

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE
ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hüsamettin TOP

**DUDAK YASSI EPİTEL HÜCRELİ
KANSELERİNDE
GAMA PROB YARDIMLI SENTİNEL LENF NODU
ÖRNEKLEMESİ VE LENF NODU
HARİTALAMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa Murat ÖZTÜRK

EDİRNE - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Erol Benlier'e ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hüsamettin Top'a; eğitimim boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DERİNİN HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ	3
DUDAK ANATOMİSİ	5
CİLT TÜMÖRLERİ.....	5
MALİGN DERİ TÜMÖRÜ SINIFLANDIRILMASI	12
TÜMÖR EVRELEMESİ.....	21
TEDAVİ	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
BULGULAR	43
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	51
KAYNAKÇA	57

SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC	“American Joint Committee on Cancer”
AK	Aktinik keratoz
BHK	Bazal hücreli kanser
HE	Hematoksilen eosin
İHK	İmmünohistokimyasal
MM	Malign melanom
NMDK	Non-melanom malign deri kanserleri
SLN	Sentinel lenf nodu
YEHK	Yassı epitel hücreli kanser

GİRİŞ VE AