine yapılan çalışmalar sadece BHK ile iyonlaştırıcı radyasyonlar arasında bir ilişki tanımlasa da, yakın tarihli bir çalışma, tanınan olmayan radyasyona maruz kalanlarda BHK ve YHK gelişme riskinin arttığını göstermektedir (32). İyonlaştırıcı radyasyon terapileri alan hastalarda, yeni BHK lezyonları için 1,7 ve YHK lezyonları için 1,0'luk rölative risk bildirilmiştir (29). İyonlaştırıcı radyasyon tedavisi alan bireylerde ilk maruziyet ile NMDK gelişimi arasındaki süre yaklaşık 20 yıldır, ancak latansin etkilerini tedavi sırasındaki yaş ve alınan tedavi tipinden ayırmak zordur (30). BHK ve YHK gelişme riski ışınlanmış anatomik alanla sınırlıdır (29-31). İyonlaştırıcı radyasyonların emilmesi, kimyasal bağların doğrudan kırılmasına veya lipitler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücresel moleküllerde büyük hasar oluşturan radikallerin üretimine yol açabilmektedir (32). İyonlaştırıcı radyasyona maruziyet genellikle eksojen hasara, özellikle tek veya çift iplikli kopmalara yol açar. Çift iplikli kopmalar, hücre ölümüne yol açan DNA değişiklikleridir (33). Hücre hasardan sonra p53 birikiminin hücresel kütleyi artırabileceği de bildirilmiştir (34). P53 birikimi hücre döngüsünün durmasına, DNA onarımına veya apoptozise yol açabilir (35).

İyonlaştırıcı radyasyon invaziv veya ameliyat edilemeyen BHK için bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (12,30). Ek olarak radyoterapi, tekrarlayan BHK veya morfea tipi BHK tedavisinde kullanılabilir (30). Bununla birlikte, radyoterapi sonrası nükseden BHK agresif, invazivdir ve ortadan kaldırılması çok zordur, ayrıca cerrahi eksizyon sonrası yüksek nüks oranları gösterir (30).

### **3- Human papilloma virus :**

Kutanöz HPV alfa, beta ve gama tipi olarak sınıflandırılır. Beta-HPV'nin bağışıklığı baskılanmış hastalarda YHK patogeneğinde bir kofaktör olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda YHK lezyonlarında çoklu beta-HPV tiplerinden DNA saptanmış ve beta-HPV tip 2'nin yüksek riskli bir alt tip olduğu sonucuna varılmıştır (36-38). Beta-HPV, YHK patogeneğinde erken bir role sahip olduğu, hücre döngüsü ilerlemesini, DNA onarımını ve bağışıklık denetimini değiştirerek, keratinositlerin UV ile indüklenen DNA hasarı ile klonal genişlemesine yol açtığı düşünülmektedir (39). Ek olarak, bazı alfa-HPV tipleri de YHK'da etyolojisinde yer almıştır (40). Bununla

birlikte, HPV'in YHK hastalarından alınan normal deri örneklerinde de bulunduğu için, HPV'in YHK patogenezindeki kesin rolü, belirsizliğini korumaktadır (41).

Genital HPV, YHK gelişimine yol açar. HPV, tümör baskılayıcı genleri inaktive eden viral genler E6 ve E7'nin ekspresyonuna yol açar (42,43). Yüksek seviyede ısı şok proteini (Hsp)70 penil YHK'da tespit edilmiştir. Bu durum, tümör hücrelerinin apoptoz ve nekrozda hayatta kalmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir (43).

#### **4- Kanserojen kimyasallar ve arsenik :**

Yassı hücreli karsinom geliştirme riski, arsenik başta olmak üzere kanserojen kimyasallara maruz kalma ile de artar (44). Keratin-7 ve keratin-9 dahil olmak üzere birkaç proteinin ekspresyonu, in-vitro arsenik maruziyetinden sonra artar (44).

#### **5- İmmüsupresifler:**

İmmüsupresyon ayrıca karsinogenezde de rol oynar ve NMDK gelişimini kolaylaştırır. Nakil alıcılarının NMDK geliştirme riski 30-80 kat daha yüksektir (45). UV radyasyonunun cilt bağışıklığı üzerinde baskılayıcı etkileri de vardır. UV radyasyon, IL-10, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör ve ROS gibi immünosupresif özelliklere sahip diğer molekülleri de uyarır (46). UV radyasyon aynı zamanda mast hücrelerini, sitotoksik T hücrelerini ve hafıza T hücrelerini inhibe ederken, düzenleyici B lenfositleri, T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler UV radyasyonu ile aktive edilir (47). Buna ek olarak, UV radyasyonu Langerhans hücrelerini (LH) de etkiler ve drene olan lenf düğümüne LH göçünü indükleyerek, ciltteki LH sayılarını azaltır (48). Tüm bu bulgular, UV radyasyonu ve immünosupresyon arasındaki açık ilişkiyi keskin bir şekilde vurgulamaktadır.

#### **Aktinik Keratoz ve Yassı Hücreli Karsinom Genetik Profili**

Aktinik keratoz insanlarda en sık görülen kanser öncüsü lezyondur ve genellikle açık tenli, güneşe maruz kalan alanlarda gelişir (49,50). Hastalarda genellikle birden çok AK görüldüğünden, yıllık invaziv YHK gelişme riski %0.15 ile %80 arasında değişim göstermektedir (50). AK ve YHK, p53 genindeki değişiklikler de dahil olmak üzere benzer bir genetik profile sahiptir (47). Patolojik olarak bu

değişiklikler, nükleer sitoplazmik oranın değişmesi, polarite kaybı ve hücresel süperpozisyon ile hiper kromatik ve pleomorfik çekirdekler olarak tanımlanır (50). AK'ın bazal tabakasındaki sitolojik atipi, YHK'ya ilerlemeyi belirleyebilir. Bununla birlikte, tüm AK'lar bu davranışı göstermez. Birçok AK aynı aşamada kalırken, diğerleri gerileyecek ve birkaçı YHK'ya ilerleyecektir (50). AK stabil kalabilir, gerileyebilir, nüks edebilir veya ilerleyebilir (21). Her AK tipik olmayan bir bazal katmanla başlar (21,24,49). Bununla birlikte, YHK epidermal bazal tabakada lokalize olan atipik bazaloidden de gelişebilir (21,24).

### **Bazal Hücreli Karsinom Risk Faktörleri**

Bazal hücreli karsinom epiderminin en derin kısmında yer alan bir hücre tabakası olan bazal hücrelerden kaynaklanır. Bazal hücreler, sürekli olarak çoğaldıklarından ve sürekli olarak yüzeye itilen ve sonunda ölü bir stratum korneum tabakası haline gelen keratinositler ürettikleri için, son zamanlarda deri kök hücreleri olarak kabul edilmektedir. BHK gelişiminde Fitzpatrick fenotip I ve II, çocuklukta güneş yanıkları, ailede cilt kanseri öyküsü, immünsupresyon, yüksek aralıklı UV maruziyeti ve özellikle arsenik olmak üzere kanserojen kimyasallara maruz kalma gibi çeşitli risk faktörleri söz konusudur (51). Bunlar arasında UV radyasyonunun en önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir. BHK %80 oranında güneş ışınlarına maruz kalan anatomik sahalarda, özellikle baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkar.

### **NON MELANOM DERİ KANSERLERİNİN HİSTOLOJİSİ**

#### **Bazal Hücreli Karsinom ve Histolojik Varyantları**

Bazal hücreli karsinom bazal hücre katmanından ve saç folikülünün dış kök kılıfından türediği varsayılmıştır. Bu hücreler pluripotent epitel hücreleridir (21). CD10 ekspresyonu, bu epitelyal hücrelerin foliküler türevini vurgular; daha spesifik olarak, BHK'da sitokeratin 15'in yokluğu, bu pluripotent hücrelerin saç folikülünün çıkıntı bölgesinden ortaya çıktığını düşündürmektedir (21,54). Güçlü güneşe maruz kalma, immünsupresyon, Beta-Human Papilloma Virüsü (HPV) ve insan immün yetmezlik virüsü, genel popülasyonda BHK gelişim riskini artırır (21).

### **1-Nodüler bazal hücreli karsinom :**

Bazal hücreli karsinom değişken sonuçlar ve prognoz gösteren birkaç farklı varyantı bildirilmiştir (21). Nodüler tip BHK, tüm BHK'ların yaklaşık %50'sini yani yarısını oluşturur (21). Nodüler BHK iyi tanımlanmış sınırları olan bazaloid hücre kümeleri ile karakterizedir (21,55,56). Eozinofilik, granüler özellikli santral nekrozun yanı sıra müsin de mevcut olabilir (21,52,53). Ağır müsin agregatları kistik bir yapıyı belirler. Özellikle uzun süreli lezyonlar kalsifikasyonlar ile kendini gösterebilir. (21) Mitotik aktivite genellikle çok belirgin olmamakla birlikte, daha agresif lezyonlarda yüksek mitotik oran mevcut olabilir (21). Adenoid BHK, dermise uzanan retiküle bir konfigürasyona sahip bazaloid hücreler ile karakterize edilen BHK'nın bir varyantı olarak sınıflandırılabilir (21,52,53,57,58). Adenoid BHK'nın ana ayırıcı tanısı adenoid kistik karsinomdur ve bazen bazaloid tümör hücrelerinin doğasını ayırt etmek çok zordur, çünkü adenoid kistik karsinomda genellikle hiperkromatik çekirdekli bazaloid tümör hücreleri vardır. Bununla birlikte, üstteki epidermis ile bağlantısı olmayan bir adenoid kistik lezyonda periferik palisadlara yerleştirilen bazaloid hücrelerin yokluğu ve tümör ile stroma arasında yapay yarıkların olmaması, adenoid kistik karsinom ve BHK arasındaki ayırmada yardımcı olabilmektedir (52,53).

Granüler özelliklere ve büyük sitoplazmik inklüzyonlara sahip nodüler BHK, granüler hücreli bazal hücreli karsinom olarak da tanımlanmıştır (21,59). BHK'nın belirli bir yüzdesinde, lezyonun çevresinde olduğu kadar merkezde de bulunabilen berrak hücreler gösterebileceği bildirilmiştir (21). Nodüler BHK'nın başka bir varyantı olan bazal hücre epiteliyomu, genişlemiş, tek çekirdekli ve/veya çok çekirdekli canavar hücreler ile karakterizedir (21,60,61). Dış saç folikülü kılıf farklılaşması olan BHK, dış kılıfın infundibular yapıları ile karakterize edilen başka bir varyanttır (21).

Mikro-nodüler BHK, rekürrens insidansında artış gösteren plak benzeri bir şekil ile karakterize lezyonlardır (21). Histopatolojik olarak Nodüler BHK'ya benzemekle birlikte daha küçüktür (21,62).

## **2-Yüzeysel bazal hücreli karsinom :**

Yüzeysel BHK, ikinci sıklıkla izlenmektedir (21). Primordial germ hücrelerine benzeyen neoplastik hücrelerle epidermisten uzanan bazaloid hücrelerin yuvaları ile karakterize görünümüne sahiptir (21).

## **3-İnfiltratif bazal hücreli karsinom :**

Bazal hücreli karsinomun infiltratif varyantı ve morfeaform ile nodüler BHK varyantı arasındaki bir süreçte geçiş formudur (61). Kendini çevreleyen müsinöz stroma ile farklı boyutlar gösteren nodüllerde atipik bazaloid hücrelerin varlığı ile karakterizedir (21,63). Cilt altı ve kasın yanı sıra adneksiyal yapıların da invazyonu görülebilmektedir ve bu özellikleri ile infiltratif BHK daha agresif prognoza sahiptir ve ortadan kaldırılması çok daha zordur (21,63).

## **4-Fibrozan bazal hücreli karsinom (Morfeaform BHK, Sklerozan BHK):**

Bazal hücreli karsinomun bu alt tipi agresif seyir gösterir (21,59). Morfeaform BHK esas olarak ince ve uzun tümör adalarının varlığı ile karakterizedir (64,65). Mitotik aktivite, çok belirgin olmasa da genellikle tespit edilebilir. Morfeaform BHK, yağ ve kutanöz ekleri içerebilmektedir (21,65).

## **5-Metatipik bazal hücreli karsinom:**

Metatipik BHK (skuamöz farklılaşmalı BHK), nodüler BHK ve YHK özelliklerine sahip bir BHK alttipidir (62). Metatipik BHK, değişken eozinofilik özelliklere sahip bazaloid hücreler, belirgin mitotik aktivite ve çok sayıda apoptotik hücre ile karakterizedir (66,67). Metatipik karsinom, perinöral ve lenfatik yayılma insidansı daha yüksek olan en agresif alt tiplerden biridir (21,66,67). BHK ve YHK'nın bitişik alanlarına sahip tümör sahaları görülmesi durumunda bazoskuamöz karsinom terimi kullanılabilir (21). Bu durumda, her iki tümörün de tipik özellikleri izlenmektedir (68).

Bazal hücreli karsinomun ana histolojik ayırıcı tanılarında trikoblastoma, merkel hücreli karsinom, desmoplastik trikoepitelioma ve mikrokistik adneksiyal karsinomlar göz önünde bulundurulmalıdır (21).

## **Aktinik Keratoz ve Yassı Hücreli Karsinomun Histolojik Özellikleri**

### **Genel hususlar :**

Yassı hücreli karsinom, tüm kutanöz malignitelerin yaklaşık %20'sini oluşturmakla birlikte BHK'nın sonra ikinci sıklıkta görünen malignitedir. YHK, NMDK ile ilişkili metastatik hastalık ve ölümlerin çoğundan sorumlu olan deri tümörüdür (21). YHK Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en maliyetli ilk beş kanser arasında olduğu bildirilmektedir (21). YHK insidansı, artan UV maruziyeti, nüfusun yaşlanması, cilt kanseri konusunda artan toplum bilinci ve doktorların daha sık cilt muayenesi yapması gibi etkenlerle her geçen gün artışını sürdürmektedir (21). Sigara içimi, terapötik UV ışığına maruz kalma (PUVA tedavisi ve bronzlaşma yatağı kullanımı dahil), HPV enfeksiyonu, arsenik maruziyeti, polisiklik aromatik hidrokarbon maruziyeti, immünosupresyon, yağ ve et bakımından zengin diyet, önceden var olan kronik dermatozlar veya sinüs yolu oluşumları YHK risk faktörleri olarak bildirilmiştir (68-73). YHK'nın gelişimi ile ilişkili kutanöz durumlar arasında parakeratoz, sistemik lupus eritematozus, liken planus, liken skleroz, epidermoliz bullosa, acrodermatitis chronica atrophicans (Lyme hastalığının son aşamalarında veya Borrelia burgdorferi veya Borrelia afzelii adı verilen bulaşıcı organizmanın neden olduğu Lyme borreliosis sırasında bir cilt hastalığıdır.), iktiyoz, kromoblastomikoz, porto şarap lekesi, kromoblastomikoz, malasöz malöz por lekesi, lineer epidermal nevüs, granüloma inguinale, fibroepitelyal polipler, akne conglobata, necrobiosis lipoidica, verruciform ksantom ve lenfogranüloma venereum bulunur (73-78).

Yassı hücreli karsinom daha derin deri invazyonu, artmış metastatik hastalık ve nüks oranları ile karakterize deri tümörüdür (71). Çapı 2 cm'den büyük olan lezyonların tekrarlama olasılığı iki katına çıkmaktadır ve metastaz yapma olasılığı üç kat daha fazladır (69). Perinöral invazyon tutulumu kötü prognoz göstergesi olup ve beş yıllık sağkalım oranını düşürmektedir (21,75). Kural olmamakla birlikte sıklıkla derin deri invazyonu olan YHK lezyonları başvuru sırasında daha büyüktür (> 2 cm çap), kötü diferansiyedir ve lenfadenopati ile birlikte görülebilmektedir (67). Metastatik hastalık görülme olasılığı nadirdir (21,71). Metastaz oranı yaklaşık %2'dir, ancak dudak ve kulakta yerleşimli lezyonlarda metastaz oranı artış göstererek, bu oran

%10-15 arasında değişmektedir (21,69). Metastazların büyük çoğunluğu yaklaşık %85 ile lenf nodlarına olur, ancak akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve mediasten tutulumu da görülebilmektedir (21,71).

#### **Aktinik keratoz:**

Melanom dışı cilt kanseri arasında, YHK, NMDK ile ilişkili metastazların ve ölümlerin çoğunu oluşturur. Çok çeşitli YHK alttipi mevcuttur ve bunların birçoğu belirgin şekilde daha agresif davranışla, diğerleri daha düşük agresif davranışla ilişkilendirilmiştir. Genellikle günlük klinik pratikte karşılaştığımız ana histolojik varyantlar: AK, bowen hastalığı, invazif YHK ve keratoakantomdur (21,71).

Aktinik keratoz premalign lezyondan çok erken bir YHK olarak düşünülebilir (21,71). AK potansiyel olarak invaziv tümöre dönüşebilir (21,71,78). Patolojik olarak AK, epidermiste parakeratoz, ortokokeratoz ve hiperkeratozun horizontal değişimi ile karakterizedir (71). Bazal katmandaki neoplastik keratinositler artmış selülerite, nükleer pleomorfizm ve saçılma mitozları gösterir (71). AK'nın ana histolojik varyantları akantolitik ve pigmentli olanlardır.

Akantolitik AK, hiperkeratoz, akantoz ve atipik bazal keratinositlerle karakterize suprabazal akantoliz ile karakterizedir. Akantolitik AK, grover hastalığı, darier hastalığı, siğil diskeratomu ve akantoliz ile seboreik keratoz gibi diğer akantolitik hastalıklar ile karışabileceği için yanlış teşhis edilebilir.

Pigmentli AK, bazal keratinositlerde melanin fokal olarak artar. Bununla birlikte, hafif bir melanositik proliferasyon mevcut olabilir (52,53).

#### **Yassı Hücreli Karsinom Ana Histolojik Varyantı ve Ayırıcı Tanıları**

##### **1-Bowen hastalığı ( In-situ yassı hücreli karsinom) :**

Bowen hastalığı, epidermisin her tabakasinda atipik keratinositleri olan intraepidermal karsinom olarak tanımlanabilir (71). Patolojik olarak parakeratoz ve epidermiste soğan benzeri rete sırtları ile karakterizedir (71). Ek olarak, tüm epidermis atipik keratinositler, bireysel hücre keratinizasyonu, pleomorfik çekirdekler, atipik mitozlar, çok çekirdekli tümör hücreleri ve sağlam bir bazal tabaka ile düzensiz olgunlaşma gösterir (71). Genellikle karışık plazma hücrelerinde lenfositik perivasküler ve likenoid infiltrat mevcuttur (71). Ana histolojik ayırıcı tanılar

Queyrat'ın eritroplazisi (Bowen hastalığına benzer ancak mukozada görülmektedir), Paget hastalığı, Bowenoid papüloz (atipik keratinositlerle genital HPV enfeksiyonu) ve yüzeysel yayılan melanom (atipik melanositlerin soliter elemanlarda veya yuvalarda intraepidermal yayılımı) ve tahriş olmuş seboreik keratoz (keratinosit atipi olmaması, yoğun iltihaplanma ve mitoz varlığı) düşünülebilir (71).

## **2-Keratoakantom :**

Yassı diferansiyasyonlu epitelyal bir neoplazm olduğu düşünülebilir. Histopatolojik olarak, simetrik ve sınırlı keratinosit proliferasyonu, merkezi boynuz tıkaçı, tümörün üzerine uzanan epidermis ve homojen farklılaşmaya sahip soluk buzlu cam benzeri keratinositlerle karakterizedir (52,53). Ana histolojik farklılaşma, invaziv YHK'dır. Keratoakantom, son derece farklılaşmış bir YHK olarak düşünülebilir ve bu, intrinsik tümör sürveyansından yalnızca nadiren kurtulur (52,53).

Yassı hücreli karsinom esas olarak geleneksel, içsi hücreler, verrüköz, akantolitik ve lenfoepitelyoma benzeri YHK olarak bölünmüştür. Broders sınıflandırması, tümör farklılaşmasının derecesine dayanmaktadır [21]. Daha spesifik olarak, derece I, <%25 farklılaşmamış hücrelerden oluşan tümörleri, <%50 farklılaşmamış evre II lezyonları, <%75 farklılaşmamış hücrelere sahip evre III lezyonları ve >%75 farklılaşmamış hücrelere sahip evre IV lezyonları içerir (71).

## **3-Geleneksel yassı hücreli karsinom :**

Geleneksel YHK, atipik mitotik aktiviteye sahip genişlemiş ve pleomorfik çekirdekler gösteren dermiste atipik hücreler ile karakterizedir (71). Enflamasyon genellikle ülser lezyonlarda bulunur ve tipik olarak lenfositler, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşur (21). Keratinli inciler tipik olarak dermiste bulunur, atipik hücrelerin yuvaları ve lenfositlerle birlikte azalmış stroma ile çevrilidir (21). Geleneksel YHK ayrıca desmoplastik özellikler gösterebilir (71). Desmoplastik YHK, tanımı gereği tümör hacminin en az %30'unu içeren desmoplastik stroma ile çevrili orta veya zayıf farklılaşmış keratinosit agregatları ile karakterizedir (71). Bu varyant, perinöral invazyon ve daha yüksek metastatik yayılma ile ilişkilidir (71).

#### **4- İğsi hücreli yassı hücreli karsinom :**

İğsi hücreli YHK, önceki travma veya radyoterapi ile ilişkilidir ve marjolin ülseri (travma sonrası ülser YHK) ile ilişkili ana varyanttır (71). Dermisi tutan ve kollajen iplikçikler ile dolu çeşitli şekilde birbirine karışan iğsi hücreler ile karakterizedir (79). Çevreleyen stroma miksoid olabilir ve pleomorfik dev hücreler takdir edilebilir, ancak desmoplazi tümör hacminin %30'undan fazlasını temsil etmemelidir (71). Mitotik aktivite, atipik mitozlarda da mevcuttur (76). YHK'nın olası diğer bir alt tipi, pigmentli YHK olup, bu alt tip nadirdir ve koyu tenli hastalarda oral ve konjunktival mukozayı etkiler (69,71).

#### **5- Akantolitik yassı hücreli karsinom :**

Akantolitik YHK, adenoakantom olarak da bilinir (21,79-82). Yaşlı insanlarda özellikle de radyoterapi sonrası baş ve boyun bölgesinde bulunur (71). Çok sayıda diskeratotik hücre içeren bir adenoid patern ile karakterizedir (21,52,53,83]. Ekrin neoplazmalara benzer, ancak karsinoembriyonik antijen için negatif ve epitel membran antijeni için pozitifdir (69).

Akantolitik YHK'nın bir varyantı, daha az akantoliz ve belirgin bir glandüler görünüm gösteren yalancı vasküler adenoid YHK'dır (21). Bu tümör, üstte yatan epidermis ve dermal kollajen yoluyla ve adneksiyal yapıların etrafını kesen tümör hücreleri ile bağlantılı psöдовasküler lümen benzeri özelliklerle karakterizedir (21). Psöдовasküler adenoid YHK hücreleri aynı zamanda 'hobnail' özellikleri de gösterir (21).

#### **6- Papiller yassı hücreli karsinom :**

Yaşlı kadınlarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha siktir; kırmızıdan taba rengine değişen renk özellikleri ile karakterizedir (83).

### **TANI VE EVRELEME**

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin ardından, doku biyopsisi (tırış, punch veya eksizyonel), NMDK teşhisinde standart olmaya devam etmektedir. Biyopsiler, invaziv hastalığın yeterli değerlendirmesi için derin retiküler dermisi içermelidir.

Punch ve tıraş biyopsi alınması kaynaklı vakaların %11 ila 19'unda daha agresif bir histolojik alt tipi gözden kaçırılabilir (84-89).

### **Tanı Yöntemi**

Non melanom deri tümörleri teşhisi için altın standart, kapsamlı bir fizik muayene ve ardından histopatolojik inceleme için lezyondan konvansiyonel biyopsi alınmasını içerir (90,91). YHK düşündüğümüz olgularda, metastaz riski nedeniyle kapsamlı bir lenf nodu muayenesi gereklidir. Şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde tanının, invaziv müdahale gerektiren histopatolojik analiz ile doğrulanması gerekir. Gereksiz invaziv prosedürlerden potansiyel olarak kaçınmak için hangi lezyonların biyopsi yapılması gerektiğine karar vermek için kullanılabilecek birkaç invaziv olmayan tıbbi teknoloji vardır. Bu tür teknoloji dermoskopi, konfokal mikroskopi, çapraz polarize ışık ve floresans fotoğrafının yanı sıra yüksek frekanslı ultrason ile optik koherens tomografisini içerir (90). Çoktonlu mikroskopi ve Raman spektroskopisi gibi son teknoloji araçlar olarak ortaya çıkan daha yeni seçenekler de vardır (90). Bu yardımcı tarama araçları, biyopsi ile devam etmeden önce NMDK'nın karakteristik özelliklerini bulmak ve cilt lezyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Bu tanı yöntemlerinin çoğu, klinikte kullanımları için sınırlayıcı faktörlerden biri olan ek eğitim gerektirir.

### **Biyopsi Teknikleri**

Tıbbi bakımdaki muazzam ilerlemelere ve son birkaç on yılda kanıta dayalı tıbbı geçişe rağmen, dünya çapında en yaygın kanserlerden birinin lezyon tipine veya özelliklerine özgü biyopsi teknikleri için özel bir teşhis kılavuzu yoktur. NMDK tanısında yaygın olarak kullanılan birkaç biyopsi tekniği vardır, ancak hiçbir teknik altın standart olarak kabul edilmemiştir. Bu teknikler şunları içerir: eksizyonel, insizyonel, tıraş ve punch biyopsi. Punch ve tıraş biyopsileri, NMDK'nın ilk örnekleme için en yaygın olarak uygulanan teknikler olmasına rağmen, hekimin hangi biyopsi tekniğinin kullanılması gerektiğine karar vermesine yardımcı olmak için mevcut literatürde veya kılavuzlarda iyi güçlü çalışmalar bulunmamaktadır. Çoğu

çalışma, geriye dönük incelemelerdir ve bir tekniğin diğerlerine göre daha üstün olduğuna dair kanıt sağlamamaktadır, bunun yerine her tekniğin avantajları ve dezavantajları olduğunu gösterir. Tıraş biyopsinin amacı tanısal bir örnek elde etmek olsa da BHK için ikincil eksizyon uygulanan hastaların %15-40'ında rezidüel kanser olmadığı gösterilmiştir (92-95). Bazıları, hastaların %15-40'ının gereksiz ikincil prosedürler geçirmiş olabileceğini iddia ederken, yapılan histopatolojik incelemelerin yanlış olabileceğini de belirtiyorlar. Aynı bağlamda, yakın tarihli bir çalışma, NMDK biyopsilerinde marj durumunun raporlanmasının değerini sorgularken başka bir kritik noktayı gündeme getiriyor. Bulgulara dayanarak, ilk biyopside negatif marjları olan vakaların %23'ü, biyopsi sonuçlarının doğru yorumlanmasının önemini daha da vurgulamak için daha derin düzeyde incelemede pozitif marjlar gösterdi (89).

### **Evreleme**

Bazal hücreli karsinom, minimal metastaz potansiyelleri nedeniyle nadiren evreleme gerektirir. Bununla birlikte, kutanöz YHK'ların yıllık metastaz insidansı %4'tür. Bu nedenle evreleme, kanser yönetimi ve tedavisi için hayati önem taşır (96-98). Amerikan Ortak Kanserler Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kansere Karşı Birliği (UICC) tarafından 2010 yılında yayınlanan evreleme sistemi bazı sınırlamalara sahipti. Örneğin, T3 / T4 tümörleri kemik invazyonu için ayrılmıştı, bu çok nadir olan %0.3-3.0 iken geri kalanı T1 / T2 idi (99). Bu nedenle, T1 / T2 tümörlü hastalarda %70-86'sı heterojen sonuçlarla sonuçlandı (99,101). 2017'de AJCC'nin, Kanser Evreleme El Kitabının 8. baskısını yayınladı. Kutanöz YHK evrelemesi, genel evreleme sistemini iyileştirmek için yüksek riskli klinikopatolojik özelliklerle ilgili son kanıtları yansıtacak şekilde revize edildi (Tablo 2-5) (100,102). Derinin YHK'larının çoğunluğunun baş ve boyun bölgesinde oluşması nedeniyle, AJCC'nin 7. ve 8. kılavuzlarının her ikisinin de baş ve boyundaki tümörler için geçerli olduğu unutulmamalıdır (100,103).

**Tablo 2:**Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (T) Sınıflandırması, 8. Baskı (102)

| YASSI HÜCRELİ KARSİNOM |                                                                                                                        |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx                     | Birincil tümör değerlendirilemez                                                                                       |
| T0                     | Birincil tümör kanıtı yok                                                                                              |
| Tis                    | In-situ karsinom                                                                                                       |
| T1                     | En büyük boyutta tümör <2 cm                                                                                           |
| T2                     | Tümör $\geq 2$ cm ve en büyük boyutta <4 cm                                                                            |
| T3                     | En büyük boyutta tümör $\geq 4$ cm ve / veya perineal invazyon ve / veya derin invazyon ve / veya minör kemik erozyonu |
| T4a                    | Geniş kortikal kemik / ilik invazyonu olan tümör                                                                       |
| T4b                    | Kafa tabanı invazyonu ve / veya kafa tabanı foramen tutulumu olan tümör                                                |

**Tablo 3.**Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (N) Sınıflandırması, 8. Baskı (102)

| YASSI HÜCRELİ KARSİNOM |                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinik N               |                                                                                                                     |
| Nx                     | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.                                                                               |
| N0                     | Bölgesel lenf nodu metastazı yok.                                                                                   |
| N1                     | Tek ipsilateral lenf düğümünde metastaz, en büyük boyutu $\leq 3$ cm ve ektranodal yayılım yok.                     |
| N2a                    | İpsilateral en büyük boyutu >3 cm ancak $\leq 6$ cm tek lenf nodu metastazı ve ektranodal yayılım yok.              |
| N2b                    | Çok sayıda ipsilateral lenf düğümünde metastaz, hepsi $\leq 6$ cm büyük boyutta ve ektranodal yayılım yok.          |
| N2c                    | Bilateral veya kontralateral lenf düğümlerinde metastaz, hepsi $\leq 6$ cm büyük boyutta ve ektranodal yayılım yok. |
| N3a                    | En büyük boyutu > 6 cm olan bir lenf düğümünde metastaz ve ektranodal yayılım yok.                                  |
| N3b                    | En büyük boyutu > 6 cm olan bir lenf düğümünde metastaz ve ektranodal yayılım var.                                  |

| <b>Patolojik N</b> |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nx                 | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.                                                                                                                                                                                                             |
| N0                 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok.                                                                                                                                                                                                                 |
| N1                 | Tek ipsilateral lenf düğümünde metastaz, en büyük boyutu $\leq 3$ cm ve ektranodal yayılım yok.                                                                                                                                                   |
| N2a                | Tek ipsilateral lenf düğümünde metastaz, en büyük boyutu $\leq 3$ cm ve ektranodal yayılım var yada Ipsilateral en büyük boyutu $>3$ cm ancak $\leq 6$ cm tek lenf nodu metastazı ve ektranodal yayılım yok.                                      |
| N2b                | Çok sayıda ipsilateral lenf düğümünde metastaz, hepsi $\leq 6$ cm büyük boyutta ve ektranodal yayılım yok.                                                                                                                                        |
| N2c                | Bilateral veya kontralateral lenf düğümlerinde metastaz, hepsi $\leq 6$ cm büyük boyutta ve ektranodal yayılım yok.                                                                                                                               |
| N3a                | En büyük boyutu $> 6$ cm olan bir lenf düğümünde metastaz ve ektranodal yayılım yok.                                                                                                                                                              |
| N3b                | Tek bir ipsilateral düğümde metastaz, $> 3$ cm büyük boyutta ve ENE (+) yada çoklu ipsilateral, kontralateral veya iki taraflı lenf nodu tutulumu, ektranodal yayılım var yada tek bir kontralateral düğüm $\leq 3$ cm ve ektranodal yayılım var. |

**Tablo 4:**Amerikan Ortak Komitesi Kanser Tümörü (M) Sınıflandırması, 8.Baskı (102)

| <b>YASSI HÜCRELİ KARSİNOM</b> |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Mx                            | Uzak metastaz değerlendirilemez. |
| M0                            | Uzak metastaz yok.               |
| M1                            | Uzak metastaz var                |

**Tablo 5:** Amerikan Ortak Kanser Tümörü Evreleme Komitesi , 8. Baskı (102)

| YASSI HÜCRELİ KARSİNOM |                       |                       |    |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| Evre                   | T                     | N                     | M  |
| 0                      | Tis                   | N0                    | M0 |
| 1                      | T1                    | N0                    | M0 |
| 2                      | T2                    | N0                    | M0 |
| 3                      | T3                    | N0 yada N1            | M0 |
| 4                      | T1 yada T2            | N1                    | M0 |
|                        | T1, T2 yada T3        | N2                    | M0 |
|                        | Herhangi bir T evresi | N3                    | M0 |
|                        | T4                    | Herhangi bir N evresi | M0 |
|                        | Herhangi bir T evresi | Herhangi bir N evresi | M1 |

### Düşük Riskli ve Yüksek Riskli Lezyonlar

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, düşük riskli ve yüksek riskli NMDK'ların lezyon özelliklerini gösteren kılavuzlar geliştirdi (Tablo 6) (104). Bunlar malignitenin boyutu, yeri, histolojisi ve klinik özelliklerine dayanmaktadır.

**Tablo 6 : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) Düşük Riskli ve Yüksek Riskli Bazal ve Skuamöz Hücreli Karsinomun Ayırımı Skalası (104)**

| Karakteristik                             | Düşük Risk      | Yüksek Risk                 |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| Yerleşim yeri                             |                 |                             |
| Gövde ve ekstremiteler                    | <20 mm lezyon   | ≥20 mm lezyon               |
| Skalp, alın, yanaklar, boyun, pretibia    | <10 mm lezyon   | ≥10 mm lezyon               |
| Yüzün maske alanı, cinsel organ, el, ayak | Yok             | Herhangi bir boyutta lezyon |
| Sınırları                                 | İyi tanımlanmış | Kötü tanımlanmış            |
| Primer veya rekürren lezyon               | Primer lezyon   | Rekürren lezyon             |
| İmmüsupresyon                             | Yok             | Var                         |
| Önceki radyasyon tedavi sahası            | Yok             | Var                         |
| Perinöral tutulum / nörolojik semptomlar  | Yok             | Var                         |
| Agresif histolojik alt tip                | Yok             | Var                         |
| Yassı hücreli karsinomaya özgü özellikler |                 |                             |
| Kronik enflamatuvar süreç                 | Yok             | Var                         |
| Hızla büyüyen tümörler                    | Yok             | Var                         |
| Kötü difreansiye                          | Yok             | Var                         |
| Derinlik ≥2 mm                            | Yok             | Var                         |
| Clark seviye IV veya V                    | Yok             | Var                         |
| Lenfovasküler invazyon                    | Yok             | Var                         |

\* Yüzün maske alanı, merkezi yüz, göz kapakları, kaşlar, göz çevresi, burun, dudaklar, çene, çene, kulak, kulak önü / kulak arkası ve şakağı ifade eder;

\*\* Bazal hücreli karsinom için agresif histolojik alt tipler:morpheaform, basosquamous, sklerozan, karışık infiltratif veya mikronodüler BHK.

Yassı hücreli karsinom için agresif histolojik alt tipler: adenoid (akantolitik), adenoskuamöz, desmoplastik (müsin üretimi gösteren) ve metaplastik (karsinosarkom).

Yüksek riskli BHK ve YHK, daha yüksek rekürrens ve metastatik yayılma oranlarına ve daha düşük hayatta kalma oranlarına sahip oldukları için daha kesin tanısal tetkik ve agresif cerrahi eksizyon gerektirir (105,106). Örneğin yüksek riskli YHK'da lokal rekürrens %28,6 ve metastaz oranı %32,8 iken, düşük riskli YHK'da sırasıyla %13,6 ve %9,2 olarak bulunmuştur. BHK ve YHK, tekrarlayan lezyon varlığı, bağışıklığı baskılanmış hasta, radyoterapi görmüş sahalar, perinöral tutulum ve agresif histolojik alt tip, zayıf tanımlanmış periferik sınırlar gibi aynı yüksek risk özelliklerinden bazılarını paylaşırlar. BHK için agresif histolojik alt tipler arasında morfeaform, bazoskuamöz, sklerozan, miks, infiltratif veya mikronodüler BHK bulunmaktadır. Agresif alt tiplerin, nodüler BHK'dan daha fazla tekrarlama olasılığı vardır (104). YHK için agresif histolojik alt tipler arasında adenoid (akantolitik), adenoskuamöz, desmoplastik (müsin üretimi gösteren) veya metaplastik (karsinosarkom) bulunur. Bu alt tipler %20 ila 80 arasında değişen çok yüksek nüks oranlarına sahip olabilir (12). Ek olarak, yüksek riskli BHK / YHK lezyonları için boyut ve konum kriterleri, gövdede 20 mm veya daha büyük tümör boyutunu içerir. Ekstremiteler (pretibia ve eller / ayaklar hariç); kafa derisi, alın, yanaklar, boyun veya pretibiada 10 mm'den büyük veya buna eşit veya maske alanı / H zone, genital bölge, eller veya ayaklarda herhangi bir boyutta lezyon yüksek riskli kabul edilmektedir.. Bu ölçümler, BHK / YHK lezyonu etrafındaki periferik eritem kenarını içerir. BHK aksine, YHK'da, kronik enflamatuvar süreç (Marjolin ülseri gibi), hızla büyüyen tümörler, nörolojik semptomlar, zayıf farklılaşma, 2 mm'den büyük veya ona eşit derinlik, Clark seviye IV veya V ve lenfovasküler invazyon dahil olmak üzere birkaç benzersiz yüksek risk özelliğine sahiptir.

## **NON MELANOM DERİ KANSERLERİ TEDAVİSİ**

### **Cerrahi ve Ameliyatsız Tedavi Modalitelerine Genel Bakış**

#### **1-Mohs mikrografik cerrahi ve cerrahi eksizyon :**

Genel olarak, NMDK'nın cerrahi olarak çıkarılmasında en iyi sonucu elde edildiği görüşü vardır. NMDK klirensi açısından karşılaştırıldığında cerrahi eksizyon

ile kriyoterapi, fotodinamik tedavi, radyoterapi, 5-flurourasil ve imikimodden daha üstün sonuçlar elde edilir (107). Ayrıca Mohs Mikrografik Cerrahi (MMC) ile diğer tedavilere göre rekürrens oranları daha az olmakta ve 5 yıllık sağ kalım daha fazla olmaktadır. Dahası, uzun süreli tedavi süreci ve MMC harici tedavileri ile ilişkili ağrı nedeniyle daha fazla hasta tekrar MMC yaptırmayı tercih eder. (20). Cerrahi eksizyon ile MMC tedavisini karşılaştıran çalışma neticesinde BHK tedavisinde 30 aylık nüks oranları arasında fark saptanmamıştır (108). Benzer şekilde, tekrarlayan BHK’da MMC ile cerrahi eksizyon karşılaştırıldığında nüks riskinde bir fark bulunmadı (109). Kutanöz YHK tedavisinde benzer sonuçlar elde edilmekte ve cerrahi eksizyonun tekrarlama riski ile MMC arasında fark olmadığını gösterilmiştir (110). Ghareeb ve arkadaşları yakın zamanda, Ulusal Kanser Veri Tabanı aracılığıyla tespit edilen 15.121 hastada MMC ile cerrahi eksizyonun tedavi sonucunu karşılaştıran bir makale yayınladı (111). Hastaların yalnızca %8’i MMC ile tedavi edildiğini gösterdiler, ancak MMC ile tedavi edilen hastalarda negatif sınırlara ulaşma olasılığı, tümör boyutu, konumu ve histoloji açısından kontrol edildiğinde diğer tüm cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında 3.15 kat daha yüksekti. MMC ile geniş eksizyon ile >1 cm sınırlarla cerrahi eksizyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (111).

Tümörün anatomik konumu, cerrahi eksizyonunda sırasında benzersiz zorluklar oluşturabilir. En iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuç ile yeterli kansersiz sınırlar sağlamak için eksize edilmesi gereken doku miktarını belirlemedeki zorluk göz önüne alındığında, baş ve boyun cilt kanserlerinin tedavi edilmesinin özellikle zor olduğu unutulmamalıdır. Moncrief ve arkadaşları, marjların intraoperatif frozen kesit analizini incelemesiyle, baş ve boyun bölgesindeki BHK’da %28,7 ve YHK’da %27,5 yanlış negatif sonuç verdiği göstermiş ve bu oranlar kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Elde edilen bu veriler, intraoperatif frozen kesit analizinin rutin uygulamasının terk edilmesine ve ileri vakalarda intraoperatif MMC desteğine başvurulmasına neden oldu (112). Bunun ışığında Walker ve arkadaşları, NMDK hastalarında, kanserli ile normal cilt dokusunu ayırt etmek için söndürülmüş aktivite bazlı prob görüntülemenin faydasını araştırdı (113). Probun hematoksil-eozin ile doğrulanmış kanserli dokuyu sırasıyla 0.989 ve 0.894 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterildi. Bununla birlikte, bu yeni, hızlı ve yorumlaması kolay teknolojinin,

yeniden eksizyon ve nüks oranlarını azaltarak gerçek maliyet etkin iyileştirme oranlarını sağlayıp sağlamayacağını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (113). Cerrahi eksizyon NMDK tedavisinde en sık uygulanan prosedür olmaya devam etse de yeterli cerrahi sınırlar henüz tanımlanmamıştır. Bu sorunu ele alan Shel ve arkadaşları, 495 lezyon üzerindeki sınırların geriye dönük bir incelemesine dayanarak düşük ve yüksek riskli BHK ve YHK için cerrahi sınırlar önermişlerdir (5). Yüzdeki lezyonların en iyi MMC ile tedavi edildiği sonucuna varmışlardır. Standart cerrahi eksizyonun tek seçenek olduğu durumlarda, düşük riskli lezyonlar için minimum 5 mm ve yüksek riskli lezyonlar için yaklaşık 10 mm'lik bir marjin ile cerrahi eksizyonun vakaların %95'inde yeterli olduğu sonucuna varmışlardır (5). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, düşük riskli BHK için 4 mm sağlam periferik marjin ile eksizyon, düşük riskli YHK tedavisi için 4-6 mm klinik cerrahi sınırlar ile eksizyonu standart olarak önermektedir (104). Pozitif sınır durumunda, tam sınır değerlendirmesi için MMC veya cerrahi rezeksiyonu önermekte birlikte, eğer pozitif sınır gövde ve ekstremitelerde ise standart olarak yeniden eksizyonu önermektedir (104). Yüksek riskli BHK ve yüksek riskli YHK tedavisinde, eksiksiz bir marj değerlendirmesi ile MMC veya cerrahi rezeksiyon önerilir. Yüksek riskli lezyonlarda geniş cerrahi sınırlara sahip standart eksizyon sonrası primer onarım yapılabilir veya sekonder iyileşmeye bırakılabilir, ancak marj negatif sonuç gösterilmeden flep cerrahi pek önerilmemektedir. Marj boyutu için spesifik öneriler yoktur ve marjlar pozitifse, tam marj değerlendirmesi için MMC veya cerrahi reeksiyon gerçekleştirilebilir (104).

## **2-Küretaj ve elektrodiseksiyon, kriyocerrahi :**

Küretaj ve elektrodiseksiyon (C&E), lezyonu bir küretle kazıyarak ve ardından koterizasyon ile çeşitli cilt lezyonlarını çıkarmak için yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür. Düşük riskli BHK ve YHK için kullanılabilir, ancak yüksek riskli lezyonlar için %27'ye varan kabul edilemeyecek kadar yüksek nüks oranı nedeniyle önerilmez (114-119). Genel etkinliğinin doktorların deneyimine bağlı olduğu gösterilmiştir. Silverman ve arkadaşları, aynı grup tarafından 1955–1963 ve 1973–1982 yıllarında uygulanan prosedürleri karşılaştırdı ve teknikte artan titizlik ile YHK'da ortalama nüks oranını %17,0'den %7,3'e düşürdü (120). Tek başına küretaj, seçilmiş düşük riskli lezyonlar için kullanılabilir ve %96,5 kür oranına sahiptir ancak

C&E'ye kıyasla daha iyi iyileşmeye sahip olabilir (116). Genel olarak, C&E küçük düşük riskli NMDK için makul bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir. NMDK'nın tüm tedavi yöntemleri arasında en ucuz ve en hızlı yöntemdir (116,117). Kriyoterapi aynı zamanda küçük, düşük riskli BHK ve YHK tedavisi için düşünülebilir ve küretaj ile birleştirilebilir, ancak yüksek riskli lezyonlar için önerilmemektedir (117,118). Düşük maliyetlidir, ancak birincil lezyonların tedavisini takiben %7.5 ve tekrarlayan lezyonlar için %13'lük yüksek nüks oranı göz önüne alındığında, nadiren kullanılmaktadır (121,122). Mevcut kılavuzlara göre, C&E, kafa derisi, kasık ve koltuk altı bölgesi, erkeklerde sakal bölgesi ve derinlik olarak yağ dokusuna ulaşıldıysa, düşük riskli BHK ve YHK için birincil tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (104).

### **3-Fotodinamik tedavi :**

Fotodinamik terapide ışık, oksijen ve ışığa duyarlılaştırıcılar kullanır. 5-Aminolevulinik asit ve Metil 5-Aminolevulinat yaygın olarak kullanılan ön ilaçlardır. Bunlar lokal veya sistemik olarak uygulanır ve protoporfirin IX'a (PPIX) dönüşür ve daha sonra hücre içindeki Hem'e dönüştürülür. Işık emildikten sonra, PPIX uyarılmaya maruz kalır ve bu da ROS'ların üretilmesine ve sonuçta kanser hücresinin ölümüne yol açar (123,124). Fotodinamik terapi yüzeysel BHK, in-situ YHK ve AK'yı mükemmel kozmetik sonuç ile tedavi eder, ancak halihazırda invaziv YHK ve bazoskuamöz (metatipik), morfeiform (fibrozan) ve infiltratif BHK gibi agresif özellik gösteren alt tiplerde tedavide önerilmemektedir (125,126). Yakın zamanlı çalışmada, Yüzeysel BHK'nın fotodinamik tedaviye mükemmel yanıt verdiği gösterilmiştir. Tek sefer uygulanan fotodinamik terapiden sonra, 3. yıl takibinde %95 tam yanıt elde edildiği ve 5 yıllık takipte bu oranın %92'ye düştüğü görülmüştür (127). Fotodinamik terapinin, uzun süreli immünosupresif tedavi alan organ nakil hastalarında, AK ve in-situ YHK insidansını azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (125,126). 81 organ nakli alıcısının yer aldığı 881 NMDK (çoğunlukla AK) hastasını içeren randomize çok merkezli bir çalışmada, fotodinamik terapi standart tedaviyle (küretaj, kriyoterapi, cerrahi veya lazer) karşılaştırılmış ve tedaviden 15 ay sonra fotodinamik terapi ile tedavi edilen alanda önemli ölçüde daha az yeni AK olduğunu gösterilmiştir (128).

Fotodinamik terapi ayrıca NMDK'nın önlenmesi için potansiyel bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, yüksek riskli hastalarda, gün ışığı-fotodinamik terapi ile geleneksel-fotodinamik terapinin eşit önleyici etkisini göstermiştir; ancak, tüm hastalar geleneksel-fotodinamik terapi sırasında yanma hissi ve ağrı tariflerken, gün ışığı-fotodinamik terapinin neredeyse ağrısız olduğu bildirilmiştir. Bu durum nedeniyle gün ışığı-fotodinamik terapi daha çok tercih edilmektedir (129-131). Fotodinamik terapinin erken yaşlanmayı indükleyebileceği ve kendi kendine indüklenen yaşlanan hücreleri öldürebileceğini varsayan görüşler bulunmaktadır (131). Büyük bir retrospektif derleme, AK'lı 1404 ve NMDK'lı 45 hastanın fotodinamik tedavisini takiben bir yılda YHK gelişimini araştırdı (132). Hastaların %11'inin YHK geliştirdiğini, geri kalanının bir yıllık takipte YHK geliştirmeden kaldığını buldular. YHK geliştirmeye ilişkin faktörler ileri yaş, YHK geçmişi, Fitzpatrick cilt tipi 1-2 ve fotosensitize edici ajanın uygulanması ile cilt alanının ışık kaynağına maruz kalması arasındaki sürenin altmış dakika veya daha kısa olması olarak buldular. Fotodinamik terapi genç hastalarda ve altmış dakikadan fazla süreyle uygulamalarda daha etkili olabileceği sonucuna varıldı (132).

Fotodinamik terapinin tolere edilebilir bir yan etki profili vardır ve düşük maliyetlidir. Bu durum onu deri kanserlerinin tedavisi ve önlenmesinde daha çekici kılar (133). Ana yan etki, seans sayısı ve lezyonların baş ve boyun bölgesinde yer alması halinde yoğunluğu artan ağrıdır (133).

#### **4-Lazer tedavisi :**

Melanom dışı deri kanserinin lazerlerle tedavisi, hedeflenen bölgedeki kan damarları tarafından ışığın emilmesine neden olarak termal distraksiyona neden olur ve bu durum tümör gerilemesine yol açar (134,135). Hedeflenen vasküler fototermal yıkım normal çevre alanı korur ve dermatolojik durumların tedavisi ile mükemmel bir kozmetik görünüme yol açabilir (135,136).

Deri kanserlerinin tedavisinde kullanılan dört ana lazer türü; katı hal, diyet, boya ve gaz lazerleridir (137). Soleymani ve arkadaşlarının makalesi, farklı lazer tedavilerini ayrıntılı olarak tartışmaktadır (138). Bu çalışma, vasküler hedefleme puls boya lazerleri ile hastaların %95'ine kadar tam bir klinik yanıt verdiğini göstermiştir ancak yine de kötü sonuçlar da görüldüğü bildirildi. Eksik yanıt verenlerin çoğunun

büyük tümörler olduğu belirlendi. Daha düşük enerji ve küçük spot boyutu da zayıf bir kür oranına katkıda bulundu. 595 nm dalga boylu lazerler, BHK tedavisi açısından 585 nm dalga boylu lazerlere göre daha üstün olduğu görüldü. 595 nm dalga boylu vasküler hedefli lazerlerin BHK tedavisinde umut verici klinik etkinliğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır, ancak tutarlı ve uzun vadeli sonuç için veriler henüz mevcut değildir (138).

CO2 lazerleri her geçişte 20 µm aralığında çok ince doku ablasyonuna izin verirler (124,127). Çalışmalar, CO2 lazerlerin, mükemmel kozmetik sonuç ve minimal komplikasyon düzeyi olduğunu ve %85-100 iyileşme oranları ile BHK tedavisinde etkililiğini göstermiştir (138). In-situ YHK tedavisinde CO2 lazerlerinin etkinliğini gösteren sadece birkaç çalışma vardır. CO2 lazer tedavisi inceleyen çalışmada, 48 in-situ YHK hastasından 44 kişinin CO2 lazerlerle tedavi edildiği, 18 aylık takipte toplam klirens oranının %97,7 ve nüks oranının %6,8 olduğu gösterilmiştir (139).

Özet olarak, lazer tedavisi yüzeysel NMDK'nın tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir; bununla birlikte genel etkililik, daha geleneksel tedavi modalitelerine kıyasla daha düşük kalmaktadır. Görünüşe göre lazer tedavisinin en faydalı yönleri minimal yan etkileri ve mükemmel kozmetik sonuçlarıdır. NMDK tedavisi için gelecekte rolü genişletilebilirken, kullanımı şu anda sınırlıdır. NMDK'nın yönetiminde etkinliğini doğrulamak ve lazer tedavisinin olası endikasyonlarını belirlemek için daha uzun vadeli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### **5-Radyasyon tedavisi :**

Radyasyon tedavisi erken evre BHK ve YHK hasta tedavilerinde %75-100 kontrol oranları göstermesine rağmen, MMC'nin ortaya çıkmasıyla NMDK tedavisinde rolü önemli ölçüde azalmıştır (140-145). Radyasyon tedavisi, cerrahi eksizyon kontrendike ve lezyonlar kozmetik olarak hassas bölgelerde ise tek başına veya ilerlemiş hastalığı olanlarda cerrahiye ek olarak kullanımı önerilmektedir (140). Her birinin avantajları ve dezavantajları olan birkaç radyoterapi tekniği vardır. Amerikan Brakiterapi Derneği'nin 16 üyesi tarafından tamamlanan yeni bir anket çalışmasında, daha kısa tedavi süresi, düzensiz veya eğri hedefler için tedaviye uygunluk ve sık doz birikimi göz önüne alındığında, hastaların çoğunluğunun eksternal ışın radyasyon tedavisi yerine brakiterapiyi tercih ettiğini göstermiştir (146).

Radyoterapiye başlamadan önce lezyonun derinliğini ve lateral genişlemesini tahmin etmek için rutin olarak ultrason kullanır ve bunun daha doğru tedavi planlaması için yararlı olduğu gösterilmiştir (146,147). Yüzeysel radyoterapinin avantajı, maksimum dozun cilt yüzeyinde olması ve göz kalkanlarından daha az penetrasyon olması, böylece göz çevresinde kullanımını kolaylaştırmasıdır (148). Çalışmalar, radyoterapinin lezyon boyutuna bağlı olarak %93-100 tümör kontrolü sağladığı, elektron ışını radyasyonu ise %72-88 tümör kontrolü sağladığını göstermiştir (149). Başka bir çalışma, yüzeysel radyoterapi ile tedavi edilen düşük riskli NMDK hastalarında beş yılda %5'lik bir nüks riski olduğunu göstermiştir (150). Elektron ışını radyoterapisi, yüzeysel lezyonları daha derin yapılara önemli hasar vermeden tedavi etme avantajına sahiptir ve kemik çıkıntıları veya kırık yapıların üzerindeki cilt kanserlerini tedavi ederken faydalı olabilir (151). İnterstisyel brakiterapi, tümör yatağına radyoaktif bir kateter yerleştirilmesini içeren ve göz kapakları gibi zor bölgelerdeki deri kanserlerini tedavi etmek için kullanılan başka bir alt tiptir (152).

Radyasyon tedavisinin yaygın komplikasyonlarından bazıları, alopesi, pigment değişikliği, telenjiyektazi, fibrozis, atrofi, bukkal mukozit, diş eti iltihabı, diş kaybı ve tükürük bezi fonksiyonunun kaybıdır. Ek olarak, yumuşak doku veya kemik nekrozu, katarakt, konjunktival skar veya göz kapağı deformitesi gibi daha ciddi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (153).

Tedavi kılavuzları, düşük ve yüksek riskli BHK ve YHK (yüksek riskli YHK'de, radyoterapi kemoterapi ile desteklenebilir.) tedavisinde cerrahi olmayan adaylar için birincil tedavi yöntemi olarak radyoterapiyi önermektedir (104). Radyoterapi uzun süreli sekel endişeleri olması nedeniyle 60 yaşın üzerindeki hastalar için uygundur. Tersine, cilt kanseri ve bağ dokusu hastalıklarına yatkınlık yaratan genetik rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir (104). Radyoterapi aynı zamanda yüksek riskli lezyonlarda, cerrahi eksizyon sonrası pozitif sınır vakalarında ve / veya MMC ile negatif sınır elde edilemiyorsa önerilir. Yaygın perinöral veya büyük sinir tutulumu olanlarda da düşünülebilir (104). Cerrahi adayı olmayan veya lezyonların cerrahi rezeksiyonunu takiben olası adjuvan tedavi olmayan kor biyopside pozitif lenf noda sahip YHK hastalarında kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmadan radyoterapi önermektedir (154).

## **6-Kemoterapi ve immünoterapi :**

Sistemik kemoterapi, ileri evre NMDK yönetiminde önemli bir role sahiptir. "İleri evre NMDK" terimi genellikle, cerrahi eksizyonla tedavi edildiğinde kabul edilemez fonksiyonel bozukluğa neden olabilecek lezyonları, boyut ve yerleşim nedeniyle metastatik hastalığı ve / veya ameliyat edilemeyen lezyonları ifade eder (140). Sisplatin gibi platin bazlı preparatlar, NMDK için en yaygın kullanılan kemoterapötik ajanlardır. Sisplatin dışında siklofosamid, bleomisin, doksorubisin, metotreksat ve 5-FU gibi diğer ajanlar da kullanılabilir (155-159). Yakın tarihli bir çalışma, bleomisin türevi peplomisinin yüzeysel temporal arter uygulaması yoluyla evre I ve II dudak YHK hastalarında uygulanmasıyla, hastaların %70,8' inde iyileşme sağlayarak oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu iddia etmektedir (140).

Bazı bağımsızlık modülatörleri ve monoklonal antikorlar umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu konseptte, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) özellikle ilgi çekici görünmektedir. EGFR, YHK patogeneğinde rol oynar (160). Setuksimab ve panitumumab gibi inhibitörleri YHK tedavisinde kullanılabilir (161). Bir çalışmada, setuksimabın ileri evre YHK hastalarında tek bir ajan olarak uygulandığında 6 haftada hastalık kontrol oranında %69 etkinlik göstermiştir (162). Setuksimabın makul tolerabilitesi onu neo-adjuvan tedavi için potansiyel bir ajan haline getirir (161). Buna karşılık panitumumab, CONSERT-1 faz II çalışmasında kemoterapi ile kombinasyon halinde tek başına kemoterapiye ve CONSERT-2 faz II çalışmasında tek başına ve radyoterapi ile kombinasyon halinde kemoterapiye üstün bir etkinlik göstermedi (163,164).

Güncel tedavi klavuzları, şu anda cerrahi aday olmayan hastalar için lokal, yüksek riskli YHK radyasyon tedavisine olası bir destek olarak kemoterapiyi önermektedir (104). Ayrıca ameliyat edilemeyen hastalıkları olan kor biyopsi pozitif lenf nodları olan hastalarda radyoterapi ile eş zamanlı birincil tedavi olarak önerilmektedir (104).

## **7-Hedgehog yolu inhibitörleri :**

Bazı antifungal ajanların 'Hedgehog' yolunu inhibe etme kabiliyeti, NMDK tedavisinde de araştırılmıştır. İtrakonazol keşifsel faz II denemesinde bir miktar etkinlik göstermiş olsa da toksisitesi, klinik uygulamalarda kullanım açısından önemli

bir sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Posakonazol, daha iyi güvenlik profiline sahip başka bir antifungaldir, ancak daha ileri doğrulama için daha çok çalışma gereklidir (161,165).

Vismodegib, sonik ‘Hedgehog’ yolağının bir inhibitörü olarak hareket eden daha yeni bir ajandır ve 2012'de ileri evre BHK hastaları için onay almıştır (166). Sonidegib, Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri evre BHK tedavisi için yakın zamanda onaylanan ve Vismodegib'den biraz daha iyi etkinliğe sahip başka bir sonik ‘Hedgehog’ yolağı inhibitörüdür (167). Yüksek riskli BHK hastalarında, cerrahi eksizyonu takiben pozitif sınırlar varsa ve/veya MMC ile negatif sınırlar elde edilemiyorsa, her iki ilaç da tedavide kullanılabilir (104).

### **8-Topikal ajanlar :**

Topikal ajanlar, hastaların standart yaklaşıma aday olmadığı durumlarda NMDK tedavisi için kullanılabilir. Topikal farmakoterapi kullanımını destekleyebilecek faktörler arasında yaygın, multifokal veya çoklu tümörler, belirsiz lezyon sınırları, kozmetik olarak hassas veya tedavisi zor bölgelerde lokalizasyon ve hipertrofik skarlar ve keloid öyküsü yer alır (168). NMDK tedavisinde şu anda kullanılan ve bazıları FDA tarafından onaylanan birkaç topikal ajan vardır.

Topikal 5-FU, uzun yıllardır AK ve yüzeysel BHK tedavisi için onaylanmıştır ancak in-situ YHK tedavisinde kullanımı ruhsat dışıdır (168-170). Bazı çalışmalar, topikal 5-FU ile %90-96 oranında AK ve yüzeysel BHK iyileşme oranını öne sürmektedir (171,172).

İmikimod, AK ve yüzeysel BHK tedavisi için FDA tarafından onaylanan başka bir ajandır, diklofenak ve ingenol mebutat ise sadece AK için FDA onaylıdır (168).

Araştırma aşamasında olan birçok başka topikal ajan vardır, bunlar arasında: resiquimod, pirosikam, kalsiyum dobesilat ve potasyum dobesilat içeren formülasyonlar cilt kanserlerinin tedavisi için bir miktar etkinliğe sahip olabilen topikal ajanlardır (168).

## **Düşük Riskli Lezyonların Tedavisi**

Yassı hücreli karsinom / bazal hücreli karsinom lezyonunun düşük veya yüksek riskli olmasına göre tedavi planlaması yapılabilir. Düşük riskli BHK ve YHK için tercih edilen tedavi lezyonların cerrahi eksizyonu ve postoperatif marj değerlendirmesi ile olur.

National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı ) tarafından önerilen sağlam periferik marjin, BHK için 4 mm ve YHK için 4 ila 6 mm'dir (104). MMC, postoperatif marjin değerlendirmesinde %100 marjin kontrolü sunmasına rağmen, MMC düşük riskli primer lezyonlarda yüksek maliyet ve zaman kısıtlaması nedeniyle gerekli değildir, Yukarıda belirtilen sınırlarla standart cerrahi eksizyonun, BHK için %95-98 ve YHK için %92 oranında hastalıksız 5 yıllık bir sağkalımla sonuçlandığı bulunmuştur (110,173-177).

Düşük riskli BHK ve YHK için diğer tedavi seçenekleri elektrodiseksiyon veya küretaj ve radyasyon tedavisini içerir (104). Elektrodiseksiyon ve küretaj, görünür tümörü denatüre etmek ve çıkarmak için mekanik ayırma ve elektrokoagülasyon kullanır. Yıkıcı özellikleri göz önüne alındığında, elektrodiseksiyon ve küretaj histolojik sınır değerlendirmesine izin vermez. Ek olarak, hastalar sekonder iyileşmeye bırakılır, bu da çirkin, hipopigmente bir yara izi ile sonuçlanabilir. Elektrodiseksiyon ve küretaj, operasyon sonrası alopesi ile sonuçlanabileceğinden, tüy taşımayan bölgelerdeki lezyonlar için kullanılmalıdır. Ayrıca, neoplastik hücreler saç köklerini aşağı doğru uzatabildiğinden, bu yüzeysel yıkıcı tedavi, eksik çıkarmaya ve tekrarlama oranının artmasına neden olabilir (178). Elektrodiseksiyon ve küretaj tedavisi sırasında yağ dokusu ile karşılaşılırsa, tedavi cerrahi eksizyona dönüştürülmelidir. Düşük riskli BHK ve YHK lezyonlarında elektrodiseksiyon ve küretaj, cerrahi eksizyona kıyasla benzer 5 yıllık nüks oranlarına sahiptir, bu oranın %3-9 arasında olduğu göstermiştir (116,179,180). Elektrodiseksiyon ve küretaj, hızlı ve uygun maliyetli bir tedavi yöntemidir; ancak, sonuçlar büyük ölçüde operatöre bağlı olabileceğinden, deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır (181,182 ).

Radyasyon tedavisinin uzun vadeli toksisite riskleri göz önüne alındığında, 60 yaşından büyük cerrahi olmayan hastalar için kullanılmalıdır (181,182). Radyasyon tedavisinin kronik yan etkileri arasında dermatit, osteit, kondrit, alopesi, ektropiyon ve

deri / kemik maligniteleri bulunur. Radyoterapi sonrası, BHK ve YHK için beş yıllık nüks oranları %5 ila 15 arasında değişmektedir (120,122,183,184). Radyasyon tedavisi, cerrahi olamayan adaylarda yüksek riskli NMDK tedavi etmek için de kullanılabilir; ancak, 5 yıllık nüks oranı %14'ün üzerine çıkmaktadır.(120,181,182,185). Ek olarak, radyasyon tedavisi, pozitif marjin ve perinöral tutulumu olan tümörler için bir adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (181,182)

In situ YHK (Bowen hastalığı) veya yüzeysel BHK lezyonları gibi düşük riskli NMDK'larda, alternatif tedaviler düşünülebilir (181,182). Yüzeysel düşük riskli NMDK lezyonları, epidermis ve yüzeysel papiller dermis yerleşimlidir (182). Bu lezyonlar için topikal ajanlar, fotodinamik tedavi veya kriyoterapi dahil olmak üzere üç tedavi seçeneği kategorisi mevcuttur. Kullanılan iki topikal ajan, DNA sentezinin inhibisyonu ve hücre aracılı immün yanıtın aktivasyonu yoluyla malign cilt hücrelerinin apoptozunu destekleyen 5-florourasil ve imikimod'dur (186-188). Bu tedaviler, yüzeysel tedavide oldukça etkilidir, Düşük riskli BHK ve YHK lezyonlarında 5 yıllık nüks oranları %10 ila 16 arasında değişmektedir (189-195). Buna ek olarak topikal ajanlar ile tedavi sonrası, kozmetik sonuçların cerrahi eksizyona kıyasla önemli ölçüde üstün olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar özellikle vücudun bir bölgesinde çok sayıda lezyon mevcut olduğunda faydalıdır. Topikal tedavinin dezavantajları, uzun bir süre boyunca çok seanslı tedavi gerektirmeleridir ve bu nedenle mükemmel hasta uyumu gereklidir.

Fotodinamik tedavi, yüzeysel, düşük riskli BHK ve YHK lezyonları için başka bir etkili tedavi seçeneğidir. Fotodinamik terapi ilk olarak, 5-aminolevulinik asit veya porfimer-sodyum gibi ışığa duyarlı porfirinlerin belirli bir süre (4 ila 20 saat) topikal uygulamasını içerir. Daha sonra görünür ışık tedavisi ( genellikle kırmızı / mavi dalga boyu) uygulanır, porfirini aktive eder ve ROS üreterek sonuçta hücre ölümüne yol açar. Fotodinamik tedavinin, %72 ile 96 arasında değişen tedavi oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (196-201). Ağrı, kronik açık yaralar ve hiperpigmentasyon yan etkileri nedeniyle fotodinamik tedaviye tolerans zor olabilir (202,203). Ancak 5-florourasil ve imikimod'a benzer şekilde, fotodinamik tedavi, cerrahi eksizyona kıyasla daha üstün kozmetik sonuçlar göstermiştir (201).

Kriyoterapi, yüzeysel, düşük riskli NMDK tedavisinde üçüncü bir seçenektir. -50°C'de sıvı nitrojen ile bu teknik, kötü huylu deri hücrelerini lokal olarak yok etmek

için tekrarlayan dondurma çözülme döngülerini kullanır (204). Beş yıllık nüks oranları değişkendir ve %1 ile 20 arasında değişir (205,206). Kriyoterapi hızlı ve uygun maliyetlidir ve genellikle lokal anestezi gerektirmez ancak uzun süreli ödem, nöropatik ağrı ve yara izi ve pigmentasyon değişikliklerine bağlı olarak kötü kozmetik sonuçlara neden olabilir (204,207).

Cerrahi eksizyon düşük riskli NMDK’da öncelikli tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Cerrahi olmayan tedavi seçeneklerine kıyasla daha yüksek kür oranlarına sahiptir (175,176). Bununla birlikte, rekürrensler genellikle seyrek ve yönetilebilir olduğu göz önüne alındığında, cerrahi olmayan tedaviler, özellikle kötü cerrahi adaylarda, anatomik olarak zor lokasyonlarda bulunan lezyonları olan hastalarda düşünülebilir.

### **Yüksek Riskli Lezyonların Tedavisi**

Yüksek riskli tümörler olarak nitelendirilen NMDK için altın standart tedavi MMC’dir (181,182). MMC yapma imkanı yoksa geniş cerrahi sınırlarla (10 mm ile) standart cerrahi eksizyon yapılmalı ve cerrahi sınır değerlendirmesi yapılmalıdır (181,182). Bununla birlikte MMC, %100 marjin değerlendirmesi, üstün kür oranları, düşük morbidite ve önemli doku korunumu nedeniyle yüksek riskli lezyonlarda tedavi standartıdır (204,208-210). İki sistematik inceleme MMC ile BHK’da %99, YHK’da %97 oranında 5 yıllık hastalıksız sağkalımı göstermiştir (105). Her iki çalışma da standart cerrahi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık daha üstün bir nüks oranı göstermiştir. MMC’in temel dezavantajı, rekonstrüksiyon sırasında iki ayrı prosedür gerektirmesidir, bu da hasta için ek maliyet ve zaman gerektirmektedir.

### **Pozitif Sınırlar, Tekrarlama ve İleri Evre Hastalık Tedavisi**

Histolojik değerlendirme pozitif marjin gösteriyorsa, tedavi NMDK’nın düşük riskli veya yüksek riskli olmasına bağlı olarak değişir. Daha önce standart eksizyon geçirmiş düşük riskli lezyonlarda, tam sınır değerlendirmesi için MMC ile yeniden eksizyon yapılmalıdır (181,182). Tek istisna olarak, gövde ve ekstremitelerin düşük riskli lezyonlarında tekrar cerrahi eksizyon ve cerrahiye sınırlarının değerlendirilmesi

yapılmalıdır. Hasta yeniden eksizyon için cerrahi aday değil ise radyasyon tedavisi uygulanmalıdır. Pozitif marjlı yüksek riskli NMDK'nın yönetimi, başlangıçtaki eksizyon yöntemine bağlıdır. Hastaya daha geniş sınırlarla standart eksizyon uygulandıysa, MMC ile yeniden eksizyon yapılmalıdır. Düşük riskli lezyonlara benzer şekilde hasta cerrahi aday değilse radyasyon tedavisi planlanmalıdır. Bununla birlikte, ilk yüksek riskli NMDK lezyonu nedeniyle MMC yapılanlar ve net sınırlar güvenli bir şekilde elde edilemeyenler için daha fazla eksizyon endike değildir. Bu noktada, radyasyon tedavisi ve 'hedgehog' yolağı inhibitörleri gibi adjuvan tedavi seçeneklerini tartışmak için multidisipliner bir tümör kuruluna danışılmalıdır.

Metastaz göstermeyen lokal nüks lezyonlar yüksek riskli olarak sınıflandırılır ve buna uygun olarak eksizyon yapılmalıdır. Nodal tutulum, uzak metastaz, yaygın perinöral / geniş sinir tutulumu veya parotis invazyonu olan hastalarda adjuvan tedavi multidisipliner tümör kurulunun tavsiyelerine dayanılarak planlanır (181,182). Adjuvan tedavi seçenekleri arasında radyasyon tedavisi, kemoterapi (yalnızca YHK'da kullanılır) ve 'hedgehog' yolu inhibitörleri (yalnızca BHK'da kullanılır) bulunur. Lokal olarak ilerlemiş YHK hastaları inceleyen 28 gözlemsel çalışma incelendiğinde kemoterapi tedavisine yanıt %72'dir (211). Kanıt yetersizliği nedeniyle, kemoterapi ileri evre BHK vakaları için önerilmemektedir (181,182). Ayrıca ilerlemiş YHK veya BHK vakaları için neoadjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Tekrarlayan NMDK olan solid organ nakli alıcıları için, immünosupresyon ilaçlarının dozları azaltılmalı veya ilaç değişikliği düşünülmelidir.

Vismodegib ve Sonidegib başta olmak üzere 'hedgehog' yolağı inhibitörleri, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından lokal olarak ilerlemiş veya metastatik BHK lezyonları için onaylanmıştır (181,182). 'Hedgehog' yolağı inhibitörleri, normal fizyolojik koşullarda uygun hücresel farklılaşmadan sorumlu olan sonik 'hedgehog' yolunu hedefler. Deri malignitelerinde bu yol patolojik olarak aktive olabilir ve bu da kontrolsüz epitel hücre proliferasyonuna neden olur. Çok merkezli bir faz II denemesinde oral Vismodegib ile, lokal olarak ilerlemiş ve metastatik BHK hastalarında sırasıyla %43 ve %30 yanıt elde edildi (212). 18 aylık bir takip çalışmasında, aynı grup, lokal olarak ilerlemiş ve metastatik BHK için sırasıyla %60,3 ve %48,5 yanıt oranları ile etkinlik göstermiştir (213). Sonidegib, ileri evre BHK vakalarında umut verici sonuçlar gösterdi (214,215). Bununla birlikte, bu ilaçların her

ikisi de çok iyi tolere edilmez. Hastaların %30-32'si hafif yan etkiler (Kas spazmları, alopesi, tat bozukluğu, kilo kaybı, yorgunluk gibi) ve %14-25'i ciddi yan etkiler (kardiyopulmoner yetmezlik, inme, venöz tromboembolizm, ölüm gibi) görülmüştür (212,214,215). Hastalarda 'hedgehog' yolağı inhibitörlerine %20 oranında direnç gelişmektedir (216).

Bölgesel lenf nodu tutulumu, YHK hastalarında nüks ve mortalite riskinde yedi kattan fazla artışla ilişkilidir (217). Fizik muayenede palpe edilebilen bölgesel lenf düğümleri varsa, evreleme bilgisayarlı tomografi taraması ile birlikte ince iğne aspirasyonu veya kor biyopsisi yapılmalıdır (181). Lenf nodu biyopsi bulguları metastatik karsinom için pozitifse, adjuvan tedaviyi tartışmak için multidisipliner bir kurula danışarak bölgesel lenfadenektomi yapılmalıdır. Nodal hastalık için radyasyon tedavinin, tek başına cerrahiye kıyasla lokorejyonel rekürrensi azalttığı ve 5 yıllık hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (218,219). Sentinel lenf düğümü haritalaması, seçilmiş yüksek riskli YHK hastalarının tedavisinde kullanılmıştır; ancak mevcut veriler, sonuçlara olan faydalarını belirlemek için yetersizdir (181). Sentinel lenf nodu haritalaması yapılan yüksek riskli YHK'lı 85 hastanın sistematik bir incelemesinde, hastaların %21'inin pozitif lenf düğümü vardı (%5 yanlış negatif oranıyla) (220). 24 aylık takiple sentinel lenf nodu haritalaması yapılan yüksek riskli YHK hastalarında benzer bir çalışmada, negatif sentinel lenf düğümleri olan 15 hastanın altısında (%40) sonunda metastatik hastalık geliştiği gözlenmiştir (221). Yüksek riskli YHK hastalarında rutin sentinel lenf nodu haritalaması önerilmeden önce, sentinel lenf düğümünü kontrollerle karşılaştıran randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## REKONSTRÜKTİF TEKNİKLER

Yassı hücreli karsinom veya BHK eksize edildiğinde, rekonstrüktif teknikler lezyonun düşük riskli veya yüksek riskli olmasına bağlı olarak değişim gösterir. Düşük riskli NMDK için eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılabilir. Defektin boyutuna ve çevreleyen dokuların uyumuna bağlı olarak rekonstrüktif teknikler primer kapama, deri grefti veya lokorejyonel doku flepleri içerebilir (181,182). Bununla birlikte, yüksek riskli lezyonlar için, lokal flepler gibi karmaşık onarımlar, net sınırlar elde

edilene kadar ertelenmelidir. Flepler doku topografisini bozabilir ve artık tümör tohumlarının bulunduğu yeri değiştirebilirler, yeniden eksizyon endike ise yeterli marjları engelleyebilir.

Mohs rezeksiyonundan sonra birçok yönden yüz rekonstrüksiyonu bir plastik cerrah için nihai ayrıcalık olarak kabul edilebilmesine rağmen, bu hastalar genellikle çok sayıda komorbidite ve antikoagülan ilaçlarla karmaşıktır. Mohs kusurlarının çoğunluğunun sadece deri olduğu düşünüldüğünde çoğu ayakta tedavi cerrahi merkezinde intravenöz sedasyon veya lokal anestezi ile yönetilebilir. Defekt rekonstrüksiyonunda primer kapama genellikle yanak, dudak ve alın bölgelerinde kullanılabilir. İyi planlanmış primer kapama ile bu alanların doğal gevşekliği sayesinde dudak, göz kapağı ve kaşın retraksiyonları önlenabilir (222). Biyolojik yara ajanları alanında doku mühendisliği ve replasmanında dikkate değer gelişmeler yapılmaya devam ediyor. Bu ajanlar, ilk rezeksiyon ile kesin prosedür arasında bir köprü görevi görerek son derece yararlı olabilir.

Baş ve boyun bölgesinde zorlu defektler için rekonstrüktif tekniklere baktığımızda dudaktaki kusurlar, estetik ve fonksiyonun titizlikle korunmasını gerektirir. Sadece vermilyon kusurları için, biyolojik ajanlar daha morbid dudak / vermilyon ilerletme tekniklerinin ve dudak-dil fleplerinin yerini almıştır. Alt dudağın %50'ye kadar olan lezyonları oral yetersizliğe veya dudak eversiyonuna neden olmadan doğrusal primer kapatılabilir. Alt dudaktaki %50'den büyük defektler, Abbe ve Karapandzic flepleri gibi daha karmaşık rekonstrüksiyon tekniklerini gerektirir.

Kafa derisinin rekonstrüktif modaliteleri en iyi şekilde hem başlangıç noktasını (yani periosteum yok veya mevcut) hem de bitiş noktasını (örneğin, basit yumuşak doku kaplamasına karşı saç taşıma kapsamı) kavramsallaştırarak sunulur. Seyrek veya aralıklı periostal kapsama sahip büyük kafa derisi kusurları (12 ila 18 cm'ye kadar) için, örgülü Integra bilaminar yara matrisi (Integra LifeSciences, Plainsboro, N.J.) düşünülmelidir (223,224). Bu biyolojik ajan, kafa derisi rekonstrüksiyonunu tamamen değiştirdi ve basitleştirdi. Periosteal kapsam çok az ise veya hiç yoksa, iki katmanın birleşmesini optimize etmek için derin noktasal kanamaya kadar kemik turlama işlemi yapılmalıdır. Uygun granülasyon dokusu geliştikten sonra (genellikle 3 ila 5 haftada), mikrofoliküler saç ekimi ile birlikte veya tek başına kısmi kalınlıklı deri grefti uygulanabilir.

Geniş burun defektleri için alın flebi rekonstrüksiyon için altın standarttır. Kapsama, kaplama ve destek sağlayarak (kıkırdak grefti eklenerek) total nazal rekonstrüksiyonun üç ana amacına ulaşır. Alın flebi tipine bakılmaksızın, bu teknik ideal renk uyumu ve minimum donör bölgesi morbiditesi ile geniş, iyi damarlanmış bir doku yatağı sağlar. Hastalar preoperatif olarak kapsamlı postoperatif bakım ve aşamalı yaklaşım konusunda eğitilmelidir.

Direkt kapatmaya uygun olmayan yanağın büyük Mohs defektleri (> 2 cm) için servikofasiyal ilerletme flebi kullanılabilir. Flep tasarımlarının çoklu tanımları (örn, Mustardé, Blascowicz, Esser) ve farklı diseksiyon düzlemleri ( subkutan, sub-yüzeyel kas aponevrotik sistemi veya submusküler) önemli kafa karışıklığı yaratabilir. Bu nedenle, aynı insizyon planlamasına sahip, ancak insizyonların çeşitli boyutlarına sahip “cut-as-you-go” (ilerledikçe kes) tip servikofasiyal ilerletme flebi tercih edilebilir. Geniş bir retrospektif derlemede, grubumuz subkutan diseksiyon düzleminin büyük fleplerde bile güvenilir olduğunu ve sadece %3'lük bir kısmi flep kaybı komplikasyon oranıyla gösterdi (222).

## ÖNLEYİCİ BAKIM VE TAKİP

Melanom dışı cilt kanserini önleme için en etkili önlem güneşten korunmadır (225). Günlük güneş koruyucu kullanımının yeni AK oluşumunu azalttığı, spontan AK remisyonunu sağladığı ve YHK insidansını azalttığı gösterilmiştir (226,227). Esas olarak Ultraviyole-A radyasyon yayan bronzlaşma yataklarından kaçınılmalıdır (228-230). Bronzlaşma yatağı kullanım öyküsü olan hastalarda YHK gelişme riskinin %67 arttığı gösterilmiştir (231).

Oral retinoidler (örn. Asitretin, izotretinoin) AK'nın ve nihayetinde YHK önlenmesinde etkili olduğu düşünülebilir. A vitamini türevleri epidermal/dermal tabakadaki aktinik hasarı tersine çevirerek, AK ve YHK gelişimini inhibe etmede etkilidir (232). Çoklu veya yüksek riskli NMDK öyküsü olanlar, genetik bozukluklar, transplant alıcıları ve Ultraviyole-A tedavisi ile yüksek seviyelerde psoralen almış psoriazis hastaları gibi yüksek riskli hastalar için yaşam boyu kullanım şu anda önerilmektedir (181). Randomize, kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesinde Chen ve meslektaşları, yeni YHK gelişiminde %16 ila 42'lik bir azalma olduğunu

göstermiştir (232). Buna karşılık, topikal retinoidler benzer umut verici sonuçlar göstermemiştir (233). Oral retinoidlerin ciddi yan etkileri olabilir ve özellikle doğurgan kadınlarda teratojenik etkileri göz önüne alındığında çok dikkatli kullanılmalıdır (181).

Oral nikotinamidin (vitamin B3) hem YHK hem de BHK gelişimini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Nikotinamid, nikotinamid adenin dinükleotid ve adenozin trifosfatın bir öncüsüdür ve ultraviyole ışığın neden olduğu DNA hasarını tersine çevirir (234-236). Bu reçetesiz satılan takviye (500 mg, günde iki kez), NMDK riski yüksek olan hastalara önerilmelidir (182). Nikotinamid uygun dozlarda alındığında yan etki profili minimumdur ve gebelik sırasında kullanımı güvenlidir (237).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak 01.02.2020-01.03.2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi polikliniğine başvuran ve muayene sonrası tümör eksizyonu planlanan 100 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma öncesinde Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı. Deri tümörü öntanısı olarak değerlendirdiğimiz hastaları tümör alt tipinin öntanısı ve ayırıcı tanısı için değerlendirilmesi için Dermatoloji bölümüne konsulte ettik. Baş boyun bölgesinde YHK öntanısı olan hastalarda parotis ve boyun ultrasonu istendi, ultrason sonucu neticesinde hastalar Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine konsulte edildi. Dudak ve perioral bölge YHK öntanısı düşünülen hastalar tümör eksizyonu ve lenf nodu diseksiyonu için KBB bölümüne yönlendirildi. Dermatoloji ve kendi görüşümüz neticesinde belirlenen öntanı doğrultusunda hastanın yaşı, ek hastalıkları, defektin lokalizasyonu, boyutu ve uygulanacak rekonstrüksiyon yöntemi göz önüne alınarak ameliyatın nerede yapılacağı (lokal ameliyathane, genel ameliyathane) planlandı. Sedasyon veya genel anestezi planladığımız hastalar veya ileri yaş eşlik eden komorbid hastalıkları olan hastalarda tam kan sayımı, kan biyokimyası, eliza, kanama-pıhtılaşma zamanı, elektrokardiyografi ve akciğer grafisi tetkikleri istenerek ameliyat

hazırlığı doğrultusunda anestezi polikliniğine konsulte edildi. Çalışmamız pandemi dönemine denk geldiği için Sağlık Bakanlığı'nın önerisi doğrultusunda ve bilindiği üzere NMDK'lar daha çok güneş gören sahalara olan baş boyun bölgesinde olduğu için hastaların tamamına yakınından ameliyattan bir gün önce covid-19 testi yapıldı. Testi negatif gelen hastaların operasyonu gerçekleştirildi, covid-19 testi pozitif gelen hastalar pandemi polikliniklerine yönlendirildi. Covid-19 tedavisi tamamlandıktan sonra erken dönemde operasyonu gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer ve doğum yeri, mesleği, risk faktörleri, tümör lokalizasyonu, tümörün ne zamandır olduğu, tümör sayısı, tümörün boyutu, ameliyat öncesi planlanan cerrahi sağlam periferik marjin, tümör özgeçmişi, tümör soygeçmişi, eşlik eden sistemik hastalıkları, alışkanlıkları (sigara, alkol kullanımı) gibi veriler not edildi. Tümör lokalizasyonu burun, yanak, kulak, alın, skalp, dudak ve perioral saha, göz kapağı ve periorbital saha, boyun, ekstremiteler ve gövde olmak üzere 10 anatomik bölgeye ayrıldı. Hastalar ameliyathaneye alınarak operasyon öncesi %7,5 polividon iyot solüsyonu ile cerrahi saha temizliği yapıldı. Genel itibarıyla sağlam periferik cerrahi marjin BHK hastalarında 5 mm, YHK hastalarında 10 mm olarak belirlendi. Göz çerçesi gibi zorlu sahalarda, anatomik yapıların izin vermediği durumlarda veya çok küçük tümöral kitlelerde cerrahi periferik marjinler 5 mm'den daha az belirlendi. Tümör eksizyonu sonrasında intra-op saatin dört kadranında tekrar sağlam periferik cerrahi marjin, tümörün tabanda hangi anatomik yapı üzerinden çıkarıldığı (kas, fasya, perikondrium, periost gibi), yapılan rekonstrüksiyon seçeneği not edildi. Tümör eksizyonu sonrası oluşan defektler primer kapama, deri grefti ve flep operasyonları ile rekonstrükte edildi. Sedasyon ve genel anestezi ile opere edilen hastaların büyük çoğunluğu ameliyat sonrası serviste bir gün süresince takip edildi. Genel durumu taburculuğu uygun olduğunda analjezik ilaç reçete edilerek poliklinik kontrollere çağırılarak taburcu edildi. Rekonstrüksiyonda primer sütürasyon veya flep yapılan hastalarda ameliyat sonrası iki gün süresince, yarasına pansuman yaptırması önerildi. Hastaya 48 saat sonra ameliyat sahasını yıkayabileceği belirtildi. Sütürler ameliyat sonrası 7-10. günde alındı. Graft ameliyatı yapılan hastaların yaklaşık iki hafta süresince 3-4 günde bir poliklinikte pansumanı yapıldı. Hastaların patoloji sonuçları patoloji bölümünün yoğunluğuna göre 2-4 hafta içinde raporlandı. Patolojik tanı

neticesinde hastanın poliklinik takipleri planlandı. NMDK tanılı hastaların ilk 6 ay süresince ayda bir, sonrasında üç ayda bir poliklinik kontrolleri yapıldı.

## **VERİ ANALİZİ**

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanılmış, post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda independent samples t testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı için bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, bağımlı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Wilcoxon işaretli sıralar testi, bağımlı ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Friedman testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

## **BULGULAR**

Çalışmaya 41'i kadın, 59'u erkek olmak üzere toplam 100 hasta katılmıştır. En genç hasta 31, en büyük hasta 93 yaşındadır ve hastaların yaş ortalaması  $69,60 \pm 13,26$  olarak hesaplanmıştır (Grafik 1). Hastalar mesleklerine göre incelendiklerinde mesleği gereği sık güneşe maruz kalan 32 kişi, sık aralıklı güneşe maruz kalan 13 kişi, aralıklı güneşe maruz kalan 6 kişi, az güneşe maruz kalan 34 kişi olduğu ve 15 kişinin de çalışmadığı gözlenmiştir (Tablo 7).

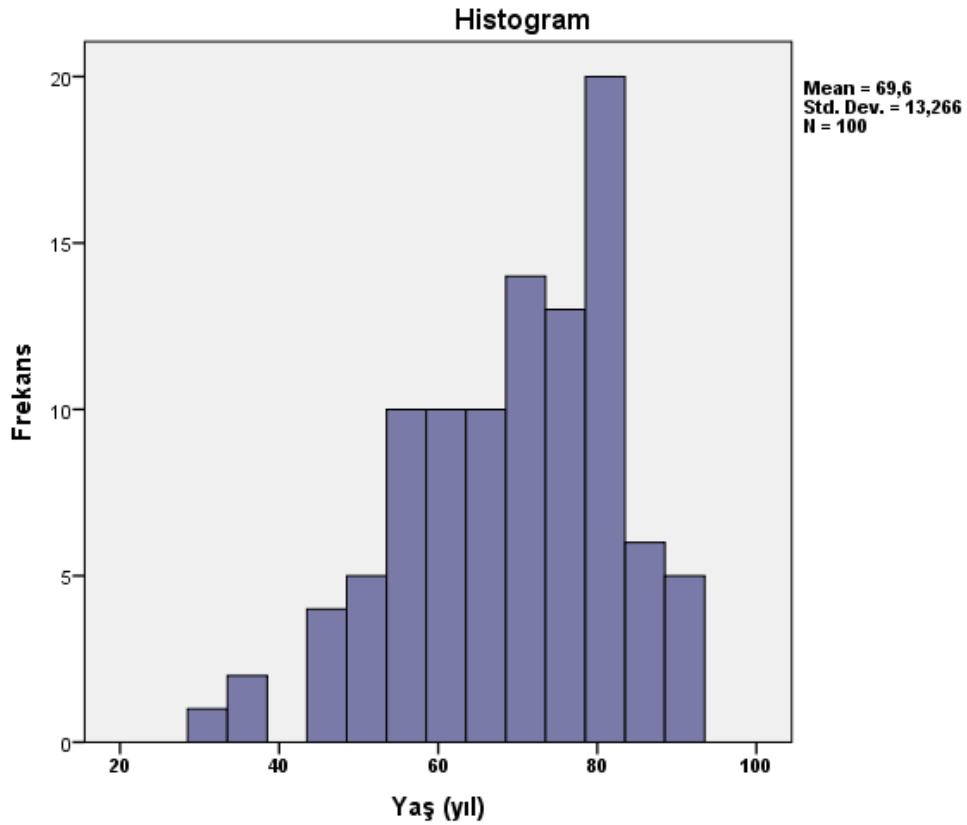
**Tablo 7: Demografik özellikler**

| <b>Değişkenler (n:100)</b>                                | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b>       |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|
|                                                           | <b>Ort±sd</b>   | <b>Ortn (min-maks)</b> |
| <b>Cinsiyet</b>                                           |                 |                        |
| Kadın                                                     | 41              | 41,0                   |
| Erkek                                                     | 59              | 59,0                   |
| <b>Yaş</b>                                                | 69,60±13,26     | 71,5 (31-93)           |
| <b>Meslek</b>                                             |                 |                        |
| Çalışmıyor                                                | 15              | 15,0                   |
| Sık güneşe maruz kalanlar( çiftçi, hayvancılık gb.)       | 32              | 32,0                   |
| Sık aralıklı güneşe maruz kalanlar (şöför, yol işçisi gb) | 13              | 13,0                   |
| Aralıklı güneşe maruz kalanlar (pazarcı, balıkçı gb)      | 6               | 6,0                    |
| Az güneşe maruz kalanlar (ofis çalışanları gb)            | 34              | 34,0                   |

Kategorik değişkenler n(%), sürekli değişkenler Ort±sd, Ortn (min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Çalışmada 40 yaş altında 3 hastamız bulunmaktadır. Bu hastaların tanısının BHK olduğu görüldü. 60 yaşın sonuna doğru hasta sayılarımız belirgin olarak artmıştır ve 80 yaşında pik yapmıştır. (Grafik 1)

**Grafik 1: Hastaların yaş dağılımı**



Hastalar doğdukları ve yaşadıkları yerlere göre ayrı ayrı analiz edilmişlerdir. Doğum yeri Antalya olan 51 kişi, Antalya’da yaşayan 89 kişi bulunmaktadır. Antalya’da doğup Antalya’da yaşayan 51 kişi, Antalya dışında bir ilde doğup daha sonra Antalya’ya göç eden 38 kişi ve Antalya dışında bir ilde doğup yine Antalya dışında bir ilde yaşamaya devam eden 11 kişi bulunmaktadır. Antalya’ya göç eden 38 kişinin

Antalya’da yaşama süreleri ortalama  $23,53 \pm 11,30$  yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 8, Grafik 2).

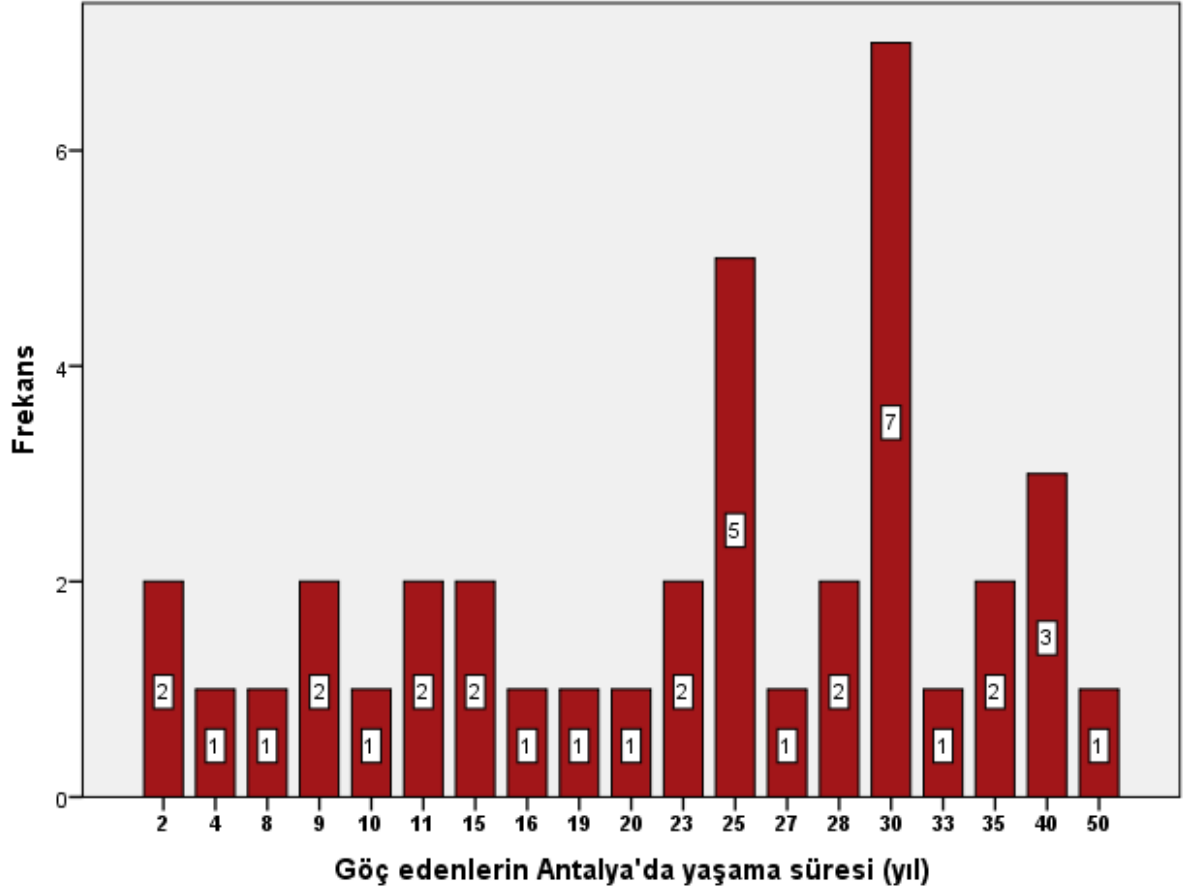
**Tablo 8: Hastaların doğdukları ve yaşadıkları yerler**

| Değişkenler                                                | Sayı (n)          | Yüzde (%)       |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                                            | Ort $\pm$ sd      | Ortn (min-maks) |
| <b>Doğum yeri (n:100)</b>                                  |                   |                 |
| Antalya                                                    | 51                | 51,0            |
| Diğer                                                      | 49                | 49,0            |
| <b>Yaşanılan yer (n:100)</b>                               |                   |                 |
| Antalya                                                    | 89                | 89,0            |
| Diğer                                                      | 11                | 11,0            |
| <b>Doğum yeri-Yaşanılan yer (n:100)</b>                    |                   |                 |
| Antalya-Antalya                                            | 51                | 51,0            |
| Diğer-Antalya                                              | 38                | 38,0            |
| Diğer-Diğer                                                | 11                | 11,0            |
| <b>Göç edenlerin Antalya’da yaşama süresi (yıl) (n:38)</b> | 23,53 $\pm$ 11,30 | 25 (2-50)       |

Kategorik değişkenler n(%), sürekli değişkenler Ort $\pm$ sd, Ortn (min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Antalya’ya göç eden bireylerden, 5 kişide 25 yıl, 7 kişide 30 yıl sonra NMDK görülmüştür. İstatiksel olarak anlamlılık görülme de sonradan Antalya’ya göç edenlerde 25-30 yıl arasında NMDK daha sık görülmüştür.

**Grafik 2: Göç edenlerin Antalya’da yaşama süresi (yıl)**



Tablo 9’da hastaların deri tümörleri açısından risk faktörleri sunulmuştur. 76 kişide risk faktörü bulunmakta iken 24 kişinin risk faktörü yoktur. En çok görülen risk faktörü %59,0 ile UV maruziyeti olmuştur ve bunu Fitzpatrick deri tipi I ve II (%26,0), çocukluktaki güneş yanıkları (%22,0), aile hikâyesi (%15,0) ve immunsupresyon (%7,0) takip etmektedir. Genetik risk faktörü olan hasta bulunmamaktadır.

**Tablo 9: Risk faktörleri**

| Değişkenler (n:100)            | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|--------------------------------|----------|-----------|
| <b>Risk faktörü varlığı</b>    |          |           |
| Yok                            | 24       | 24,0      |
| Var                            | 76       | 76,0      |
| <b>Risk faktörleri</b>         |          |           |
| UV maruziyeti                  | 59       | 59,0      |
| İmmunsupresyon                 | 7        | 7,0       |
| Genetik, Gorlin-Goltz sendromu | 0        | 0,0       |
| Fitzpatrick deri tipi I ve II  | 26       | 26,0      |
| Çocukluktaki güneş yanıkları   | 22       | 22,0      |
| Aile hikâyesi                  | 15       | 15,0      |

Tablo 10’da ise kişilerin eşlik eden hastalıkları sunulmuştur. 62 kişinin eşlik eden hastalığı bulunmakta iken 38 kişide eşlik eden hastalık bulunmamaktadır. En çok görülen hastalıklar sırası ile hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, astım/kronik obstruktif akciğer hastalığı, hiperlipidemi ve malignensidir (Tablo 10).

**Tablo 10: Eşlik eden hastalıklar**

| Değişkenler (n:100)                | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Eşlik eden hastalık varlığı</b> |          |           |
| Yok                                | 38       | 38,0      |
| Var                                | 62       | 62,0      |
| <b>Hastalıklar</b>                 |          |           |
| DM                                 | 21       | 21,0      |
| HT                                 | 33       | 33,0      |
| KVH                                | 19       | 19,0      |
| HPL                                | 3        | 3,0       |
| Malignensi                         | 3        | 3,0       |
| Astım/KOAH                         | 9        | 9,0       |

Sigara ve alkol alışkanlıkları incelendiğinde 39 kişinin sigara, 12 kişinin ise alkol kullandığı görülmektedir (Tablo 11).

**Tablo 11: Alışkanlıklar**

| Değişkenler (n:100) | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------|----------|-----------|
| <b>Sigara</b>       |          |           |
| Yok                 | 61       | 61,0      |
| Var                 | 39       | 39,0      |
| <b>Alkol</b>        |          |           |
| Yok                 | 88       | 88,0      |
| Var                 | 12       | 12,0      |

Çalışmaya dâhil edilen 100 hastada toplam 118 tümör bulunmaktadır. 118 tümörün 90'ı (%76,3) BHK, 28'i (%23,7) YHK'dır. Tümör alt tipleri incelendiğinde %40,7 nodüler BHK, %5,1 yüzeysel BHK, %13,6 morfeiform (fibrozan) BHK, %0,8 miks BHK, %16,1 metatipik BHK, %14,4 iyi diferansiye YHK, %6,8 orta diferansiye YHK, %0,8 kötü diferansiye YHK, %1,7 karsinoma in situ görülmektedir (Tablo 12).

**Tablo 12: Tümör tanısı ve alt tipleri**

| Değişkenler (n:118)       | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------------|----------|-----------|
| <b>Tümör tanısı</b>       |          |           |
| BHK                       | 90       | 76,3      |
| YHK                       | 28       | 23,7      |
| <b>Tümör alt tipi</b>     |          |           |
| Nodüler BHK               | 48       | 40,7      |
| Yüzeysel BYK              | 6        | 5,1       |
| Morfeiform (fibrozan) BHK | 16       | 13,6      |
| Miks BHK                  | 1        | 0,8       |
| Metatipik BHK             | 19       | 16,1      |
| İyi diferansiye YHK       | 17       | 14,4      |
| Orta diferansiye YHK      | 8        | 6,8       |
| Kötü diferansiye YHK      | 1        | 0,8       |
| Karsinoma in situ YHK     | 2        | 1,7       |

En çok tümör görülme yeri %33,1 ile burun olmuştur. Bunu sırası ile yanak (%16,9), skalp (%14,4), göz kapağı, periorbital saha (%10,2), kulak (%7,6), alın (%5,1), ekstremiteler (%4,2) ve gövde (%4,2), boyun (%3,4) ve dudak, perioral saha (%0,8) takip etmektedir. Toplam 100 hastanın 89'unda 1 adet tümör, 8'inde 2 adet tümör, 1'inde 3 adet tümör, 2 kişide de 5 adet tümör bulunmaktadır ve toplam tümör sayısı 118 olmaktadır (Tablo 13).

**Tablo 13: Tümör lokalizasyonu ve sayısı**

| Değişkenler                        | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Tümör lokalizasyonu (n:118)</b> |          |           |
| Burun                              | 39       | 33,1      |
| Yanak                              | 20       | 16,9      |
| Kulak                              | 9        | 7,6       |
| Alın                               | 6        | 5,1       |
| Skalp                              | 17       | 14,4      |
| Dudak, perioral saha               | 1        | 0,8       |
| Göz kapağı, periorbital saha       | 12       | 10,2      |
| Boyun                              | 4        | 3,4       |
| Ekstremiteler                      | 5        | 4,2       |
| Gövde                              | 5        | 4,2       |
| <b>Tümör sayısı (n:100)</b>        |          |           |
| 1                                  | 89       | 89,0      |
| 2                                  | 8        | 8,0       |
| 3                                  | 1        | 1,0       |
| 5                                  | 2        | 2,0       |

118 tümörün 5'inde (%4,2) lenfovasküler invazyon, 9'unda (%7,6) perinöral invazyon bulunmaktadır. Lenfovasküler invazyon olma oranı BHK'lerde %1,1, YHK'lerde %14,3'tür. Perinöral invazyon olma oranı ise BHK'lerde %2,2, YHK'lerde %25,0'tir. Her iki invazyon da YHK'lerde BHK'lere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14: İnvazyon varlığı**

| Değişkenler (n:118)    | Toplam n(%) | BHK n(%)  | YHK n(%)  | p      |
|------------------------|-------------|-----------|-----------|--------|
| Lenfovasküler invazyon |             |           |           |        |
| Yok                    | 113 (95,8)  | 89 (98,9) | 24 (84,7) | 0,011  |
| Var                    | 5 (4,2)     | 1 (1,1)   | 4 (14,3)  |        |
| Perinöral invazyon     |             |           |           |        |
| Yok                    | 109 (92,4)  | 88 (97,8) | 21 (75,0) | <0,001 |
| Var                    | 9 (7,6)     | 2 (2,2)   | 7 (25,0)  |        |

Ki kare, Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

İnvazyon varlığı tümör alt tiplerine göre de analiz edilmiş ve tablo 15'te sunulmuştur. Lenfovasküler invazyon görülen 5 tümörün 1'i morfeiform (fibrozan) BHK, 2'si iyi diferansiye YHK, 2'si orta diferansiye YHK grubundadır. Orta diferansiye YHK grubunda lenfovasküler invazyon görülme oranı %25,0 ile diğer alt tiplerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Perinöral invazyon görülen 9 tümörün 2'si metatipik BHK, 3'ü orta diferansiye YHK, 4'ü iyi diferansiye YHK grubundadır. Lenfovasküler invazyon görülme oranı orta diferansiye YHK grubunda %37,5, iyi diferansiye YHK grubunda %23,5 ile diğer alt tiplerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15: Tümör alt tiplerine göre invazyon varlığı**

| Değişkenler (n:118)       | Lenfovasküler invazyon |           | Perinöral invazyon |           |
|---------------------------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                           | Yok n(%)               | Var n(%)  | Yok n(%)           | Var n(%)  |
| Nodüler BHK               | 48 (100,0)             | 0 (0,0)   | 48 (100,0)         | 0 (0,0)   |
| Yüzeyssel BYK             | 6 (100,0)              | 0 (0,0)   | 6 (100,0)          | 0 (0,0)   |
| Morfeiform (fibrozan) BHK | 15 (93,8)              | 1 (6,2)   | 16 (100,0)         | 0 (0,0)   |
| Miks BHK                  | 1 (100,0)              | 0 (0,0)   | 1 (100,0)          | 0 (0,0)   |
| Metatipik BHK             | 19 (100,0)             | 0 (0,0)   | 17 (89,5)          | 2 (10,5)  |
| İyi diferansiye YHK       | 15 (88,2)              | 2 (11,8)  | 13 (76,5)          | 4 (23,5)* |
| Orta diferansiye YHK      | 6 (75,0)               | 2 (25,0)* | 5 (62,5)           | 3 (37,5)* |
| Kötü diferansiye YHK      | 1 (100,0)              | 0 (0,0)   | 1 (100,0)          | 0 (0,0)   |
| Karsinoma in situ YHK     | 2 (100,0)              | 0 (0,0)   | 2 (100,0)          | 0 (0,0)   |
| Toplam                    | 113 (95,8)             | 5 (4,2)   | 109 (92,4)         | 9 (7,6)   |
| p değeri                  | <b>0,042</b>           |           | <b>0,003</b>       |           |

Ki kare Fisher's exact test, satır yüzdesi, n(%)

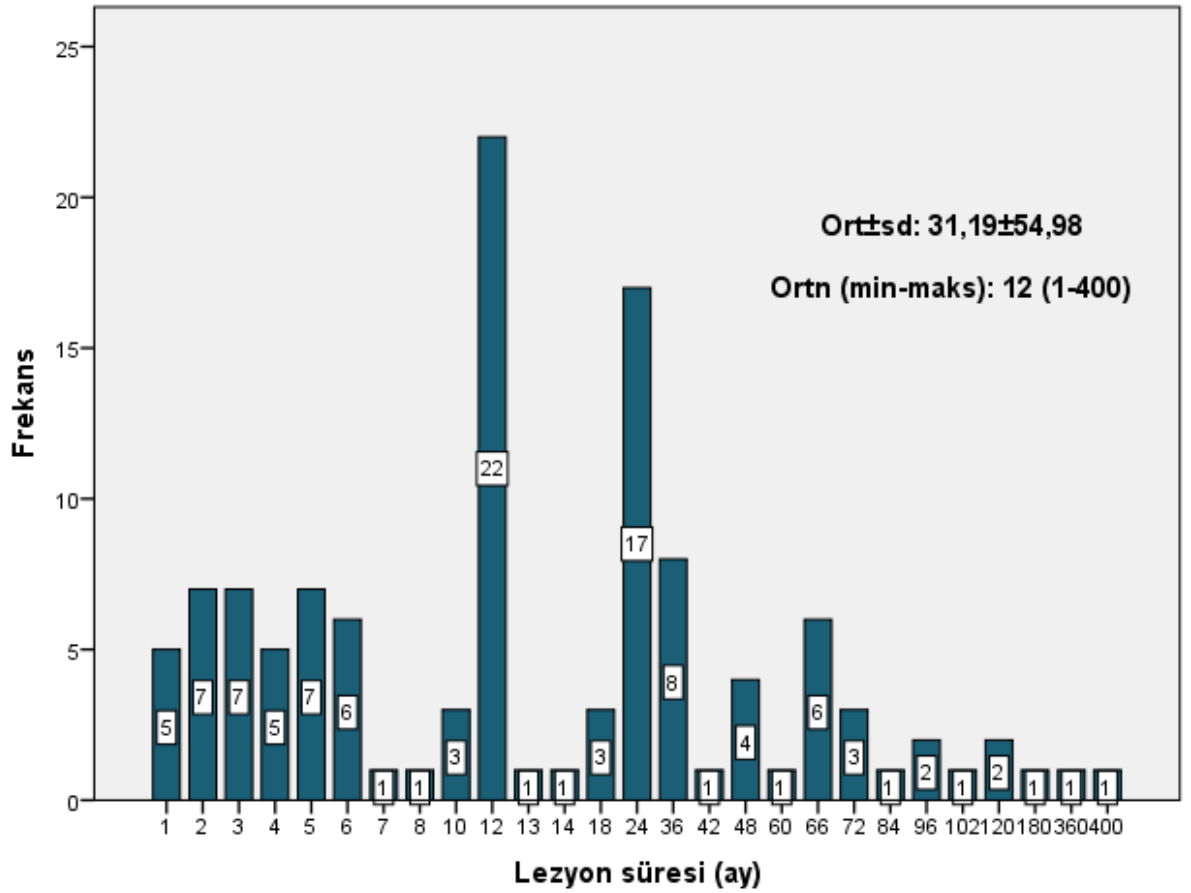
\*Farkı yaratan satır

Tablo 16'da lezyon süresi ve tümör boyutları gösterilmiştir. En kısa süreli lezyon 1, en uzun süreli lezyon 400 aydır bulunmaktadır. Ortalama lezyon süresi  $31,19 \pm 54,98$  aydır (Grafik 3). Cerrahi tümör boyutu ortalama  $13,69 \pm 10,71$  mm, patoloji tümör boyutu ortalama  $9,84 \pm 7,85$  mm olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 16: Lezyon süresi ve tümör boyutları**

| Değişkenler (n:118)               | Ort $\pm$ sd      | Ortn (min-maks) |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| <b>Lezyon süresi (ay)</b>         | 31,19 $\pm$ 54,98 | 12 (1-400)      |
| <b>Tümör boyutu/Cerrahi (mm)</b>  | 13,69 $\pm$ 10,71 | 11 (3-70)       |
| <b>Tümör boyutu/Patoloji (mm)</b> | 9,84 $\pm$ 7,85   | 8 (2-50)        |

**Grafik 3: Lezyon süresi (ay)**



Tümörlerin preoperatif, postoperatif ve patolojide ölçülen boyutları ve bu boyutların zamana göre değişimi analiz edilmiş ve tablo 17 ile gösterilmiştir. Tablo 17’de verilerin ortalama ve standart sapma değerleri de gösterilmiş ancak veriler normal dağılıma uymadıkları için ortanca ve en küçük, en büyük değerleri ile yorumlanmıştır. Yapılan analizlere göre işaretleme yapılan alanlarda ( Saat 3, Saat 6, Saat 9 ve Saat 12 yönü) preoperatif ve patolojik ölçümler ortalama 5 mm, postoperatif ölçüm 4 mm’dir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Postoperatif ölçümler preoperatif ve patolojik ölçümlere göre anlamlı olarak daha küçüktür ( $p<0,001$ ). Preoperatif ve patolojik ölçümler de Wilcoxon işaretli sıralar testi ile ayrıca analiz edilmiştir ve işaretleme yapılan alanlarda ( Saat 3, Saat 6, Saat 9 ve Saat 12 yönü) preoperatif ölçümlerin patolojik ölçümlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Postoperatif ve patolojik ölçümler de Wilcoxon işaretli sıralar

testi ile ayrıca analiz edilmiştir ve tüm zamanlarda (Saat 3, Saat 6, Saat 9 ve Saat 12 yönü) postoperatif ölçümlerin patolojik ölçümlerden anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17: Ortalama periferik marjin değişimi (mm)**

| Değişkenler (n:101) | Preop     | Postop    | Patoloji  | p                |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| <b>3. saat</b>      | 5 (2-20)  | 4 (1-15)  | 5 (2-20)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                     | 6,42±3,70 | 5,10±2,83 | 5,65±3,03 |                  |
| <b>6. saat</b>      | 5 (2-20)  | 4 (1-18)  | 5 (0-21)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                     | 6,15±3,12 | 5,07±2,65 | 5,55±3,10 |                  |
| <b>9. saat</b>      | 5 (2-20)  | 4 (1-20)  | 5 (2-21)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                     | 6,36±3,59 | 5,13±3,04 | 5,55±3,33 |                  |
| <b>12. saat</b>     | 5 (2-20)  | 4 (1-16)  | 5 (2-20)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                     | 6,25±3,21 | 5,08±2,64 | 5,69±3,05 |                  |

Friedman testi

118 tümöre greft, primer kapama ve flep olmak üzere 3 farklı tedavi tekniği uygulanmıştır. Graft uygulanan tümör sayısı 29'dur (%24,6) ve bunların 26'sı (%89,7) tam kalınlıklı deri grefti iken, 3'ü (%10,3) kısmi kalınlıklı deri greftidir. Tümörlerin 31'inde defekt (%26,3) primer kapatılmıştır. Flep uygulanan tümör sayısı ise 58'dir (%49,2). Flep uygulanan tümörlerin 21'i (%36,2) v-y ilerletme, 10'u (%17,2) transpozisyon, 9'u (%15,5) bilobe, 6'sı (%10,3) propellar, 4'ü (%6,9) limberg, 3'ü (%5,2) rotasyon, 2'si (%3,4) alın flebi ve 3'ü (%5,2) de diğer tekniklerle yapılmıştır (Tablo 18).

**Tablo 18: Tedavi teknikleri**

| <b>Tedavi (n:118)</b>        | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Greft</b>                 | <b>29</b>       | <b>24,6</b>      |
| Tam kalınlıklı deri grefti   | 26              | 89,7             |
| Kısmi kalınlıklı deri grefti | 3               | 10,3             |
| <b>Primer</b>                | <b>31</b>       | <b>26,3</b>      |
| <b>Flep</b>                  | <b>58</b>       | <b>49,2</b>      |
| v-y ilerletme                | 21              | 36,2             |
| Propellar                    | 6               | 10,3             |
| Limberg                      | 4               | 6,9              |
| Rotasyon                     | 3               | 5,2              |
| Bilobe                       | 9               | 15,5             |
| Alın flebi                   | 2               | 3,4              |
| Transpozisyon                | 10              | 17,2             |
| Diğer                        | 3               | 5,2              |

Tablo 19’da cerrahi sınır ile ilgili özellikler gösterilmiştir. Periferik yakın cerrahi sınırı olan 1 tümör (%0,8), periferik yetersiz cerrahi sınırı olan 11 (%9,3) tümör, taban yakın cerrahi sınırı olan 2 (%1,7) tümör, taban yetersiz cerrahi sınırı olan 5 (%4,2) tümör bulunmaktadır. Patolojik taban sınır uzaklığı ortalaması  $6,81 \pm 3,40$  mm olarak hesaplanmıştır. Tümörün tabanda çıkarıldığı seviye %17,8 periost, %13,6 perikondrium, %11,9 kemik, %29,7 kas, %12,7 fasya, %5,9 burun mukozası, konjonktiva, %8,5 tam kattır.

**Tablo 19: Cerrahi sınır ile ilgili özellikler**

| <b>Değişkenler (n:118)</b>              | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b>       |
|-----------------------------------------|-----------------|------------------------|
|                                         | <b>Ort±sd</b>   | <b>Ortn (min-maks)</b> |
| <b>Periferik yakın cerrahi sınır</b>    |                 |                        |
| Yok                                     | 117             | 99,2                   |
| Var                                     | 1               | 0,8                    |
| <b>Periferik yetersiz cerrahi sınır</b> |                 |                        |
| Yok                                     | 107             | 90,7                   |
| Var                                     | 11              | 9,3                    |
| <b>Taban cerrahi</b>                    |                 |                        |
| Periost                                 | 21              | 17,8                   |
| Perikondrium                            | 16              | 13,6                   |
| Kemik                                   | 14              | 11,9                   |
| Kas                                     | 35              | 29,7                   |
| Fasya                                   | 15              | 12,7                   |
| Burun mukozası, konjonktiva             | 7               | 5,9                    |
| Tam kat                                 | 21              | 8,5                    |
| <b>Taban yakın cerrahi sınır</b>        |                 |                        |
| Yok                                     | 116             | 98,3                   |
| Var                                     | 2               | 1,7                    |
| <b>Taban yetersiz cerrahi sınır</b>     |                 |                        |
| Yok                                     | 113             | 95,8                   |
| Var                                     | 5               | 4,2                    |
| <b>Taban patoloji (mm)</b>              | 6,81±3,40       | 6 (1-20)               |

Kategorik değişkenler n(%), sürekli değişkenler Ort $\pm$ sd, Ortn (min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Hastaların tümör ile ilgili özgeçmiş ve soy geçmişleri sorgulanmış ve bulgular tablo 20 ile gösterilmiştir. Tümör özgeçmişinde daha önce deri tümörü nedeni ile tedavi alma sayısı sorgulanmıştır. Hastaların çoğunluğu (%73,0) daha önce deri tümörü nedeni ile tedavi olmamıştır. Bunun yanı sıra 20 hasta daha önce 1 kez, 3 hasta daha önce 2 kez, 1'er hasta da daha önce 3, 5, 7 ve 9 kez tedavi olmuşlardır. Tümör soy geçmişinde ise akrabalar arasında deri tümörü olan kişi sayısı sorgulanmıştır. Hastaların %16,0'sının 1 akrabasında deri tümörü bulunmakta, diğer hastaların (%84,0) deri tümörü olan akrabası bulunmamaktadır (Tablo 20).

**Tablo 20: Tümör özgeçmiş ve soy geçmişi**

| Değişkenler (n:100)                                                          | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Tümör özgeçmişi (Daha önce deri tümörü nedeni ile tedavi alma sayısı)</b> |          |           |
| 0                                                                            | 73       | 73,0      |
| 1                                                                            | 20       | 20,0      |
| 2                                                                            | 3        | 3,0       |
| 3                                                                            | 1        | 1,0       |
| 5                                                                            | 1        | 1,0       |
| 7                                                                            | 1        | 1,0       |
| 9                                                                            | 1        | 1,0       |
| <b>Tümör soy geçmişi (Akrabalar arasında deri tümörü olan kişi sayısı)</b>   |          |           |
| 0                                                                            | 84       | 84,0      |
| 1                                                                            | 16       | 16,0      |

Tablo 21’de tümör ile ilgili özelliklerin cinsiyete göre analiz sonuçları sunulmuştur. Kadınların yaş ortalaması  $69,73 \pm 11,08$  yıl, erkeklerin yaş ortalaması  $69,51 \pm 14,68$  yıldır ve bu bulgular istatistiksel açıdan benzerdir ( $p > 0,05$ ). Kadınların %82,9’unda BHK, %17,1’inde YHK tanısı var iken erkeklerin %64,4’ünde BHK, %35,6’sında YHK vardır. Kadınlarda BHK görülme durumu erkeklere oranla bir miktar daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Erkeklerde YHK sıklığı da BHK’ya göre kadınlara göre daha fazladır ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Tümör lokalizasyonu cinsiyete göre analiz edildiğinde kadınlarda en sık görülen lokalizasyonlar burun, yanak, göz kapağı, periorbital saha, skalp; erkeklerde en sık görülen lokalizasyonlar burun, yanak, skalp, kulak olmuştur. Kulakta ve ekstremitelerde tümörü olan kadın hasta bulunmamaktadır. Tümör alt tipleri cinsiyete göre analiz edildiğinde ise kadınlarda en sık nodüler BHK, metatipik BHK, morfeiform (fibrozan) BHK; erkeklerde en sık nodüler BHK, iyi diferansiye YHK, morfeiform (fibrozan) BHK ve orta diferansiye YHK görülmektedir. Tümör lokalizasyonu ve tümör alt tipleri de cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 21: Cinsiyete göre tümör ile ilgili özellikler**

| Değişkenler                     | Kadın (n:41) | Erkek (n:59) | p     |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Yaş (yıl) <sup>a</sup>          | 69,73±11,08  | 69,51±14,68  | 0,935 |
| <b>Tümör tanısı<sup>b</sup></b> |              |              |       |
| BHK                             | 34 (82,9)    | 38 (64,4)    | 0,072 |
| YHK                             | 7 (17,1)     | 21 (35,6)    |       |

| Tümörün lokalizasyonu <sup>b</sup> |           |           |       |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Burun                              | 17 (41,5) | 21 (35,6) | 0,141 |
| Yanak                              | 8 (19,5)  | 8 (13,6)  |       |
| Kulak                              | 0 (0,0)   | 6 (10,2)  |       |
| Alın                               | 2 (4,9)   | 3 (5,1)   |       |
| Skalp                              | 4 (9,8)   | 7 (11,9)  |       |
| Dudak, perioral saha               | 1 (2,4)   | 0 (0,0)   |       |
| Göz kapağı, periorbital saha       | 7 (17,1)  | 4 (6,8)   |       |
| Boyun                              | 1 (2,4)   | 2 (3,4)   |       |
| Ekstremit                          | 0 (0,0)   | 5 (8,5)   |       |
| Gövde                              | 1 (2,4)   | 3 (5,1)   |       |
| Tümör alt tipi <sup>b</sup>        |           |           |       |
| Nodüler BHK                        | 18 (43,9) | 21 (35,6) | 0,363 |
| Yüzeyse                            | 2 (4,9)   | 2 (3,4)   |       |
| Morfeiform (fibrozan) BHK          | 5 (12,2)  | 9 (15,3)  |       |
| Miks BHK                           | 0 (0,0)   | 1 (1,7)   |       |
| Metatipik BHK                      | 9 (22,0)  | 5 (8,5)   |       |
| İyi diferansiye YHK                | 4 (9,8)   | 13 (22,0) |       |
| Orta diferansiye YHK               | 2 (4,9)   | 6 (10,2)  |       |
| Kötü diferansiye YHK               | 0 (0,0)   | 1 (1,7)   |       |
| Karsinoma in situ YHK              | 1 (2,4)   | 1 (1,7)   |       |

<sup>a</sup>, Independent samples t testi, ort±sd

<sup>b</sup>, Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

Tümör lokalizasyonu tümör tanısına göre analiz edildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). BHK'lerin görüldüğü lokalizasyonlar sıklık sırasına göre burun, yanak, skalp, göz kapağı, konjonktiva, kulak, alın, gövde, boyun ve dudak, perioral sahadır. Ekstremitelerde BHK hiç görülmemiştir. YHK'lerin görüldüğü lokalizasyonlar ise sıklık sırasına göre skalp, yanak, ekstremiteler, kulak, burun, göz kapağı, periorbital saha, alın, boyun olmuştur. Dudak, perioral saha ve gövdede YHK hiç görülmemiştir. Yapılan ileri analizler sonucunda bu farkın burun ve ekstremitelerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Burunda BHK görülme olasılığı YHK görülme olasılığından, ekstremitelerde ise YHK görülme olasılığı BHK görülme olasılığından anlamlı olarak daha fazladır ( $p<0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22: Tümör tanısına göre tümör lokalizasyonu**

| Tümör lokalizasyonu          | BHK (n:90) |      | YHK (n:28) |      | p            |
|------------------------------|------------|------|------------|------|--------------|
|                              | N          | %    | n          | %    |              |
| Burun                        | 35         | 38,9 | 4          | 14,3 | <b>0,002</b> |
| Yanak                        | 15         | 16,7 | 5          | 17,9 |              |
| Kulak                        | 5          | 5,6  | 4          | 14,3 |              |
| Alın                         | 5          | 5,6  | 1          | 3,6  |              |
| Skalp                        | 11         | 12,2 | 6          | 21,4 |              |
| Dudak, perioral saha         | 1          | 1,1  | 0          | 0,0  |              |
| Göz kapağı, periorbital saha | 10         | 11,1 | 2          | 7,1  |              |
| Boyun                        | 3          | 3,3  | 1          | 3,6  |              |
| Ekstremiteler                | 0          | 0,0  | 5          | 17,9 |              |
| Gövde                        | 5          | 5,6  | 0          | 0,0  |              |

Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, farkı yaratan burun ve ekstremiteler.

Tümör ile ilgili özellikler hastaların yaşadıkları yerlere göre de analiz edilmiş ve bulgular tablo 23’de gösterilmiştir. Antalya’da doğup yaşamış olan hastaların yaş ortalaması (72,92±13,23) diğer illerde doğan hastaların yaş ortalamasından (66,14±12,51) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Tümör tanısı, lokalizasyonu ve alt tipi dağılımı ise her iki grupta benzerdir (p>0,05). Doğum yeri Antalya olanların %66,7’sinde diğer iller olanların %77,6’sında BHK görülmektedir. Doğum yeri Antalya olan hastalarda en sık görülen üç lokalizasyon burun, skalp ve yanak, doğum yeri diğer iller olan hastalarda en sık görülen üç lokalizasyon burun, yanak ve göz kapağı, periorbital sahadır. Doğum yeri Antalya olan hastalarda en sık görülen üç alt tip nodüler BHK, iyi diferansiye YHK, metatipik BHK, doğum yeri diğer iller olan hastalarda en sık görülen üç alt tip de benzer olarak nodüler BHK, morfeiform (fibrozan) BHK ve metatipik BHK’dır (Tablo 23).

**Tablo 23: Hastaların yaşadıkları yerlere göre tümör ile ilgili özellikler**

| Değişkenler                     | Antalya (n:51) | Diğer (n:49) | p            |
|---------------------------------|----------------|--------------|--------------|
| Yaş (yıl) <sup>a</sup>          | 72,92±13,23    | 66,14±12,51  | <b>0,010</b> |
| <b>Tümör tanısı<sup>b</sup></b> |                |              |              |
| BHK                             | 34 (66,7)      | 38 (77,6)    | 0,269        |
| YHK                             | 17 (33,3)      | 11 (22,4)    |              |

| Tümörün lokalizasyonu <sup>b</sup> |           |           |       |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Burun                              | 20 (39,2) | 18 (36,7) | 0,622 |
| Yanak                              | 6 (11,8)  | 10 (20,4) |       |
| Kulak                              | 4 (7,8)   | 2 (4,1)   |       |
| Alın                               | 1 (2,0)   | 4 (8,2)   |       |
| Skalp                              | 7 (13,7)  | 4 (8,2)   |       |
| Dudak, perioral saha               | 1 (2,0)   | 0 (0,0)   |       |
| Göz kapağı, periorbital saha       | 5 (9,8)   | 6 (12,2)  |       |
| Boyun                              | 1 (2,0)   | 2 (4,1)   |       |
| Ekstremit                          | 4 (7,8)   | 1 (2,0)   |       |
| Gövde                              | 2 (3,9)   | 2 (4,1)   |       |
| Tümör alt tipi <sup>b</sup>        |           |           |       |
| Nodüler BHK                        | 20 (39,2) | 19 (38,8) | 0,399 |
| Yüzeysele BYK                      | 0 (0,0)   | 4 (8,2)   |       |
| Morfeiform (fibrozan) BHK          | 6 (11,8)  | 8 (16,3)  |       |
| Miks BHK                           | 1 (2,0)   | 0 (0,0)   |       |
| Metatipik BHK                      | 7 (13,7)  | 7 (14,3)  |       |
| İyi diferansiye YHK                | 11 (21,6) | 6 (12,2)  |       |
| Orta diferansiye YHK               | 5 (9,8)   | 3 (6,1)   |       |
| Kötü diferansiye YHK               | 0 (0,0)   | 1 (2,0)   |       |
| Karsinoma in situ YHK              | 1 (2,0)   | 1 (2,0)   |       |

<sup>a</sup>, Independent samples t testi, ort±sd

<sup>b</sup>, Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

Tümör ile ilgili özellikler hastalardaki risk faktörü varlığına göre de analiz edilmiş ve bulgular tablo 24'te gösterilmiştir. Yaş ortalaması risk faktörü olanlarda  $68,88 \pm 15,90$  yıl, olmayanlarda  $69,83 \pm 12,43$  yıldır. Risk faktörü olan hastaların %70,8'inde, olmayan hastaların %72,4'ünde BHK görülmektedir. Burun her iki grupta da en sık görülen lokalizasyon iken risk faktörü olanlarda skalp, olmayanlarda yanak ve göz kapağı, periorbital saha daha fazla tutulmuştur. Nodüler BHK her iki grupta da en sık görülen tümör alt tipidir. Risk faktörü olmayanlarda yüzeysel BHK, kötü diferansiye YHK ve karsinoma in situ YHK hiç görülmemiştir. Ancak tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24: Risk faktörü varlığına göre tümör ile ilgili özellikler**

| Değişkenler                        | Risk yok (n:24) | Risk var (n:76) | p     |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Yaş (yıl) <sup>a</sup>             | 68,88±15,90     | 69,83±12,43     | 0,760 |
| Tümör tanısı <sup>b</sup>          |                 |                 |       |
| BHK                                | 17 (70,8)       | 55 (72,4)       | 0,999 |
| YHK                                | 7 (29,2)        | 21 (27,6)       |       |
| Tümörün lokalizasyonu <sup>b</sup> |                 |                 |       |
| Burun                              | 9 (37,5)        | 29 (38,2)       | 0,588 |
| Yanak                              | 2 (8,3)         | 14 (18,4)       |       |
| Kulak                              | 2 (8,3)         | 4 (5,3)         |       |
| Alın                               | 1 (4,2)         | 4 (5,3)         |       |
| Skalp                              | 4 (16,7)        | 7 (9,2)         |       |
| Dudak, perioral saha               | 0 (0,0)         | 1 (1,3)         |       |
| Göz kapağı, periorbital saha       | 1 (4,2)         | 10 (13,2)       |       |
| Boyun                              | 1 (4,2)         | 2 (2,6)         |       |
| Ekstremiteler                      | 2 (8,3)         | 3 (3,9)         |       |
| Gövde                              | 2 (8,3)         | 2 (2,6)         |       |

| <b>Tümör alt tipi<sup>b</sup></b> |           |           |       |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Nodüler BHK                       | 10 (41,7) | 29 (38,2) | 0,750 |
| Yüzeyssel BYK                     | 0 (0,0)   | 4 (5,3)   |       |
| Morfeiform (fibrozan) BHK         | 3 (12,5)  | 11 (14,5) |       |
| Miks BHK                          | 1 (4,2)   | 0 (0,0)   |       |
| Metatipik BHK                     | 3 (12,5)  | 11 (14,5) |       |
| İyi diferansiye YHK               | 4 (16,7)  | 13 (17,1) |       |
| Orta diferansiye YHK              | 3 (12,5)  | 5 (6,6)   |       |
| Kötü diferansiye YHK              | 0 (0,0)   | 1 (1,3)   |       |
| Karsinoma in situ YHK             | 0 (0,0)   | 2 (2,6)   |       |

<sup>a</sup>, Independent samples t testi, ort±sd

<sup>b</sup>, Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

Tedavi tekniğine göre taban patoloji ölçüm analizinde yine bulgular ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur ancak veriler normal dağılıma uymadıkları için ortanca ve en küçük, en büyük değerleriyle yorumlamak daha uygun görülmüştür. Taban patoloji ölçümü tüm tedavi tekniklerinde ortalama 6 mm ile aynı bulunmuştur. Periferik yakın cerrahi sınırı olan bir tümör vardır ve bu tümör primer tedavi tekniği uygulanan grupta yer almaktadır. Greft yapılan tümörlerin %6,9'unda, primer tedavi uygulanan tümörlerin %19,4'ünde, flep yapılan tümörlerin ise %5,2'sinde periferik yetersiz cerrahi sınır görülmüştür. Taban yakın cerrahi sınırı olan 2 tümörün 1'i greft, diğeri flep tedavi grubunda yer almaktadır. Greft yapılan tümörlerin %10,3'ünde, flep yapılan tümörlerin %3,4'ünde taban yetersiz cerrahi sınır gözlenirken, primer tedavi uygulanan tümörlerin hiçbirinde taban yetersiz cerrahi sınır gözlenmemiştir (Tablo 25).

**Tablo 25: Tedavi tekniğine göre cerrahi sınır özellikleri**

| Değişkenler                                   | Greft (n:29) | Primer (n:31) | Flep (n:58) | p     |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------|-------------|-------|
| Taban patoloji (mm) <sup>a</sup>              | 6 (1-20)     | 6 (2-16)      | 6 (1-19)    | 0,410 |
|                                               | 6,76±4,16    | 6,35±2,70     | 7,07±3,35   |       |
| Periferik yakın cerrahi sınır <sup>b</sup>    |              |               |             |       |
| Yok                                           | 29 (100,0)   | 30 (96,8)     | 58 (100,0)  | 0,508 |
| Var                                           | 0 (0,0)      | 1 (3,2)       | 0 (0,0)     |       |
| Periferik yetersiz cerrahi sınır <sup>b</sup> |              |               |             |       |
| Yok                                           | 27 (93,1)    | 25 (80,6)     | 55 (94,8)   | 0,125 |
| Var                                           | 2 (6,9)      | 6 (19,4)      | 3 (5,2)     |       |
| Taban yakın cerrahi sınır <sup>b</sup>        |              |               |             |       |
| Yok                                           | 28 (96,6)    | 31 (100,0)    | 57 (98,3)   | 0,740 |
| Var                                           | 1 (3,4)      | 0 (0,0)       | 1 (1,7)     |       |
| Taban yetersiz cerrahi sınır <sup>b</sup>     |              |               |             |       |
| Yok                                           | 26 (89,7)    | 31 (100,0)    | 56 (96,6)   | 0,110 |
| Var                                           | 3 (10,3)     | 0 (0,0)       | 2 (3,4)     |       |

<sup>a</sup>, Kruskal Wallis testi, ort±sd/ortn (min-maks)

<sup>b</sup>, Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

Taban patoloji ölçümü BHK'lerde ortalama 6 mm, YHK'lerde ortalama 7,5 mm'dir ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Grafik 4). Tam eksizyon, BHK için 1 mm'den fazla ve YHK için 5 mm veya daha fazla tüm sınırlarda histopatolojik klirens olarak tanımlandı. Bunu sağlayamayan durumlar yetersiz eksizyon olarak değerlendirildi. Yakın cerrahi sınırlar lateral veya derin eksizyon sınırlarından 1 mm'den daha az uzanan tümörler olarak tanımlandı. Periferik yakın cerrahi sınırı olan bir tümör BHK grubundadır. Periferik yetersiz cerrahi sınırı olan 11 tümörün ise yalnızca 1 tanesi BHK grubunda yer alırken büyük çoğunluğu

YHK grubunda yer almaktadır. YHK tümörlerinde periferik yetersiz cerrahi sınır görülme oranı BHK'lere göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Grafik 5). Taban yakın cerrahi sınırı olan 2 tümörün 1'i BHK, diğeri ise YHK grubunda yer almaktadır. Taban yetersiz cerrahi sınır görülme oranı da periferik yetersiz cerrahi sınır görülme oranı gibi YHK'lerde anlamlı olarak daha yüksektir. BHK'lerin yalnızca %1,1'inde taban yetersiz cerrahi sınır görülürken bu oran YHK'lerde %14,3'e yükselmektedir (Grafik 6) (Tablo 26).

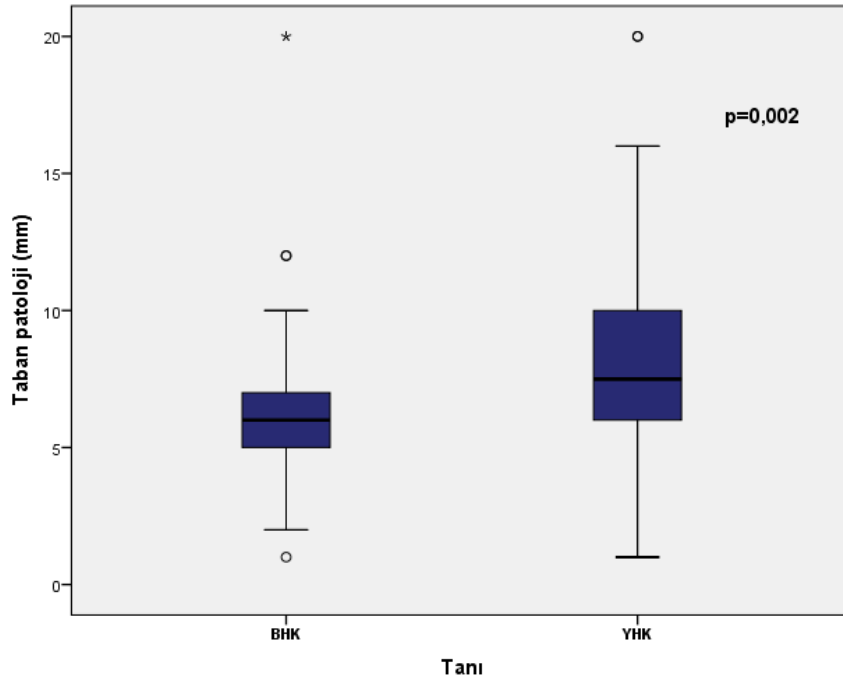
**Tablo 26: Tümör tanısına göre cerrahi sınır özellikleri**

| Değişkenler                                   | BHK (n:90) | YHK (n:28) | p      |
|-----------------------------------------------|------------|------------|--------|
| Taban patoloji (mm) <sup>a</sup>              | 6 (1-20)   | 7,5 (1-20) | 0,002  |
|                                               | 6,18±2,58  | 8,82±4,76  |        |
| Periferik yakın cerrahi sınır <sup>b</sup>    |            |            |        |
| Yok                                           | 89 (98,9)  | 28 (100,0) | 0,999  |
| Var                                           | 1 (1,1)    | 0 (0,0)    |        |
| Periferik yetersiz cerrahi sınır <sup>b</sup> |            |            |        |
| Yok                                           | 89 (98,9)  | 18 (64,3)  | <0,001 |
| Var                                           | 1 (1,1)    | 10 (35,7)  |        |
| Taban yakın cerrahi sınır <sup>b</sup>        |            |            |        |
| Yok                                           | 89 (98,9)  | 27 (96,4)  | 0,420  |
| Var                                           | 1 (1,1)    | 1 (3,6)    |        |
| Taban yetersiz cerrahi sınır <sup>b</sup>     |            |            |        |
| Yok                                           | 89 (98,9)  | 24 (85,7)  | 0,011  |
| Var                                           | 1 (1,1)    | 4 (14,3)   |        |

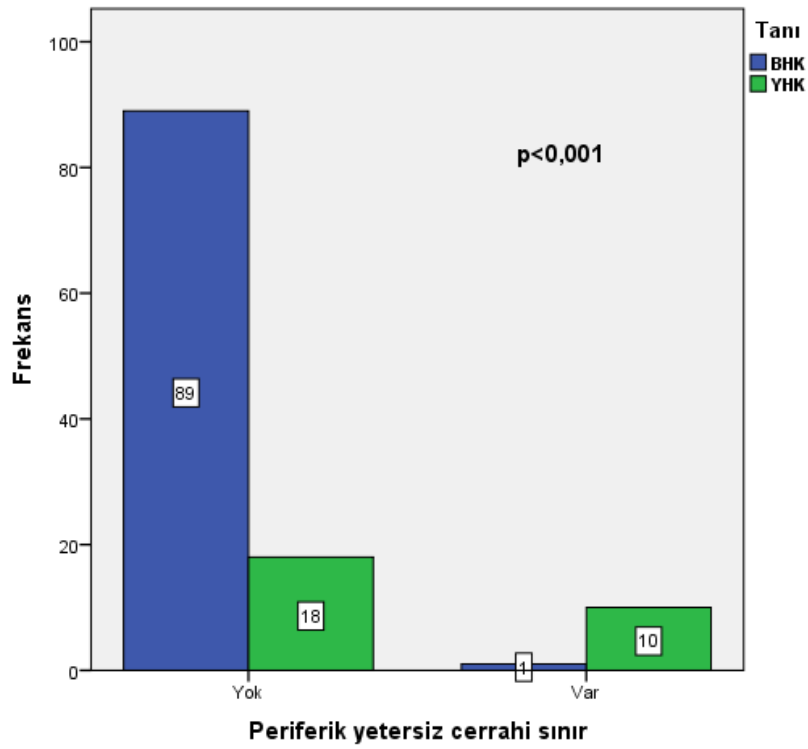
<sup>a</sup>, Mann Whitney U testi, ort±sd/ortn (min-maks)

<sup>b</sup>, Ki kare Fisher's exact test, sütun yüzdesi, n(%)

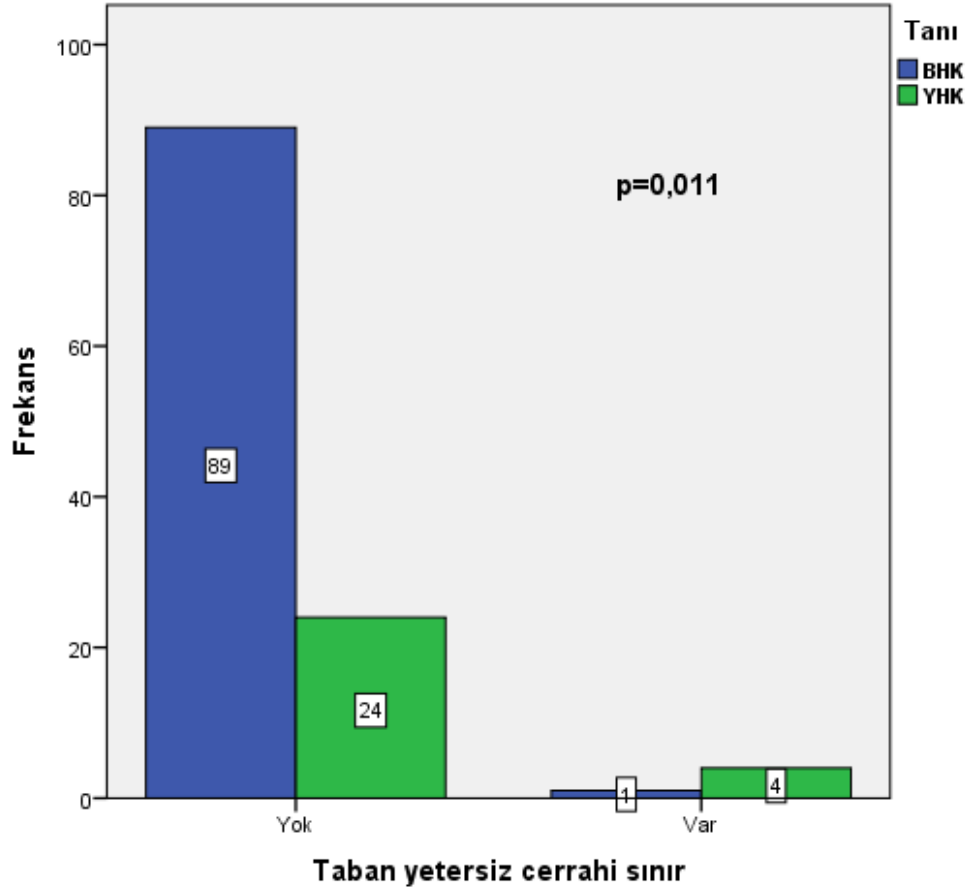
**Grafik 4: Tümör tanısına göre taban patoloji (mm)**



**Grafik 5: Tümör tanısına göre periferik yetersiz cerrahi sınır**



**Grafik 6: Tümör tanısına göre taban yetersiz cerrahi sınır**



Cerrahi sınır özelliklerinin tümör lokalizasyonuna göre analizi ayrıntılı olarak tablo 27’de gösterilmiştir. Periferik yakın cerrahi sınırı olan 1 tümör kulakta yer almaktadır. Taban yakın cerrahi sınırı olan 2 tümörden 1’i yanakta diğeri skalpta yer almaktadır. Periferik yetersiz cerrahi sınırı olan 5 tümör kulakta, 2 tümör burunda, 1 tümör yanakta, 1 tümör alında, 1 tümör göz kapağı, periorbital sahada, 1 tümör boyunda yer almaktadır. Yapılan ileri analizlerde periferik yetersiz cerrahi sınır görülme durumunun kulakta diğer bölgelere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Taban yetersiz cerrahi sınırı olan 5 tümörden ise 2’si skalpta, 1’i yanakta, 1’i kulakta, 1’i de ekstremitede yer almaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 27: Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi sınır özellikleri**

| <b>Tümör lokalizasyonu</b>   | <b>Periferik yakın cerrahi sınır (n:1)</b> | <b>Periferik yetersiz cerrahi sınır (n:11)</b> | <b>Taban yakın cerrahi sınır (n:2)</b> | <b>Taban yetersiz cerrahi sınır (n:5)</b> |
|------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Burun                        | 0                                          | 2                                              | 0                                      | 0                                         |
| Yanak                        | 0                                          | 1                                              | 1                                      | 1                                         |
| Kulak                        | 1                                          | 5                                              | 0                                      | 1                                         |
| Alın                         | 0                                          | 1                                              | 0                                      | 0                                         |
| Skalp                        | 0                                          | 0                                              | 1                                      | 2                                         |
| Dudak, perioral saha         | 0                                          | 0                                              | 0                                      | 0                                         |
| Göz kapağı, periorbital saha | 0                                          | 1                                              | 0                                      | 0                                         |
| Boyun                        | 0                                          | 1                                              | 0                                      | 0                                         |
| Ekstremit                    | 0                                          | 0                                              | 0                                      | 1                                         |
| Gövde                        | 0                                          | 0                                              | 0                                      | 0                                         |
| p değeri                     | 0,254                                      | <b>0,006</b>                                   | 0,565                                  | 0,176                                     |

Ki kare Fisher's exact test, farkı yaratan "kulak"

## TARTIŞMA

Bu araştırmada, en yaygın iki malign cilt kanserinde muzdarip hasta gruplarında mevcut klinik ve patolojik bulguları değerlendirdik. Keratinosit kanserleri olarak da bilinen NMDK dünya çapında en yaygın malignitelerdir (2,6). NMDK, her yıl dünya çapında teşhis edilen tüm malignitelerin yaklaşık 1/3'ünü temsil eden en yaygın cilt kanseri türüdür (238,239).

Epidemiyolojik çalışmalarda, fazla güneş gören alanlarda yaşayan veya çalışan bireylerde deri kanserine yatkınlık olduğu gösterilmiştir. UV maruziyeti hem BHK hem de YHK için bilinen en önemli risk faktörüdür (240-243). Ekvatora yaklaştıkça güneş ışınlarına maruziyet artar. Antalya Türkiye’de düşük enlemde bulunmaktadır bu nedenle ekvatora daha yakındır. Çalışmamızda; Antalya’da doğup yaşamını Antalya’da sürdüren 51 kişi, başka şehirde doğup yaşamını Antalya’da sürdüren 38 kişi ve Antalya dışında doğmuş olup yaşamını Antalya dışında devam ettirmekte olan 11 kişi vardır. Antalya’da doğup büyüyen ve yaşamını Antalya’da sürdüren 51 kişilik grupta diğer gruplara kıyasla YHK’nın BHK’ya oranı daha fazla bulunmuştur. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, ekvatora enlem olarak yaklaştıkça BHK’nın YHK’ya göre görülme oranının ve ortalama görülme yaşının düştüğünü göstermişlerdir. Ek olarak erkeklerde YHK görülme oranının güney enlemlerde arttığını göstermişlerdir. (244). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nün 47,50 ve 30.00 enlemlerinde 8 farklı bölgede yapmış olduğu bir çalışmada, güney enlemlerde kuzey enlemlere kıyasla YHK insidansının 5 kat ve BHK insidansının 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (245).

Çalışmamızda hasta grubumuzun kapsamında 59 erkek hasta ve 41 kadın hasta yer almaktadır. Erkeklerde daha yüksek NMDK prevalansı, açık havada çalışma sırasında kısmen korunmasız olarak daha fazla güneşe maruz kalma ile açıklanmaktadır. Vana arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüz cilt kanseri insidansının, güneş ışığına daha fazla maruz kalmaları nedeniyle erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (246). Yapılan başka bir çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde NMDK’da, erkeklerin daha fazla sayıda tümörle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (247). Genel literatür bilgilerinden farklı olarak Kyung ve arkadaşların Kore’de gerçekleştirdiği çalışmada, erkeklerin kadınlara oranı 0.37:1 idi ve kadınlar

baskındı, kadınların ortalama yaşamlarındaki artış, yüz güzelliği konusundaki endişelerin artması ve güneş ışığında dışarıdaki aktivitelerin artması bu olayın nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir (248).

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak  $69,6 \pm 13,26$  olarak bulunmuştur (249,250). Kadınların yaş ortalaması  $69,73 \pm 11,08$  ve erkeklerin yaş ortalaması  $69,51 \pm 14,68$  olarak saptanmıştır. Hastalarımızın yaş grafiği incelendiğinde 80 yaş grubunda NMDK görülme sayısının pik yaptığı görülmüştür. Yakın tarihli bir çalışmada, BHK görülen hastaların yaş ortalaması 70,8 yıl olduğu ve BHK'dan en çok etkilenen yaş grubunun 71-80 yaşları arası olduğu gösterilmiştir (249). Güney Amerika'da NMDK tanılı 120 hastayı içeren başka bir çalışmada, hastaların ortalama yaşı 69,6 yıl, medyanı 71,5 yıl olan ve yaş dağılımının 31 ile 100 yıl arasında değiştiği görülmüştür (250).

Çalışma hastalarımızın lezyonların başlaması sonrası hastaneye tedavi amaçlı başvurma sürelerini ortalama 31,19 ay olarak saptadık. Hastaneye başvuru sürelerimizi Avrupa'da yapılan çalışmalardaki verilerle kıyasladığımızda, hastalarımızın hastaneye başvuru sürelerinin daha fazla olduğunu saptadık. Avrupa'da yapılan yakın zamanlı çalışmada BHK bulguları başlangıçtan tanıya kadar ortalama lezyon süresinin her iki cinsiyet için 18 ay olduğu gösterilmiştir (251).

Çalışma hastalarımızın meslek gruplarını, güneşe maruz kalma derecelerine göre sınıflandırdık. Meslekleri tek tek incelediğimizde hastalarımızın en büyük kısmını oluşturan meslek, 32 kişi ile çok sık güneşe maruz kalan çiftçilerdi. Çalışanların potansiyel olarak yüksek düzeyde güneş ışığına maruz kaldığı açık hava meslekler arasında tarım işçileri, çiftçiler, bahçıvanlar, inşaat işçileri, demiryolu yolu işçileri, balıkçılar, denizciler, cankurtaranlar, askeri personel, polis memurları ve posta taşıyıcıları sayılabilir (252). Hastalarımızı meslek gruplarına göre ayırdığımızda ofis çalışanları gibi UV maruziyeti az olan grupta da NMDK sıklığını fazla bulduk. Bu durum bu kişilerin meslek hayatında olmasa bile, gündelik yaşamında güneşe fazla maruz kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü çalışmadaki hastaların %59'u sıklıkla UV ışınlarına maruz kaldıklarını belirttiler. Kişilerin güneşe kalma süreleri veya güneşe maruz kalma kalıplarının gelişebilecek NMDK üzerine etkisi olabilir. Güneş ışığına maruz kalma kalıpları sürekli olabilir bu gruba açık havada çalışan veya yüksek yıllık UV indeksi olan bir coğrafi bölgede yaşayan kişiler olabilir veya aralıklı

UV maruziyeti olabilir. Örneğin iç mekanlarda çalışan ancak hafta sonları veya daha yüksek UV'ye sahip bölgelerde tatil yaparken güneş ışığına maruz kalanları bu grupta değerlendirmek mümkündür (253,254). Dünya genelinde UV maruziyetini araştıran çok çeşitli çalışma modeliteleri olmasına rağmen standart bir yöntem bulunmamaktadır. Bauer ve arkadaşları, dış mekan çalışanlarında UV ışığıyla indüklenen BHK'ya odaklanan çeşitli epidemiyolojik çalışmaları inceledi. Bu derlemede Avustralya ve Avrupa'da yürütülen yedi çalışma incelendiğinde, 0.74 ile 1.0 kat arasında değişen önemsiz BHK riskleri bulunmuştur (255-260). Avustralya, Avrupa ve Güney ve Kuzey Amerika'dan bir dizi çalışmanın incelendiği derlemede, sonuçların biraz artmış olduğu görülmüş ancak, önemli olmayan BHK risklerinin olduğu ve bu riskin 1,2 ila 1,7 kat arasında değiştiğini tespit etmişler (260-266). 2011 yılında yapılan 24 çalışmanın meta-analizinden elde edilen kanıtlar (5 kohort ve 19 vaka-kontrol çalışması) ile açık havada çalışma ile BHK gelişme riski arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterilmiş (254). Genel literatür bilgisinin tersine Avrupa'da yürütülen ve yakın zamanda yayınlanan çok uluslu bir çalışmada, işyerinin güneş ışığına maruz kalması ile BHK riski arasında negatif ilişki olduğunu bildirmiştir (267,268). Sonuç itibarıyla UV maruziyeti fazla meslekler ile BHK gelişimi inceleyen çalışmalar incelendiğinde BHK gelişiminin arttığını, önemli derece değişmediğini veya azaldığını belirten görüşler bulunmuştur. Meslek gruplarını YHK gelişimi açısından inceleyen 1985'ten 2010'a kadar yayınlanan beş çalışmada YHK'da 1,4 ila 1,7 kat arasında anlamlı olmayan risk artışı bulunmuştur (263,267,269-271). Bununla birlikte, 13 çalışmanın incelendiği başka bir çalışmada da Avrupa ve Güney ve Kuzey Amerika'dan mesleki güneş ışığına maruz kalan katılımcılarda YHK risklerinin 1,5 ila 17 kat arttığını bildirdi (260,261,272-280). Benzer şekilde, Schmitt ve arkadaşları, sistematik incelemelerine dahil edilen makalelerin %89'ununda (16 çalışma), mesleki solar UV maruziyeti olmayan bireylere kıyasla mesleki solar UV'ye maruz kalan bireylerde YHK riskinin arttığını gösterdiğini göstermişler (253). Güneş ışığına fazla maruz kalan mesleklerde BHK gelişimi için sonuçlar çok değişken iken; YHK gelişimi açısından risk daha net bir şekilde gösterilebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre, BHK riski artan mesleki maruziyetiyle artabilir, ancak özellikle mesleki olmayan veya aralıklı olarak güneşe maruz kalma ile BHK görülme sıklığı

artar, oysa YHK için UV maruziyeti ile nedensel bir ilişkinin "ikna edici" epidemiyolojik ve biyolojik kanıtı var olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızdaki hastalarda NMDK risk faktörleri incelendiğinde hastaların %59'unda UV maruziyeti, %26'sında Fitzpatrick deri tipi I ve II olduğu, %22'sinde çocuklukta güneş yanığı olduğu, %15'inde aile hikayesi olduğu görüldü. Çalışmada genetik risk faktörü olan hasta bulunmamaktaydı. Bu durum çalışma grubunun 100 kişiden oluşmasından kaynaklanıyor olabilir, çünkü cilt kanserine neden olan genetik hastalıkların insidansı daha az olabilir. 2019 yılında Emina ve arkadaşlarının 422 hastayı incelediği çalışmada, 303 hastanın (%71,8) pozitif bir güneşe maruz kalma öyküsü vardı. Bunlardan 195'i (%64,3) mesleki UV maruziyeti ve 108 hasta (%35,7) eğlence amaçlı etkinlikler nedeniyle UV maruziyeti vardı (251). Bizim çalışmamızdan farklı olarak yaptıkları çalışmadaki hastalarının hepsi Fitzpatrick tip 1-2 grubu içindeydi. Fitzpatrick skorlama ölçeği ile hesaplanan hastaların fitzpatrick fototip II (%71) ve fototip I (%29) ile tamamı risk grubu içindeydi. Olguların 41'inde (%9,71) ailede kanser öyküsü vardı. Yine bizim çalışmamızla benzer olarak hastaların hiçbirinde Albinism, Xeroderma pigmentosum ve Nevroid Bazal hücreli karsinom sendromu gibi BHK insidansı açısından daha yüksek risk sunan herhangi bir genetik sendrom bulunmamış (251).

NMDK gelişiminde literatür bilgilerine göre bir diğer risk faktörü çocuklukta fazla UV maruziyeti veya güneş yanıklarıdır (252). Güneş ışığına maruz kalma zamanlaması, bir kişinin güneş ışığına maruz kalmasının çoğunun çocukluk / ergenlik, yetişkinlik veya her ikisini de yaşadığı yaşam dönemini ifade eder. Yaşam boyu güneş ışığına maruz kalmanın yaklaşık %25'inin 18 yaşından önce meydana geldiği tahmin edilmektedir. Genç çocukluk ve ergenlik, bireylerin UV gibi toksik maruziyete daha fazla maruz kaldıkları bir dönem olarak kabul edilir (281). Yapılan çalışmalarla, BHK geliştirme riskini, aralıklı ve yoğun UV radyasyonuna maruz kalmanın yanı sıra çocukluk ve ergenlik döneminde eğlence amaçlı güneşe maruz kalma ile de arttığı gösterilmiştir (282). Yapılan başka bir çalışmada da çocukluk ve adolesan dönemde maruz kalınan güneş ışığının NMDK gelişme olasılığını belirgin artırdığı izlenmiştir (283,284). Önceki çalışmalardan elde edilen kanıtlar, aralıklı ve çocukluk döneminde güneş ışığına maruz kalmanın BHK patogenezi için önemli olabileceğini, buna karşılık sürekli ve ömür boyu kümülatif güneş ışığına maruz kalmanın YHK için önemli

olabileceğini göstermektedir (285-287). Batı Avustralya'da ikamet edenler arasında yapılan bir çalışmada, 10 ila 14 yaş arasındaki güneş yanığı BHK ile ilişkilendirilirken, 35 ila 39 yaş arasındaki güneş yanığı YHK ile ilişkilendirilmiştir (287). Yapılan başka bir çalışmada da 10 yıldan uzun süredir güneşte çalışmak ve erken yaşamda kümülatif güneş ışığına maruz kalmak hem BHK hem de YHK ile ilişkilendirilmiştir (288).

Risk faktörleri arasında bir diğer etken de tümör özgeçmiş ve soygeçmişidir (289). Çalışmaya katılan hastalarımızın 27'sinin daha önce NMDK nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiş olduğu gördük. Hastalarımızın 16'sında ise ailesinde NMDK mevcut olduğu tespit ettik. NMDK gelişiminin en yaygın prediktörü, YHK veya BHK öyküsüdür. Yeni cilt kanserleri, önceki cilt kanserleriyle aynı hücre tipinde olma eğiliminde olduğu çalışmalarla gösterildi (289). Bizim çalışmamızda oranlara göre daha az olsa da, 422 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, olguların 41'inde (%9,71) kişisel ve / veya ailede kanser öyküsü vardı (251). NMDK öyküsü olmayan hastalara kıyasla, BHK geçmişi olan hastaların ikinci bir BHK geliştirme olasılığının en az on kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (290). Daha önceki birkaç çalışmada, bir ailede cilt kanseri öyküsünün, 2.0 ila 17.0 arasında bir dizi risk tahmini ile BHK'nın bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (264,291). Kafkas nüfusu araştırmaları neticesinde, YHK gelişimi ile ailede cilt kanseri öyküsü arasında pozitif bir ilişki ortaya çıkmıştır (292,293). ABD'den yapılan bir vaka kontrol çalışması, ailede cilt kanseri geçmişi YHK geliştirmek için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (294). Bu nedenle, çalışmamızda ailede kanser öyküsü ile NMDK riski arasındaki ilişkiye dair bulgular dikkatle yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda hastalarımızın NMDK tanısına eşlik eden komorbid hastalıkları inceledik. Hastalarımızda en yüksek bulunan komorbid hastalık %33 ile hipertansiyon olduğu gördük. Literatürde az sayıda antihipertansif ilaçlarla NMDK gelişimi arasında ilişkiyi inceleyen çalışma mevcut. Yapılan çalışmalarla, antihipertansif ilaçlar, farklı mekanizmalar yoluyla cilt homeostazını etkileyebileceğini gösterilmiştir. Aslında, bazı ilaçların cildin kalsiyum veya sodyum kanalları ile etkileşime girerek epidermal farklılaşmayı etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca renin-anjiyotensin sistemindeki (RAS) mediyatörlerin, hücresel proliferasyon ve anjiyogenezin modülasyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, RAS'ın varlığı, cilt dahil birçok organ ve dokuda farklılaşmaya neden olduğu kabul edilmiştir. (295). Yapılan başka bir

çalışma ile anjiyotensin reseptör blokerleri kullananların, ACE inhibitörleri kullanıcılarına kıyasla daha yüksek bir BHK riskine sahip olduğu, anjiyotensin reseptör blokerlerinin anjiyogenezi uyarak ve kanser progresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Hollanda'da yapılan bir araştırma, uzun süreli loop diüretik kullanıcıları arasında, tiazidler ve potasyum tutucu ajanlarla artmış bir BHK riski bulmuştur (296). Bununla birlikte, farklı tipte antihipertansiflerin kullanımı ile cilt kanseri gelişme riski arasındaki yetersiz veriler henüz kesin sonuçlara varmaya izin vermemektedir.

Araştırmacılar yaşam tarzı faktörleri arasında yer alan alkol ve sigara tüketimi ile NMDK görülme sıklığı ile ilişki olabileceğini düşünmüşler. Bizim çalışma hastalarımızda, 12 alkol ve 39 sigara kullanım alışkanlığı mevcuttu. Yapılan çalışmalar neticesinde, alkol tüketimi ve NMDK riskiyle ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonuçları büyük ölçüde tutarsız olduğu bulunmuştur (297,298). Sigara içme alışkanlığı ile ilgili olarak, önceki çalışmalar sigara içmenin YHK riskini artırdığını ancak BHK riskini artırmadığını bulunmuştur (73,298,299)

Literatürde UV maruziyetinin fazla olduğu düşük enlem bölgelerine göç eden kişilerde NMDK görülmesi arasında ne kadar süre geçtiğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda Antalya'ya göç eden 38 kişinin tümör gelişimine kadar Antalya'da yaşama süreleri ortalama 23,53 yıl olarak hesaplanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda, BHK'lar tipik olarak UV hasarı ve klinik başlangıç zamanı arasında yaklaşık 15 ila 20 yıllık bir tanı gecikmesine sahip olduğu gösterilmiştir (300). Başka bir çalışma, UV maruziyeti ile NMDK oluşması için gerekli zamanın 20 ile 30 yıl arasında olduğu göstermiştir.(283).

Çalışmamızdaki 100 hastamızda cerrahi eksizyonu yaptığımız 118 NMDK tümörü incelendiğinde, sonuçlarımız %76,3'ü BHK ve %23,7'si YHK olarak bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızla benzerliklik gösteren birçok çalışmada, NMDK'ların yaklaşık olarak %80'i BHK ve %20'sini YHK olduğu gösterilmiştir. (12). 2017 yılında 153 hastayı içeren çalışmada, cilt kanserinin en sık görülen tipi 87 hasta (%56,8) ile BHK olduğu gösterilmiş ve YHK tanılı 57 vaka (%37,2), bowen hastalığı 9 vakada (%5,8) gözlemlenmiştir (248). Bartos ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında, 541 hasta BHK ve 162 hasta YHK tanısı almış ayrıca BHK'nın YHK'ya oranı 4,4:1 olarak bulunmuştur (249). Avrupa ülkelerinde başka bir raporda benzer değerler belgelenmiştir (301,302).

Çalışmamızda BHK ve YHK tanısı alan hastalarımızın tümör alt tiplerini inceledik ve sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdık. Hastalarımızın çoğunluğunu nodüler tip BHK alt tipinin oluşturduğunu gördük. Tümör alt tipleri incelendiğinde %40,7 nodüler BHK, %5,1 yüzeysel BHK, %13,6 morfeiform (fibrozan) BHK, %0,8 miks BHK, %16,1 metatipik BHK olduğunu gördük. Yüzeysel alt tipin literatüre göre az olduğunu gözlemledik. Hastalarımızı rutin olarak ön tanı için dermatoloji bölümüne konsulte etmemiz ve bir bölümüne dermatoloji bölümü tarafından kriyoterapi uygulanması nedeniyle çalışmaya alınmamış olmasından dolayı yüzeysel BHK'yi olması gerekenden az bulmuş olabiliriz. Literatürdeki çalışmalarda, BHK alt tipleri incelendiğinde %20-50'si nodüler BHK, %10-20'si yüzeysel tip BHK, %10-15'i mikronodüler tip BHK, %7-10'u infitran tip BHK, %1-2'si morfeaform tip BHK, %1-5'i de metatipik BHK olduğu belirtilmiştir (21,304). Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada, 422 hastayı içeren bir diğer çalışmada, nodüler patern 250 (%59,2) kişide, yüzeysel 68 (%16,1), pigmentli 64 (%15,2) ve morfeoform 40 (%9,5) kişide mevcut olduğu gösterilmiştir (251). Çalışmamızla benzer olmamakla birlikte yapılan başka bir çalışmada, Maria ve arkadaşlarının yaptığı 120 hastayı içeren çalışmada, histolojik alt tipler sırasıyla nodüler (tümörlerin %83,33'ü), sklerozan (%54,17), yüzeysel (%31,67) ve mikronodüler (%18,33) olarak saptanmıştır (250).

Çalışmamızdaki hastalarımızın cinsiyeti ile tümör tanısı arasında fark olup olmadığını inceledik ve sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar elde ettik. Hastalarımızda BHK tanılı 34 kadın ve 38 erkek bulunmaktadır. YHK tanılı 7 kadın 21 erkek hasta bulunmaktadır. Kadınların %82,9'unda BHK, %17,1'inde YHK tanısı almış iken, erkeklerin %64,4'ünde BHK, %35,6'sında YHK tanısı almıştır. Çalışmamızda YHK erkeklerde kadınlara kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak sonucumuz anlamlı çıkmamıştır. 2017 yılında yapılan 767 hastanın incelendiği çalışmada, BHK hastalarında erkekler %49,91 ve kadınlar %50,09 oran ile hemen hemen aynı sonuçlara sahipken, YHK erkeklerde %68,2, kadınlarda %31,8 tespit edilmiş ve erkeklerde YHK kadınlardan daha sık görüldüğü ve istatistiksel olarak sonuçların anlamlı olduğu gösterilmiştir (240). Yine sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik gösteren 541 NMDK hastasını değerlendiren çalışmada, 270 erkek hasta ve 271 kadın hasta dağılımı izlendi. Bu hastalarda 719 BHK ve 288 YHK tanısı alan lezyon saptandı. BHK'nın, YHK'ya oranının belirgin fazla olduğu görüldü

(249). 99 NMDK hastasından oluşan çalışma grubunda (44 kadın ve 55 erkek), BHK 77 hastada histolojik olarak doğrulanırken, 22 kişiye YHK tanısı konuldu ve bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak yine de BHK'da cinsiyet yaygınlığı ile ilgili sonuçlar çok daha tartışmalıdır. Bazı yazarlar, erkeklerin BHK gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olduğunu ortaya koymuştur (303-305). Diğer araştırmacılar ise BHK gelişimi açısından kadınların erkeklerden daha çok riske sahip olduğunu ve daha yüksek kadın prevalansı olduğunu saptadılar (306,307).

Her hastamızın ameliyat öncesinde tümör boyutlarını ve sağlam periferik cerrahi sınırlarını ölçerek not aldık. Eksize ettiğimiz tümörler patoloji bölümünde çalışmaya katılan tek bir belirli patolog tarafından incelendi, tümör boyutu ve saatin dört kadranında periferik cerrahi sınırları belirtildi. Ölçümlemizi patoloji sonuçları ile karşılatırdık. Hastalarımızda cerrahi öncesi ölçümlerle tümör ortalama boyutunu  $13,69 \pm 10,71$  mm olarak saptadık. Tümör boyutlarımız 2 mm ile 70 mm arasında değişmekteydi. Patoloji değerlendirmesi ile tümör boyutu ortalama  $9,84 \pm 7,85$  mm ölçülmüştür. Ameliyat öncesi ölçülen saatin dört kadranındaki periferik cerrahi sınırın da patoloji ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu gösterdik. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı düşük riskli ve yüksek riskli bazal ve yassı hücreli karsinomun ayrımı skalası ile tümörlerin boyutu baş boyun bölgesinde 10 mm eşit ve büyükse yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bizim hastalarımızın tümörlerinin %91,6'sı baş boyun bölgesinde, %8,4'ü gövde ve ekstremitelerde olduğu görüldü. Hastalarımız tümörlerinin çoğunluğunu yüksek riskli NMDK olarak belirledik. Benzer şekilde 153 hastanın incelendiği çalışmada, tümörlerin çoğunluğunun yüz bölgesinde yerleşim gösterdiği ve patoloji boyutu değerlendirildiğinde çoğunlukla 11–20 mm arasında en sık dağılımın olduğu görülmüştür (248). 120 BHK hastasının incelendiği başka bir çalışmada, ortalama tümör boyutu 1,1 cm ve medyan değeri 0,8 cm, tümörlerin en küçüğü 0,3 cm ve en büyüğü 5,2 cm olduğu görülmüştür (250). 1669 NMDK hastasının incelendiği bir diğer çalışmada, tümörlerin ana ekseninin ameliyat öncesi ölçümlerle ortalama boyutu 13.1 mm olarak saptanmıştır (308). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla uyumluluk göstermiştir.

Hastalarımızdaki tümör görülme yerlerini 10 anatomik lokalizasyon olarak belirledik. Sonuçlarımızı literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda, verilerimizin literatür verileri ile uyumlu olduğunu gördük. Tümörlerin yeri ile ilgili

olarak, şimdiye kadar yayınlanan çalışmaların çoğu, baş ve boyun bölgesinin en sık etkilenen vücut bölgesi olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarla bu oran, BHK'lar için %68,4-87 ve YHK'lar için %70,2-77,6 olduğu gösterilmiştir (303,309,310). 120 hastayı içeren başka bir çalışmada, 120 hastanın sadece 13'ünde (%10,8) boş boyun bölgesi dışında tümör saptandı (250). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatürle uyumluluk göstermiştir. Çalışmamızda tümör yerleşimi açısından lezyonların çoğu baş ve boyunda yer almaktaydı ve en sık etkilenen bölge yüzdü. Güneşten korunan diğer cilt bölgeleri çok daha az etkilendi. Hastalarımızın tümörlerinin %91,6'sı baş boyun bölgesinde yerleşim göstermekteydi. En çok tümör görülme yeri %33,1 ile burun olarak değerlendirdik. Bunu sırası ile yanak (%16,9), skalp (%14,4), göz kapağı, periorbital saha (%10,2), kulak (%7,6), alın (%5,1), ekstremiteler (%4,2) ve gövde (%4,2), boyun (%3,4) ve dudak- perioral saha (%0,8) takip etmektedir. Çalışmamızı literatürle karşılaştırdığımızda hastalarımızda dudak ve perioral sahada belirgin az sayıda tümör olduğu gördük. Bu durum ağız çevresinde özellikle alt dudakta bulunan tümörlerin YHK öntanısı ile değerlendirilmesi sonucu, hastaların kulak burun boğaz hastalıkları bölümüne konsulte etmemiz ve hastanemizde dudak ve ağız çevresindeki tümörlerin çoğunluğunun KBB bölümü tarafından opere edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Emina ve arkadaşlarının BHK hastalarında yaptığı çalışmada, %33,5 vakada lezyonlar burunda yerleşirken, %25,4 vakada yanaklarda, %12 alında yerleşim gösterdiği görülmüştür (251). 120 hastayı değerlendiren bir diğer çalışmada, lezyonların yerleşimine göre en yüksek tümör insidansı 34 hastada (%28,33) nazal bölgede olurken, bunu 22 hasta (%18,3) ile perioküler ve 13 hasta (%10,8) ile malar saha izledi (250). 153 NMDK hastasını içeren yakın tarihli çalışmada, burun en sık yerleşim tümör yerleşim yeri idi ve bu yerleşim 53 olguda (%34,6) gözlemlenmiş. Takiben yanak 49 olguda (%32) ve temporal bölge 19 olguda (%12,4), alt göz kapağı 12 olguda (%7,8), periaurikül 8 olguda (%5,2), dudak ve alın altıncı 5 olguda (%3,2), çene 2 olguda (%1,3) izlenmiştir. NMDK tanılı 265 hastayı içeren başka bir çalışmada, BHK lezyonları yerleşimi, burunda 44 vaka (%31,9), orbital alanda 31 vaka (%22,5) ve infraorbital alanda 14 vaka (%10,1) izlenmiş. Bu karşılık, YHK en sık bukkal üniteye 23 vaka (%21,1) gözlemlenmiş, ardından zigomatik sahada 20 vaka (%18,3) ve temporal sahada 15 vaka (%13,8) izlenmiştir (311).

Çalışmamızda tam cerrahi eksizyonu, BHK için 1 mm'den fazla ve YHK için 5 mm ve 5 mm'den fazla olacak şekilde tüm cerrahi sınırlarda histopatolojik netlik olarak tanımlandık. Bu sınırları sağlayamadığımız grubu yetersiz cerrahi eksizyon olarak sınıfladık. 118 tümörden 102 (%86,5) sinde tam eksizyon sağladık. 118 tümörden 16'sı yetersiz eksizyon olarak değerlendirdik. Bu hastalarımızın 14'ü YHK ve ikisi BHK olduğunu tespit ettik. Avrupa'da bizimle aynı cerrahi sınırların tam eksizyon kabul edildiği bir çalışma ile çalışmamız benzer sonuçlar göstermiştir. Dalal ve arkadaşlarının yaptığı 500 NMDK hastasını içeren retrospektif bir çalışmada tam eksizyon 446 (%89.2) olarak belirtilmiş (312). Çalışmamızda YHK veya BHK'da 1mm ve daha yakın sınırları, yakın cerrahi sınır olarak belirledik. Toplamda üç hastada yakın cerrahi sınır varlığı saptandı. Bu hastaların ikisi BHK ve biri YHK olduğunu gördük. Yakın cerrahi sınıra sahip üç hastamıza cerrahi sınır genişletme amacıyla reeksizyon yapıldı. Hastalarımızın hiçbirinde cerrahi sınır pozitifliği saptanmadı.

İlk hipotezimiz, burun ve göz kapakları gibi anatomik bölgelerin daha yüksek oranda yakın cerrahi sınır veya pozitif cerrahi sınıra sahip olacağı yönündeydi. Yakın tarihli çalışmalar bunu destekleyici nitelikte olup, burun (%28) bölgesinde pozitif cerrahi sınır en sık görülen saha olarak görülmüş ve onu periorbital saha (%18) izlemiştir (250). Diğer bir çalışma da kurduğumuz hipotezi destekleyecek şekilde, nazal bölgede %14 ila %40 arasında ve perioküler bölgede %11 ila %85 arasında değişen pozitif sınır oranlarından bahsediliyor ve bu sahaların en riskli saha olarak nitelendiriyorlar (313-317). Bunun nedeni, cerrahların kozmetik açıdan önemli ünitelerde daha büyük izlerden kaçınmak veya genellikle karmaşık rekonstrüksiyonlar gerektiren burun, perioral veya periorbital bölgelerde fonksiyonel hasar oluşturmaktan kaçınmak için dokuları kurtarma eğiliminde olmaları olabilir. Çalışmamızda ilk hipotezimizden ve literatür bilgilerinden farklı sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda hiçbir hastada patoloji sonrası cerrahi sınır pozitif gelmedi. Yakın cerrahi sınırı bir hastada kulakta bir hastada yanakta ve bir hastada alında gözlemledik. Yetersiz cerrahi sınır ise beş (%31,25) hasta ile kulakta en fazla izlenirken, iki (%12,5) hasta ile burun ve skalp ikinci sıklıkta izlenmiştir. Bunun nedeni kulak ve alın alanlarını flep yerine primer kapama ile rekonstrükte ettiğimizden kaynaklanıyor olabilir. Dalal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yakın veya yetersiz cerrahi sınır en yüksek oranda

saptanan burunda izlenmiş. Burunda YHK'da %15, BHK'da %10 yetersiz cerrahi eksizyon oranları izlenmiş ve %21'lik bir yakın cerrahi sınır izlenmiştir (312).

Tümör eksizyonu sonrasında defektleri primer kapama, greft ve flep olmak üzere üç farklı rekonstrüksiyon tekniğinden biriyle onardık. Çalışmamızdaki hastaların cerrahi eksizyon sonrası defektlerini 29'u greft, 31'i primer kapama ile ve 58'i flep ile rekonstrükte ettik. Graft yapılan tümörlerin %6,9'unda, primer tedavi uygulanan tümörlerin %19,4'ünde, flep yapılan tümörlerin ise %5,2'sinde periferik yetersiz cerrahi sınır olduğunu gördük. Primer kapama ile rekonstrükte edilen hastalarda diğerlerine kıyasla daha fazla yetersiz cerrahi periferik sınır gözlemlendiğini saptadık. Bu durum primer kapama için ameliyat öncesi çizimlerin daha dar periferik sınırları içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Hastalarımızın büyük çoğunluğuna flep yapmamıza rağmen, fleplerde en az oranda yetersiz cerrahi sınır görüldüğünü tespit ettik. Fleplerle yapılan rekonstrüksiyonda tam cerrahi eksizyon açısından başarımızın daha yüksek olduğunu saptadık. Dajal ve ark. 500 hastayı içeren çalışma lokal flep rekonstrükte edilen lezyonlarda %12 (n= 16) yetersiz eksizyon oranına, primer kapamada %10 (n= 24) ve deri grefti yapılanlarda %9 (n= 11) yetersiz cerrahi marjine sahipti ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamış (312). Bu çalışmada, yüzdeki bir defekte rekonstrüksiyon sırasında kullanılan yöntemler arasında en yüksek sıklıkta flep kullandık. Bir flebin temel doku greftine kıyasla avantajı, benzer renk, doku ve kalınlığa sahip donör bölgeyi kullanarak kozmetik bir etki sağlayabilmesidir ayrıca flebin, deri greftine kıyasla daha yüksek bir hayatta kalma oranına sahip olmasıdır (318). Bununla birlikte, flep ek bir kesi ve doku hareketi gerektirir ve eğer cilt insizyon hattı cilt gerilim hattının altında iyi gizlenmemişse, uygun olmayan bir skarın devam etmesi dezavantajı olacaktır (319). Biz yüzdeki defektlerde hem cerrahi periferik marjinlerdeki yeterlilik hem de kozmetik olarak en başarılı sonucu elde edilmemiz nedeniyle, rekonstrüksiyonda flepleri ilk seçenek olarak tercih ediyoruz. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 1669 hastayı içeren çalışmaya göre, rekonstrüktif prosedürlerin çoğunluğunun 1127 hasta ile primer kapama (%67,5), ardından 207 hasta ile greftler (%12,4), takiben 143 hastada ilerletme flepleri (%9), 140 hastada rotasyon flepleri (%8) ve 52 hastada transpozisyon flepleri (%3) yapıldığı görüldü. Fleplerin genel toplamı greftlerden fazlaydı (320).

## SONUÇ

Yaklaşık bir yıl süresince NMDK bulguları ile kliniğimize başvuran hastaların epidemiyolojik özelliklerini, risk faktörlerini, tedavi şekillerini ve tedavi sonrası patoloji sonuçlarını prospektif olarak inceledik.

Deri kanseri ile tedavi ettiğimiz hastalarda tanının geç konulduğunu belirledik. Hastaların ilk bulguların başlamasıyla birlikte kliniğimize başvuru süresinin batı ülkelerine kıyasla çok daha uzun olduğunu gördük. Erken teşhis edilen tümörlerin daha küçük boyutlarda olması, hem tümöre ait risk faktörünü azaltacak hem de daha efektif tedavi edilebilmesine yardımcı olacaktır.

Risk faktörü olarak UV maruziyetinin hastaların yarısından fazlasında bulunduğunu ve en önemli risk faktör etkeni olduğunu tespit ettik. NMDK'nın, vücudumuzda güneşe en çok maruz kalan yüz bölgesinde en sık oranda izlendiği görüldü. NMDK'nın yüz bölgesinde de literatürle uyumlu olarak burunda en sık yerleşimli olduğunu bulduk. Erkeklerde kadınlara kıyasla YHK'nın BHK'ya oranını daha fazla bulduk.

Meslek gruplarına baktığımızda NMDK gelişimde çiftçilerde riskin fazla olduğu gösterilmekle birlikte güneşe maruz kalınan meslek grubu ile diğer grubu kıyasladığımızda anlamlı bir farklılık bulamadık. Mevcut bu durumu mesleki olarak güneşe maruz kalmasa bile, kişilerin sosyal hayatta UV maruziyetine fazla kalmasından kaynaklandığı sonucuna vardık.

Derinin en sık tümörünün literatürle uyumlu olarak BHK olduğunu, ancak Antalya bölgesinde doğan ve yaşamını sürdürenleri, Antalya'ya göç edenlere kıyaslandığında, Antalya'da doğan ve yaşamını sürdüren grupta YHK/BHK oranı daha fazla olduğunu gösterdik. Bu sonuçlarımız literatürde, düşük enlemlerde benzer sonuçlar elde edilen çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Rekonstrüksiyon yöntemi seçiminin defekt boyutu, derinliğine ve bulunduğu lokalizasyona göre değişkenlik gösterdiğini gördük. Hastaların yaşı, komorbid hastalıkları ve estetik kaygıları göz önüne alınarak lokal fleplerin ön planda tedavi seçeneği olarak tercih etmekteyiz.

Çalışmamızda flep ile rekonstrükte edilen hastalarda greft ve primer kapamaya kıyasla daha az sıklıkla yetersiz ve yakın periferik cerrahi sınır tespit ettik fakat seçilen rekonstrüksiyon tekniği ile tümörün taban cerrahiye yakınlığı arasında anlamlı bir fark saptanmadık.

Cerrahi eksizyon veya biyopsi sonrası ile patoloji değerlendirmesinin detaylı yapılması, patoloji uzmanı ile koopere çalışılması gerektiğine inanmaktayız. Patoloji koopere çalışmamız neticesinde ameliyat öncesi belirlediğimiz periferik cerrahi sınırlar ile patoloji sonuçlarımız arasında anlamlı benzerlikler bulduk. NMDK’da perinöral ve lenfovasküler invazyon hakkında her ne kadar bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki elde edemesek de son kılavuzlarda önemini belirten birçok çalışma olduğunu bilmekteyiz. Ayrıca patoloji raporundaki tümörün dokuda vertikal derinliğinin mutlaka belirtilmesi gerektiğine inanmaktayız.

Dünya genelinde insidansı artış gözlenmekte olan deri kanserleri açısından insanları belirtiler ve riskler hakkında bilgilendirmeliyiz. Hastanelerimize başvuran ve deri kanseri nedeniyle tedavi ettiğimiz hastaların kayıtlarını düzenli olarak tutmalı ve takiplerini düzenli olarak yapmalıyız. Halk sağlığı problemi haline gelen melanom dışı deri kanserlerini tedavi edici yöntemlere ek olarak önlemeye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerine önem vermemiz gerektiğine inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Lomas, A.; Leonardi-Bee, J.; Bath-Hextall, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2012, 166, 1069–1080. [CrossRef] [PubMed]
2. Rogers, H.W.; Weinstock, M.A.; Harris, A.R.; Hinckley, M.R.; Feldman, S.R.; Fleischer, A.B.; Coldiron, B.M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch. Dermatol.* 2010, 146, 283–287. [CrossRef] [PubMed]
3. Urbach, F.; Forbes, P.D.; Davies, R.E.; Berger, D. Cutaneous photobiology: Past, present and future. *J. Investig. Dermatol.* 1976, 67, 209–224. [CrossRef] [PubMed]
4. Fears, T.; Scotto, J.; Schneiderman, M. The Authors Reply. *Am. J. Epidemiol.* 1978, 107, 260–262. [CrossRef]
5. Schell, A.; Russell, M.; Park, S. Suggested Excisional Margins for Cutaneous Malignant Lesions Based on Mohs Micrographic Surgery. *JAMA Facial Plast. Surg.* 2013, 15, 337. [CrossRef] [PubMed]
6. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer.org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Accessed June 1, 2017.
7. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5:3–10.
8. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: Who, why and what can we do about it. *J Dermatol.* 1995;22:853–857.
9. Hacker SM, Flowers FP. Squamous cell carcinoma of the skin: Will heightened awareness of risk factors slow its increase *Postgrad Med.* 1993;93:115–121, 125.
10. Robinson JK. Follow-up and prevention (basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Mass.: Blackwell Science; 1998:695–698.
11. Shin DM, Maloney ME, Lippman SM. Follow-up and prevention. In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Mass.: Blackwell Science; 1998:565–561.
12. Leiter, U.; Eigentler, T.; Garbe, C. Epidemiology of skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014, 810, 120–140. [PubMed]

13. Apalla, Z.; Lallas, A.; Sotiriou, E.; Lazaridou, E.; Ioannides, D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol. Pract. Concept.* 2017, 7, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
14. Katalinic, A.; Kunze, U.; Schafer, T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: Incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br. J. Dermatol.* 2003, 149, 1200–1206. [CrossRef] [PubMed]
15. Losquadro, W. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2017, 25, 283–289. [CrossRef] [PubMed]
16. Eide, M.J.; Weinstock, M.A. Epidemiology of skin cancer. In *Cancer of the Skin*, 2nd ed.; Rigel, D.S., Robinson, J.K., Ross, M., Friedman, R.J., Cockerell, C.J., Lim, H.W., Stockfleth, E., Kirkwood, J.M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2011; pp. 44–55
17. Wollina, U. Carcinosarcoma of skin (sarcomatoid carcinoma)—A rare non-melanoma skin cancer (Case Review). *Georgian Med. News* 2017, 263, 7.
18. Barton, V.; Armeson, K.; Hampras, S.; Ferris, L.K.; Visvanathan, K.; Rollison, D.; Alberg, A.J. Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: A systematic review. *Arch. Dermatol. Res.* 2017, 309, 243–251. [CrossRef] [PubMed]
19. Lewis, K.; Weinstock, M. Nonmelanoma Skin Cancer Mortality (1988–2000). *Arch. Dermatol.* 2004, 140, 837–842. [CrossRef] [PubMed]
20. Guy, G.; Machlin, S.; Ekwueme, D.; Yabroff, K. Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am. J. Prev. Med.* 2015, 48, 183–187. [CrossRef] [PubMed]
21. Apalla, Z.; Nashan, D.; Weller, R.B.; Castellsagué, X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol. Ther.* 2017, 7, 5–19. [CrossRef] [PubMed].
22. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of AmericanJoint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA dermatology.* 2014;150(1):19-24.
23. Calzavara-Pinton, P.; Ortel, B.; Venturini, M. Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2015, 150, 369–378. [PubMed]
24. Gloster, H.M., Jr.; Brodland, D.G. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol. Surg.* 1996, 22, 217–226. [CrossRef] [PubMed]

25. Paulitschke, V.; Gerner, C.; Hofstätter, E.; Mohr, T.; Mayer, R.L.; Pehamberger, H.; Kunstfeld, R. Proteome profiling of keratinocytes transforming to malignancy. *Electrophoresis* 2015, 36, 564–576. [CrossRef] [PubMed]
26. Ouhtit, A.; Konrad Muller, H.; Gorny, A.; Ananthaswamy, H.N. UVB-induced experimental carcinogenesis: Dysregulation of apoptosis and p53 signalling pathway. *Redox Rep.* 2000, 5, 128–129. [CrossRef] [PubMed]
27. López-Camarillo, C.; Ocampo, E.A.; Casamichana, M.L.; Pérez-Plasencia, C.; Álvarez-Sánchez, E.; Marchat, L.A. Protein kinases and transcription factors activation in response to UV-radiation of skin: Implications for carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 142–172. [CrossRef] [PubMed]
28. Rittié, L.; Fisher, G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res. Rev.* 2002, 1, 705–720. [CrossRef]
29. Karagas, M.R.; McDonald, J.A.; Greenberg, E.R.; Stukel, T.A.; Weiss, J.E.; Baron, J.A.; Stevens, M.M. 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, 1848–1853. [CrossRef] [PubMed]
30. Lichter, M.D.; Karagas, M.R.; Mott, L.A.; Spencer, S.K.; Stukel, T.A.; Greenberg, E.R. 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, 1007–1011. [CrossRef] [PubMed]
31. Ron, E.; Modan, B.; Preston, D.; Alfandary, E.; Stovall, M.; Boice, J.D., Jr. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 1991, 125, 318–325. [CrossRef] [PubMed]
32. Gallagher, R.P.; Bajdik, C.D.; Fincham, S.; Hill, G.B.; Keefe, A.R.; Coldman, A.; McLean, D.I. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1996, 5, 419–424.
33. Azzam, E.I.; Jay-Gerin, J.P.; Pain, D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012, 327, 48–60. [CrossRef] [PubMed]
34. Burma, S.; Chen, B.P.; Murphy, M.; Kurimasa, A.; Chen, D.J. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 42462–42467. [CrossRef] [PubMed]
35. Gudkov, A.V.; Komarova, E.A. The role of p53 in determining sensitivity to radiotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 117–129. [CrossRef] [PubMed]

36. Asgari, M.M.; Kiviat, N.B.; Critchlow, C.W.; Stern, J.E.; Argenyi, Z.B.; Raugi, G.J.; Berg, D.; Odland, P.B.; Hawes, S.E.; de Villiers, E. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J. Investig. Dermatol.* 2008, 128, 1409–1417. [CrossRef] [PubMed]
37. Asgari, M.M.; Wang, W.; Ioannidis, N.M.; Itnyre, J.; Hoffmann, T.; Jorgenson, E.; Whittemore, A.S. Identification of susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Investig. Dermatol.* 2016, 136, 930–937. [CrossRef] [PubMed]
38. Harwood, C.A.; Suretheran, T.; McGregor, J.M.; Spink, P.J.; Leigh, I.M.; Breuer, J.; Proby, C.M. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J. Med. Virol.* 2000, 61, 289–297. [CrossRef]
39. Bouwes Bavinck, J.N.; Plasmeijer, E.I.; Feltkamp, M.C.  $\beta$ -papillomavirus infection and skin cancer. *J. Investig. Dermatol.* 2008, 128, 1355–1358. [CrossRef] [PubMed]
40. Aldabagh, B.; Angeles, J.G.; Cardones, A.R.; Arron, S.T. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus: Is there an association? *Dermatol. Surg.* 2014, 39, 1–23. [CrossRef] [PubMed]
41. Wang, J.; Aldabagh, B.; Yu, J.; Arron, S.T. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014, 70, 621–629. [CrossRef] [PubMed]
42. Prigge, E.S.; von Knebel Doeberitz, M.; Reuschenbach, M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat. Res.* 2017, 772, 51–66. [CrossRef] [PubMed]
43. Hampras, S.S.; Reed, R.A.; Bezalel, S.; Cameron, M.; Cherpelis, B.; Fenske, N.; Sondak, V.K.; Messina, J.; Tommasino, M.; Gheit, T.; et al. Cutaneous Human Papillomavirus Infection and Development of Subsequent Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *J. Skin Cancer* 2016. [CrossRef] [PubMed]
44. Hunt, K.M.; Srivastava, R.K.; Elmetts, C.A.; Athar, M. The mechanistic basis of arsenicosis: Pathogenesis of skin cancer. *Cancer Lett.* 2014, 354, 211–219. [CrossRef] [PubMed]
45. Moloney, F.J.; Comber, H.; O’Lorcain, P.; O’Kelly, P.; Conlon, P.J.; Murphy, G.M. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.* 2006, 154, 498–504. [CrossRef] [PubMed]
46. Ullrich, S.E. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat. Res.* 2005, 571, 185–205. [CrossRef] [PubMed]

47. Chen, A.C.; Halliday, G.M.; Damian, D.L. Non-Melanoma Skin Cancer: Carcinogenesis and Chemoprevention. *Pathology* 2013, 45, 331–341. [CrossRef] [PubMed]
48. Schwarz, A.; Noordegraaf, M.; Maeda, A.; Torii, K.; Clausen, B.E.; Schwarz, T. Langerhans cells are required for UVR-induced immunosuppression. *J. Investig. Dermatol.* 2010, 130, 1419–1427. [CrossRef] [PubMed]
49. Glogau, R.G. The risk of progression to invasive disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, 42, 23–24. [CrossRef] [PubMed]
50. Ratushny, V.; Gober, M.D.; Hick, R.; Ridky, T.W.; Seykora, J.T. From keratinocyte to cancer: The pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 464–472. [CrossRef] [PubMed]
51. Wong, C.S.; Strange, R.C.; Lear, J.T. Basal cell carcinoma. *Br. Med. J.* 2003, 327, 794–798. [CrossRef] [PubMed]
52. Barnhill, R.; Crowson, N.A.; Magro, M.C.; Piepkor, M.W. *Dermatopathology*, 3rd ed.; McGraw-Hill Education/Medical: New York, NY, USA, 2010.
53. Kempf, W.; Hantschke, M.; Kutzner, H.; Burgdorf, W. *Dermatopathology; Steinkopff Darmstadt: Darmstadt, Germany*, 2008.
54. Yada, K.; Kashima, K.; Daa, T.; Kitano, S.; Fujiwara, S.; Yokoyama, S. Expression of CD10 in basal cell carcinomas. *Am. J. Dermatopathol.* 2004, 26, 463–471. [CrossRef] [PubMed]
55. Mavrikakis, I.; Malhotra, R.; Selva, D.; Huilgol, S.C.; Barlow, R. Linear basal cell carcinoma: A distinct clinical entity. *J. Plast. Reconst. Aesthet. Surg.* 2006, 59, 419–423. [CrossRef]
56. Niazi, Z.B.; Lamberty, B.G. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br. J. Plast. Surg.* 1993, 46, 156–157. [CrossRef]
57. Miller, S.J. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, 24, 1–13. [CrossRef]
58. Bleehen, S.S. Pigmented basal cell epithelioma. *Br. J. Dermatol.* 1975, 93, 361–370. [CrossRef] [PubMed]
59. Barr, R.J.; Graham, J.H. Granular cell basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 1979, 115, 1064–1067. [CrossRef] [PubMed]
60. Elston, D.M.; Bergfeld, W.F.; Petroff, N. Basal cell carcinoma with monster cells. *J. Cutan. Pathol.* 1993, 20, 70–73. [CrossRef] [PubMed]

61. Garcia, J.A.; Cohen, P.R.; Herzberg, A.J.; Wallis, M.E.; Rapini, R.P. Pleomorphic basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 32, 740–746. [CrossRef]
62. Mercu, T.R.; Dast, S.; Ciurea, M.E.; Mărgăritescu, C.; Popescu, F.D.; Manolea, H.O.; Scrieciu, M.; Ghelase, S.M. Histopathological aspects of some rare forms of facial basal cell carcinoma. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2017, 58, 425–432.
63. Siegle, R.J.; MacMillan, J.; Pollack, S.V. Infiltrative basal cell carcinoma: A nonsclerosing subtype. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1986, 12, 830–836. [CrossRef] [PubMed]
64. Sexton, M.; Jones, D.B.; Maloney, M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990, 23, 1118–1126. [CrossRef]
65. Teo, W.L.; Wong, C.H.; Song, C. Morpheaform facial basal cell carcinoma—A 16-year experience in an Asian center. *Int. J. Dermatol.* 2012, 51, 1396–1398. [CrossRef] [PubMed]
66. De Faria, J.L. Basal cell carcinoma of the skin with areas of squamous cell carcinoma: A basosquamous cell carcinoma? *J. Clin. Pathol.* 1985, 38, 1273–1277. [CrossRef] [PubMed]
67. Malhotra, P.; Singh, A.; Ramesh, V. Basal cell carcinoma in the North Indian population: Clinicopathologic review and immunohistochemical analysis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011, 77, 328–330. [PubMed]
68. Goldberg, L.H. Basal cell carcinoma. *Lancet* 1996, 9002, 663–667. [CrossRef]
69. Artis, A.H.; Van Marion, A.M.; Lohman, B.G.; Thissen, M.R.; Steijlen, P.M.; Nelemans, P.J.; Kelleners-Smeets, N.W. Differentiation between basal cell carcinoma and tricoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: An overview. *Eur. J. Dermatol.* 2011, 21, 870–873.
70. Ansai, S.; Takayama, R.; Kimura, T.; Kawana, S. Ber-EP4 is a useful marker for follicular germinative cell differentiation of cutaneous epithelial neoplasms. *J. Dermatol.* 2012, 39, 688–692. [CrossRef] [PubMed]
71. Heidarpour, M.; Rajabi, P.; Sajadi, F. CD10 expression help to differentiate basal cell carcinoma from tricoepithelioma. *J. Res. Med. Sci.* 2011, 16, 938–944. [PubMed]
72. Parekh, V.; Seykora, J.T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Lab. Med.* 2017, 37, 503–525. [CrossRef] [PubMed]
73. De Hertog, S.A.; Wensveen, C.A.; Bastiaens, M.T.; Kielich, C.J.; Berkhout, M.J.; Westendorp, R.G.; Vermeer, B.J.; Bouwes Bavinck, J.N.; Leiden Skin Cancer Study.

Relation between smoking and skin cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 231–238. [CrossRef] [PubMed]

74. Hakim, I.A.; Harris, R.B.; Ritenbaugh, C. Fat intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Nutr. Cancer* 2000, 36, 155–162. [CrossRef] [PubMed]

75. Roest, M.A.; Keane, F.M.; Agnew, K.; Hawk, J.L.; Griffiths, W.A. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J. R. Soc. Med.* 2001, 94, 636–637. [CrossRef] [PubMed]

76. Ibiebele, T.I.; van der Pols, J.C.; Hughes, M.C.; Marks, G.C.; Green, A.C. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: A prospective study in Australian adults. *Int. J. Cancer* 2007, 125, 1401–1408.

77. Hama, N.; Ohtsuka, T.; Yamazaki, S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J. Dermatol.* 2006, 33, 331–337. [CrossRef] [PubMed]

78. Kwa, R.E.; Campana, K.; Moy, R.L. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992, 26, 1–16. [CrossRef]

79. Smith, K.J.; Skelton, H.G., III; Morgan, A.M.; Barrett, T.L.; Lupton, G.P. Spindle cell neoplasms coexpressing cytokeratin and vimentin (metaplastic squamous cell carcinoma). *J. Cutan. Pathol.* 1992, 19, 286–293. [CrossRef] [PubMed]

80. Johnson, W.C.; Helwig, E.B. Adenoid squamous cell carcinoma (adenocanthoma): A clinicopathologic study of 155 patients. *Cancer* 1966, 19, 1639–1650. [CrossRef]

81. Caya, J.G.; Hidayat, A.A.; Weiner, M.J. A clinicopathologic study of 21 cases of adenoid squamous cell carcinoma of the eyelid and periorbital region. *Am. J. Ophthalmol.* 1985, 99, 291–297. [CrossRef]

82. Pyne, J.H.; Myint, E.; Barr, E.M. Acantholytic invasive squamous cell carcinoma: Tumor diameter, invasion depth, grade of differentiation, surgical margins, perineural invasion, recurrence and death rate. *J. Cutan. Pathol.* 2017, 44, 320–327. [CrossRef] [PubMed]

83. Martin, R.W., III; Farmer, E.R.; Rady, P.L.; Tyring, S.K. Cutaneous papillary squamous cell carcinoma in an immunosuppressed host. *J. Cutan. Pathol.* 1994, 21, 476–477. [CrossRef] [PubMed]

84. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: Analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:985–989.

85. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:894–898.
86. Mosterd K, Thissen MR, van Marion AM, et al. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:323–327.
87. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year followup. *Eur J Cancer* 2014;50:3011–3020.
88. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:106–111.
89. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: A comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:69–71.
90. Malvehy, J.; Pellacani, G. Dermoscopy, Confocal Microscopy and other Non-invasive Tools for the Diagnosis of Non-Melanoma Skin Cancers and Other Skin Conditions. *Acta Derm. Venereol.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
91. Werner, R.N.; Stockfleth, E.; Connolly, S.M.; Correia, O.; Erdmann, R.; Foley, P.; Gupta, A.K.; Jacobs, A.; Kerl, H.; Lim, H.W.; et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the treatment of actinic keratosis—International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum—short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015, 29, 2069–2079. [CrossRef] [PubMed]
92. Gurunluoglu, R.; Kubek, E.; Arton, J.; Olsen, A.; Bronsert, M. Nonpersistence of Basal Cell Carcinoma after Diagnostic Shave Biopsy. *Ann. Plast. Surg.* 2015, 74, 695–698. [CrossRef] [PubMed]
93. Alcalay, J.; Alcalay, R.; Hazaz, B. Residual skin cancer after preoperative biopsy: Evaluation by Mohs micrographic surgery. *Int. J. Dermatol.* 2004, 43, 456–458. [CrossRef] [PubMed]
94. Alcalay, J.; Alcalay, R. Histological evaluation of residual basal cell carcinoma after shave biopsy prior to Mohs micrographic surgery. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010, 25, 839–841. [CrossRef] [PubMed]
95. Grelck, K.; Sukal, S.; Rosen, L.; Suci, G. Incidence of Residual Nonmelanoma Skin Cancer in Excisions after Shave Biopsy. *Dermatol. Surg.* 2013, 39, 374–380. [CrossRef] [PubMed]

96. Burton, K.; Ashack, K.; Khachemoune, A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2016, 17, 491–508. [CrossRef] [PubMed]
97. Ting, P.T.; Kasper, R.; Arlette, J.P. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2005, 9, 10–15. [CrossRef] [PubMed]
98. Toll, A.; Margalef, P.; Masferrer, E.; Ferrandiz-Pulido, C.; Gimeno, J.; Pujol, R.M.; Bigas, A.; Espinosa, L. Active nuclear IKK correlates with metastatic risk in cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol. Res.* 2015, 307, 721–729. [CrossRef] [PubMed]
99. Karia, P.; Jambusaria-Pahlajani, A.; Harrington, D.; Murphy, G.; Qureshi, A.; Schmults, C. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women’s Hospital Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 327–334. [CrossRef] [PubMed]
100. Motaparthy, K.; Kapil, J.; Velazquez, E. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Adv. Anatomic Pathol.* 2017, 24, 171–194. [CrossRef] [PubMed]
101. Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Other Cutaneous Carcinomas American Joint Committee on Cancer. In *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2010; Chapter 29.
102. Califano, J.A.; Lydiatt, W.M.; Nehal, K.S.; O’Sullivan, B.; Schmults, C.; Seethala, R.R.; Weber, R.S.; Shah, J.P. Chapter 15: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2017; pp. 171–181
103. McCormack, C. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch. Dermatol.* 1997, 133, 593–596. [CrossRef] [PubMed]
104. National Comprehensive Cancer Network. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc_blocks.pdf) (accessed on 18 July 2017).
105. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976–990.
106. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: Risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* 2010;46:1563–1572.

107. Lv, R.; Sun, Q. A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *J. Cell. Biochem.* 2017, 118, 3686–3695. [CrossRef] [PubMed]
108. Bath-Hextall, F.J.; Perkins, W.; Bong, J.; Williams, H.C. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. [CrossRef]
109. Smeets, N.W.; Krekels, G.A.; Ostertag, J.U.; Essers, B.A.; Dirksen, C.D.; Nieman, F.H.; Neuman, H.A. Surgical excision vs. Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364, 1766–1772. [CrossRef]
110. Lansbury, L.; Bath-Hextall, F.; Perkins, W.; Stanton, W.; Leonardi-Bee, J. Interventions for nonmetastatic squamous cell carcinoma of the skin: Systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013, 347, f6153. [CrossRef] [PubMed]
111. Ghareeb, E.; Dulmage, B.; Vargo, J.; Balasubramani, G.; Beriwal, S. Underutilization of Mohs Micrographic Surgery for Less Common Cutaneous Malignancies in the United States. *Dermatol. Surg.* 2016, 42, 653–662. [CrossRef] [PubMed]
112. Moncrieff, M.; Shah, A.; Igali, L.; Garioch, J. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015, 40, 834–838. [CrossRef] [PubMed]
113. Walker, E.; Mann, M.; Honda, K.; Vidimos, A.; Schluchter, M.D.; Straight, B.; Bogyo, M.; Popkin, D.; Babilion, J.P. Rapid visualization of nonmelanoma skin cancer. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, 209–216. [CrossRef] [PubMed]
114. McDaniel, W.E. Therapy for basal cell epitheliomas by curettage only: Further study. *Arch. Dermatol.* 1983, 119, 901–903. [CrossRef] [PubMed]
115. Reymann, F. 15 years' experience with treatment of basal cell carcinomas of the skin with curettage. *Acta Derm. Venereol. Suppl. Stockh* 1985, 120, 56–59. [PubMed]
116. Barlow, J.O.; Zalla, M.J.; Kyle, A.; DiCaudo, D.J.; Lim, K.K.; Yiannias, J.A. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 54, 1039–1045. [CrossRef] [PubMed]
117. Kauvar, A.; Cronin, T., Jr.; Roenigk, R.; Hruza, G.; Bennett, R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment; basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol. Surg.* 2015, 41, 550–571. [CrossRef] [PubMed]

118. Kauvar, A.; Arpey, C.; Hruza, G.; Olbricht, S.; Bennett, R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II; Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol. Surg.* 2015, 41, 1214–1240. [CrossRef] [PubMed]
119. Blixt, E.; Nelsen, D.; Stratman, E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol. Surg.* 2013, 39, 719–725. [CrossRef] [PubMed]
120. Silverman, M.K.; Kopf, A.W.; Grin, C.M.; Bart, R.S.; Levenstein, M.J. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1991, 17, 720–726. [CrossRef] [PubMed]
121. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L., Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989, 15, 424–431. [CrossRef] [PubMed]
122. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L., Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989, 15, 315–328. [CrossRef] [PubMed]
123. Kennedy, J.C.; Pottier, R.H.; Pross, D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1990, 6, 143–148. [CrossRef]
124. Omi, T.; Numano, K. The role of the CO<sub>2</sub> laser and fractional CO<sub>2</sub> laser in dermatology. *Laser Ther.* 2014, 23, 49–60. [CrossRef] [PubMed]
125. Griffin, L.; Lear, J. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers* 2016, 8, 98. [CrossRef] [PubMed]
126. Cohen, D.; Lee, P. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers* 2016, 8, 90. [CrossRef] [PubMed]
127. Humphreys, T.R.; Malhotra, R.; Scharf, M.J.; Marcus, S.M.; Starkus, L.; Calegari, K. Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. *Arch. Dermatol.* 1998, 134, 1247–1252. [CrossRef] [PubMed]
128. Wennberg, A.M.; Keohane, S.; Lear, J.T.; Jemec, G.; Mørk, C.; Christensen, E.; Kapp, A.; Sølvsten, H.; Talm, T.; Berne, B.; et al. Results from a 15-month update of a multicentre study of methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in immunocompromised organ transplant recipients with nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2006, 155, 57.

129. Sotiriou, E.; Apalla, Z.; Vrani, F.; Lazaridou, E.; Vakirlis, E.; Lallas, A.; Ionnides, D. Daylight photodynamic therapy vs. Conventional photodynamic therapy as skin cancer preventive treatment in patients with faces and scalp cancerization: An intra-individual comparison study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
130. Apalla, Z.; Sotiriou, E.; Chovarda, E.; Lefaki, I.; Devliotou-Panagiotidou, D.; Ioannides, D. Skin cancer: Preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br. J. Dermatol.* 2010, 162, 171–175. [CrossRef] [PubMed]
131. Grigalavicius, M.; Juraleviciute, M.; Kwitniewski, M.; Juzeniene, A. The influence of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on senescent skin cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2017, 17, 29–34. [CrossRef] [PubMed]
132. Orbuch, D.E.; Penn, L.; Bloom, B.S.; Brauer, J.A.; Shin, D.B.; Greenbaum, J.; Bernstein, L.J.; Weiss, E.T.; Anolik, R.T.; Geronemus, R.G. The Photodynamic Therapy Experience of a High Volume Laser and Dermatologic Surgery Center. *J. Drugs Dermatol.* 2016, 15, 1420–1426. [PubMed]
133. Blanco, K.C.; Inada, N.M.; Silva, A.P.; Stringasci, M.D.; Buzza, H.H.; Ramirez, D.P.; Salvio, A.G.; Moriyama, L.T.; Kurachi, C.; Bagnato, V.S. A Multicenter Clinical Study of Expected and Unexpected Side Reactions during and after Skin Cancer Treatment by Photodynamic Therapy. *Skinmed* 2017, 15, 113–118. [PubMed]
134. Anderson, R. Lasers for Dermatology and Skin Biology. *J. Investig. Dermatol.* 2013, 133, E21–E23. [CrossRef] [PubMed]
135. Jalian, H.; Avram, M.; Stankiewicz, K.; Shofner, J.; Tannous, Z. Combined 585 nm pulsed-dye and 1064 nm Nd:YAG lasers for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg. Med.* 2013, 46, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
136. Anderson, R.R.; Parrish, J.A. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983, 220, 524–527. [CrossRef] [PubMed]
137. Mirza, F.; Khatri, K. The use of lasers in the treatment of skin cancer: A review. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
138. Soleymani, T.; Abrouk, M.; Kelly, K. An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol. Surg.* 2017, 43, 615–624. [CrossRef] [PubMed]
139. Martinez-Gonzalez, M.C.; Pozo, J.D.; Paradela, S.; Fernández-Jorge, B.; Fernández-Torres, R.; Fonseca, E. Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J. Dermatol. Treat.* 2008, 19, 293–299. [CrossRef] [PubMed]

140. Cheraghi, N.; Cognetta, A.; Goldberg, D. Radiation Therapy in Dermatology: Non-Melanoma Skin Cancer. *J. Drugs Dermatol.* 2017, 16, 464–469. [PubMed]
141. Kwan, W.; Wilson, D.; Moravan, V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 60, 406e411. [CrossRef] [PubMed]
142. Locke, J.; Karimpour, S.; Young, G.; Lockett, M.A.; Perez, C.A. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, 51, 748–755. [CrossRef]
143. Schulte, K.W.; Lippold, A.; Auras, C.; Bramkamp, G.; Bretkopf, C.; Elsmann, H.J.; Habenicht, E.M.; Jasnoch, V.; Muller-Pannes, H.; Rupprecht, R.; et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 993–1001. [CrossRef] [PubMed]
144. Van Hezewijk, M.; Creutzberg, C.L.; Putter, H.; Chin, A.; Schneider, I.; Hoogeveen, M.; Willemze, R.; Marijnen, C.A. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: Analysis of 434 cases. *Radiother. Oncol.* 2010, 95, 245–249. [CrossRef] [PubMed]
145. Guix, B.; Finestres, F.; Tello, J.; Palma, C.; Martinez, A.; Guix, J.; Guix, R. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 47, 95–102. [CrossRef]
146. Likhacheva, A.; Devlin, P.; Shirvani, S.; Barker, C.A.; Beron, P.; Bhatnagar, A.; Doggett, S.W.; Hochman, L.; Hsu, C.; Kasper, M.; et al. Skin surface brachytherapy: A survey of contemporary practice patterns. *Brachytherapy* 2017, 16, 223–229. [CrossRef] [PubMed]
147. Goyal, U.; Kim, Y.; Tiwari, H.; Witte, R.; Stea, B. A pilot study of ultrasound-guided electronic brachytherapy for skin cancer. *J. Contemp. Brachyther.* 2015, 5, 374–380. [CrossRef] [PubMed]
148. Mendenhall, W.M.; Amdur, R.J.; Hinerman, R.W.; Cognetta, A.B.; Mendenhall, N. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009, 119, 1994–1999. [CrossRef] [PubMed]
149. Lovett, R.D.; Perez, C.A.; Shapiro, S.J.; Garcia, D.M. External Irradiation of epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 19, 235–242. [CrossRef]
150. Cognetta, A.B.; Howard, B.M.; Heaton, H.P.; Stoddard, E.R.; Hong, H.G.; Green, H.W. Superficial X-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012, 67, 1235–1241. [CrossRef] [PubMed]

151. Miller, R.A.; Spittle, M.F. Electron beam therapy for difficult cutaneous basal and squamous cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 1982, 106, 429–435. [CrossRef] [PubMed]
152. Mareco, V.; Bujor, L.; Abrunhosa-Branquinho, A.N.; Ferreira, M.R.; Ribeiro, T.; Vasconcelos, A.L.; Ferreira, C.R.; Jorge, M. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in eyelid cancer. *Brachytherapy* 2015, 14, 554–564. [CrossRef] [PubMed]
153. Cho, M.; Gordon, L.; Remblelak, A.; Woo, T.C. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: A review. *Br. J. Dermatol.* 2014, 171, 968–973. [CrossRef] [PubMed]
154. Humphreys, T.; Shah, K.; Wysong, A.; Lexa, F.; MacFarlane, D. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is Imaging Necessary? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, 591–607. [CrossRef] [PubMed]
155. Carneiro, B.A.; Watkin, W.G.; Mehta, U.K.; Brockstein, B.E. Metastatic basal cell carcinoma: Complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Investig.* 2006, 24, 396–400. [CrossRef] [PubMed]
156. Khandekar, J.D. Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: A report on two patients. *Arch. Dermatol.* 1990, 126, 1660. [CrossRef] [PubMed]
157. Wysong, A.; Aasi, S.Z.; Tang, J.Y. Update on metastatic basal cell carcinoma: A summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013, 149, 615–616. [CrossRef] [PubMed]
158. Espeli, V.; Ruegg, E.; Hottinger, A.F.; Modarressi, A.; Dietrich, P.Y. Weekly multi-agent chemotherapy (CMF-b) for advanced non-melanoma skin cancer. *Anticancer Res.* 2016, 36, 2359–2364. [PubMed]
159. Sadek, H.; Azli, N.; Wendling, J.L.; Cvitkovic, E.; Rahal, M.; Mamelie, G.; Guillaume, J.C.; Armand, J.P.; Avril, M.F. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990, 66, 1692–1696. [CrossRef]
160. Krahn, G.; Leiter, U.; Kaskel, P.; Udart, M.; Utikal, J.; Bezold, G.; Peter, R.U. Coexpression patterns of EGFR, HER2, HER3 and HER4 in non-melanoma skin cancer. *Eur. J. Cancer* 2001, 37, 251–259. [CrossRef]
161. Amaral, T.; Garbe, C. Non-melanoma skin cancer: New and future synthetic drug treatments. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2017, 18, 689–699. [CrossRef] [PubMed]

162. Maubec, E.; Petrow, P.; Scheer-Senyarich, I.; Duvillard, P.; Lacroix, L.; Gelly, J.; Certain, A.; Duval, X.; Crickx, B.; Buffard, V.; et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 3419–3426. [CrossRef] [PubMed]
163. Mesia, R.; Henke, M.; Fortin, A.; Minn, H.; Yunes Ancona, A.C.; Cmelak, A.; Markowitz, A.B.; Hotte, S.J.; Singh, S.; Chan, A.T.; et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): A randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 208–220. [CrossRef]
164. Giralt, J.; Trigo, J.; Nuyts, S.; Ozsahin, M.; Skladowski, K.; Hatoum, G.; Daisne, J.F.; Yunes Ancona, A.C.; Cmelak, A.; Mesia, R.; et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): A randomized, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 221–232. [CrossRef]
165. Kim, D.J.; Kim, J.; Spaunhurst, K.; Montoya, J.; Khodosh, R.; Chandra, K.; Fu, T.; Gilliam, A.; Molgo, M.; Beachy, P.A.; et al. Open-label, exploratory Phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 745–751. [CrossRef] [PubMed]
166. Bakshi, A.; Chaudhary, S.; Rana, M.; Elmets, C.; Athar, M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol. Carcinog.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
167. Odom, D.; Mladsi, D.; Purser, M.; Kaye, J.A.; Palaka, E.; Charter, A.; Jensen, J.A.; Sellami, D. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. *J. Skin Cancer* 2017, 2017, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
168. Micali, G.; Lacarrubba, F.; Nasca, M.R.; Ferraro, S.; Schwartz, R.A. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014, 70, 979.e1–979.e12. [CrossRef] [PubMed]
169. Bargman, H.; Hochman, J. Topical treatment of Bowen’s disease with 5-fluorouracil. *J. Cutan. Med. Surg.* 2003, 7, 101–105. [CrossRef] [PubMed]
170. Salim, A.; Leman, J.A.; McColl, J.H.; Chapman, R.; Morton, C.A. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen’s disease. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148, 539–543. [CrossRef] [PubMed]
171. Gross, K.; Kircik, L.; Ricorian, K.G. 5 %5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: Efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol. Surg.* 2007, 33, 433–439. [CrossRef] [PubMed]

172. Ishioka, P.; Maia, M.; Rodrigues, S.B.; Marta, A.C.; Hirata, S.H. Evaluation of the therapeutic results of actinic keratosis treated with topical 5% fluorouracil by reflectance confocal laser microscopy: Preliminary study. *An. Bras Dermatol.* 2015, 90, 426–429. [CrossRef] [PubMed]
173. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006;47:1–12.
174. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1999;135:1177–1183.
175. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007;33:579–587.
176. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007;143:1131–1136.
177. Griffiths RW, Suvana SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg.* 2005;58:795–805.
178. Lewin JM, Carucci JA. Advances in the management of basal cell carcinoma. *F1000Prime Rep.* 2015;7:53.
179. Werlinger KD, Upton G, Moore AY. Recurrence rates of primary nonmelanoma skin cancers treated by surgical excision compared to electrodesiccation-curettage in a private dermatological practice. *Dermatol Surg.* 2002;28:1138–1142; discussion 1142.
180. Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;146:18–25
181. National Comprehensive Cancer Network. National clinical practice guidelines in oncology: Squamous cell skin cancer (version 1.2017). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf). Accessed August 14, 2017.
182. National Comprehensive Cancer Network. National clinical practice guidelines in oncology: Basal cell skin cancer (version 1.2017). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf). Accessed August 14, 2017

183. Goldman GD. Squamous cell cancer: A practical approach. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:80–95.
184. Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: Recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003;98:2708–2714.
185. Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Cassady JR. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol.* 1991;127:1668–1672.
186. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2006–2011.
187. Schön M, Bong AB, Drewniok C, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1138–1149.
188. Miller R. Imiquimod stimulates innate and cell mediated immunity which controls virus infections and tumors. *Int J Dermatol.* 2002;41(Suppl 1):3–6.
189. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen’s disease with topical 5% imiquimod cream: Retrospective study. *Dermatol Surg.* 2007;33:427–431; discussion 431–432.
190. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:722–733.
191. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol.* 2005;152:939–947.
192. Quirk C, Gebauer K, De’Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: Results of a prospective 5-year study. *Cutis* 2010;85:318–324.
193. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al.; Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): A multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:96–105.
194. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell

carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:647–654.

195. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1025–1032.

196. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: A 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18:547–553.

197. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: Update. *Br J Dermatol.* 2008;159:1245–1266.

198. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: Clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:896–901.

199. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol.* 2012;167:733–756.

200. Oseroff AR, Dozier SE: Lasers and photodynamic therapy. In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Malden, Mass: Blackwell Scientific; 1998:534–542.

201. Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:980–984.

202. Britton JE, Goulden V, Stables G, Stringer M, Sheehan-Dare R. Investigation of the use of the pulsed dye laser in the treatment of Bowen's disease using 5-aminolaevulinic acid phototherapy. *Br J Dermatol.* 2005;153:780–784.

203. Svanberg K, Andersson T, Killander D, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol.* 1994;130:743–751.

204. Zbar RI, Canady JW. MOC-PSSM CME article: Nonmelanoma facial skin malignancy. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(Suppl):1–9.

205. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004;30:297–300.

206. Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma: Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg.* 1996;22:854–858.
207. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: Results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2001;144:832–840
208. Lawrence N, Cotel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:30–33.
209. Mohs FE. Chemosurgery. *Clin Plast Surg.* 1980;7:349–360.
210. Cotel WI, Proper S. Mohs' surgery, fresh-tissue technique: Our technique with a review. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982;8:576–587
211. Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011;165:1169–1177.
212. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–2179.
213. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al.; ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017;17:332.
214. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): A multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:716–728.
215. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:372–381.
216. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An investigator initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2016;22:1325–1329.
217. Mullen JT, Feng L, Xing Y, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: Defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:902–909.

218. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: Combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115:870–875.
219. Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebiski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol*. 2013;127(Suppl 1):S2–S7.
220. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of the English literature. *Dermatol Surg*. 2006;32:1309–1321.
221. Krediet JT, Beyer M, Lenz K, et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015;172:1029–1036.
222. Rapstine ED, Knaus WJ II, Thornton JF. Simplifying cheek reconstruction: A review of over 400 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:1291–1299.
223. Konofaos P, Hickerson WL. Multilayer Integra dermal template for frontal bone contour deformity reconstruction: A novel technique. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:239e–240e.
224. Yeong EK, Huang HF, Chen YB, Chen MT. The use of artificial dermis for reconstruction of full thickness scalp burn involving the calvaria. *Burns* 2006;32:375–379.
225. National Council on Skin Cancer Prevention. Skin cancer prevention tips. Available at: <https://www.skincancerprevention.org>. Accessed October 17, 2017.
226. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723–729.
227. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147–1151.
228. Lever LR, Lawrence CM. Nonmelanoma skin cancer associated with use of a tanning bed. *N Engl J Med*. 1995;332:1450–1451.
229. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:224–226.

230. Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 2014;135:413–422.
231. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5909.
232. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2005;152:518–523.
233. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, et al.; Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (basal and squamous cell carcinoma of the skin): A veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1583–1590.
234. Damian DL. Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. *Photochem Photobiol* 2010;86:942–948.
235. Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis* 2013;34:1144–1149.
236. Kuchel JM, Barnetson RS, Halliday GM. Cyclobutane pyrimidine dimer formation is a molecular trigger for solar-simulated ultraviolet radiation-induced suppression of memory immunity in humans. *Photochem Photobiol Sci.* 2005;4:577–582.
237. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
238. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis* 2005;26:1657–67.
239. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: New aetiological clues. *Int J Cancer* 1996;67:24–8.
240. Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer part II: Review and update on epidemiologic correlations. *Skinmed* 2004;3:132–9.
241. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8–18.

242. Saraiya M, Glanz K, Briss PA, Nichols P, White C, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. *Am J Prev Med* 2004;27:422–66.
243. Young AR. Tanning devices-fast track to skin cancer? *Pigment Cell Res* 2004;17:2–9.
244. Kim Rh, Armstrong Aw. Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatologic Clinics*. 2012;30(1):125-39, ix
245. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF, et al, Fred Hutchinson Cancer Research Center. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States. Bethesda (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1983.
246. Vana J. Epidemiology. In: Helm F, editor. *Cancer dermatology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979. p. 3-15
247. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002; 2: 570-579.
248. Jun Sik Kim Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Institute of Health Science, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea E-mail: kjuns@hanmail.net Received May 20, 2017 / Revised Oct 18, 2017 / Accepted Dec 5, 2017
249. MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD.Faculty Hospital with polyclinic ŽilinaVojtecha Spanyola 43012 07 ŽilinaSlovakiae-mail: vladim.bartos@gmail.comSubmitted/Obdrženo: 7. 8. 2017Accepted/Přijato: 25. 9. 2017
250. Fidelis MC, Stelini RF, Staffa LP, Moraes AM, Magalhães RF. Basal cell carcinoma with compromised margins: retrospective study of management, evolution, and prognosis. *An Bras Dermatol*. 2021;96:17---26.
251. Emina KasumagicHalilovic, MD, PhD. Department of Dermatolovenereology, University Clinical Center Sarajevo, Bolnicka 25, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. E-mail: eminakahalilovic@ gmail.com. ORCID ID: <http://www.orcid.org/0000-0003-2206-2555> 2009
252. WHO. INTERSUN, the global UV project: a guide and compendium. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003a.

253. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A: Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291–307.
254. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J: Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol* 2011; 165: 612–25.
255. Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. A doseresponse curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:482–8.
256. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. The measurement of constitutive and facultative skin pigmentation and estimation of sun exposure in Caucasians with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;139:610–7.
257. Milan T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003;149:115–23
258. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999;135:781–6.
259. Rosso S, Joris F, Zanetti R. Risk of basal and squamous cell carcinomas of the skin in Sion, Switzerland: a case-control study. *Tumori* 1999;85:435–42.
260. Seidler A, Husmann G, Nubling M, Hammer GP, Schmidtman I, Blettner M, et al. UV-exponierte berufe und hauttumoren: berufsbezogene auswertung von daten des krebsregisters Rheinland-Pfalz. *Zbl Arbeitsmed* 2006;56:78–90.
261. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Coldman AJ, Fincham S, McLean DI, Threlfall WJ: Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995, 131(2):164–169.
262. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990;46:356–61.
263. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour study group. *Am J Epidemiol* 1996;144:1034–40.
264. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*. 2001; 137:1162–1168. [PubMed: 11559211]

265. Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med* 1997;90:371–4.
266. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, 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;94:743–51
267. Kenborg L, Jorgensen AD, Budtz-Jorgensen E, Knudsen LE, Hansen J. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population based case-control study. *Cancer Causes Control* 2010
268. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, et al. Occupational exposure to ultraviolet radiation and risk of non-melanoma skin cancer in a multinational European study. *PLoS ONE* 2013a;8:e62359
269. Mitropoulos P, Norman R. Occupational nonsolar risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: a population-based case controlled study. *Dermatol Online J* 2005;11:5.
270. Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, Selwood TS. The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five-year prospective study. *Med J Aust* 1989;150:475–8.
271. Adami J, Gridley G, Nyren O, Dosemeci M, Linet M, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999;80:641–5.
272. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, SanchoGarnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447–54.
273. Radespiel-Troger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, et al. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:357–63.
274. Marehbian J, Colt JS, Baris D, Stewart P, Stukel TA, et al. Occupation and keratinocyte cancer risk: a populationbased case-control study. *Cancer Causes Control* 2007;18: 895–908.
275. Pukkala E, Saarni H. Cancer incidence among Finnish seafarers, 1967–92. *Cancer Causes Control* 1996;7:231–9.

276. Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, et al. Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. *Arch Dermatol* 2003;139:890–4.
277. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, Zanetti R, Rosso S, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* 2003;88:1702–7.
278. Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology* 2001;12:552–7.
279. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. a case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985;55:907–11.
280. Hogan DJ, Lane PR, Gran L, Wong D. Risk factors for squamous cell carcinoma of the skin in Saskatchewan, Canada. *J Dermatol Sci* 1990;1:97–101
281. Balk SJ: Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011, 127(3):e791–e817
282. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262---9
283. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ: Pigmentary and cutaneous risk factors for nonmelanocytic skin cancer-A casesontrol study. *Int J Cancer* 48:650, 1991
284. Friedman RJ, et al (eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia, WB Saunders, 1991
285. English DR, Armstrong BK, Kricker A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL: Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 1998, 77(3):347–353.
286. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK: Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(3):562–566.
287. Kricker 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):489–494.
288. Iannacone 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
289. Nikolaou, V.; Stratigos, A.J.; Tsao, H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2012, 31, 204–210. [CrossRef] [PubMed]

290. 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): 303-317.
291. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:446–452. [PubMed: 10688715].
292. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. The effect of having an affected parent or sibling on invasive and in situ skin cancer risk in Sweden. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2142-2147. 27.
293. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial invasive and in situ squamous cell carcinoma of the skin. *Brit J Cancer.* 2003;88:1375-1380.
294. Asgari MM, Warton EM, Whittemore AS. Family history of skin cancer is associated with increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2015;41:481-486
295. Cassano, N.; Di Stefani, A.; Vena, G.A.; Peris, K. Antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2018, 153, 672–684. [CrossRef]
296. Ruiter, R.; Visser, L.E.; Eijgelsheim, M.; Rodenburg, E.M.; Hofman, A.; Coebergh, J.-W.W.; Nijsten, T.; Stricker, B.H.C. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur. J. Cancer (Oxf. Engl.: 1990)* 2010, 46, 2467–2472. [CrossRef]
297. Ansems T, Van Der Pols J, Hughes M, Ibiebele T, Marks G, Green A. Alcohol intake and risk of skin cancer: a prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:162
298. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:1540-1543.
299. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012;148:939-946.
300. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(1): 8-20
301. Stang A, Stegmaier C, Jöckel KH. Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995–1999. *Br J Cancer* 2003;

302. Andrese E, Solovăstru LG, Taranu T et al. Epidemiological and pathological aspects of skin cancer in North East of Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118(2): 457–46216.
303. Vantuchová Y, Čuřík R. Hodnocení bazocelulárního karcinomu vzhledem k histologickému typu, věku, pohlaví a lokalizaci. *Čes-slov Derm* 2007; 82(3): 140–145.
304. Ferreira FR, da Costa Pevide B, Rodrigues RF et al. Differences in age and topographic distribution of the different histological subtypes of basal cell carcinoma, Tau-baté (SP), Brazil. *An Bras Dermatol* 2013; 88(5): 726–730. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132145.
305. Mantese OA, Gomides AD, Berbert VC, Rocha A. Basal cell carcinoma – analysis of 300 cases observed in Uberlândia – MG, Brazil. *An Bras Dermatol* 2006; 81(2): 136–142.
306. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF et al. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol* 2011; 86(2): 272–277.
307. Andrade P, Brites MM, Vieira R et al. Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a department of dermatology: a 5 year review. *An Bras Dermatol* 2012; 87(2): 212–219.
308. Marchetti Cautela J, Mannocci A, Reggiani C, Persechino F, Ferrari F, Rossi E, et al. (2018) Identifying the factors that influence surgeon's compliance with excisional margins of non-melanoma skin cancer. *PLoS ONE* 13(9): e0204330.
309. Plesko I, Severi G, Obsitníková A et al. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Slovakia, 1978–1995. *Neoplasma* 2000; 47(3): 137–142.
310. Nas ser N, Nas ser Filho N, Lehmkuhl RL. Squamous cell cancer – 31-year epidemiological study in a city of south Brazil. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 21–26. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153465.12.
311. Kang KW, Lee DL, Shin HK, Jung GY, Lee JH, Jeon MS. *Arch Craniofac Surg*. 2016 Jun;17(2):56-62. doi: 10.7181/acfs.2016.17.2.56. Epub 2016 Jun 21. PMID: 28913256
312. Dalal AJ, et al. Review of outcomes of 500 consecutive cases of non-melanoma skin cancer of the head and neck managed in an oral and maxillofacial surgical unit in a District General Hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2017),

313. Lara F, Santamaría JR, Garbers LE, de M. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol*. 2017;92:58---62 21.
314. Miszczyk J, Charytonowicz M, Debski T, Noszczyk B. Incomplete excision of basal cell carcinoma (BCC) in the head and neck region: to wait, or not to wait? *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34:607---11. 2 27.
315. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:167---70 30.
316. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol*. 2015;90:377---83. 31.
317. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69:652---6
318. Park HJ, Song SK, Whang KK; The Korean Society for Aesthetic and Dermatologic Surgery. *Aesthetic and dermatologic surgery*. Seoul: Hanmi Medical Publishing Co.; 2007
319. Suh CD, Kim SK, Kim SS. Local flaps in facial reconstruction. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 1987;14:417-29.
320. Miller, D.L.; Weinstock, M.A. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1994, 30, 774–778. [CrossRef]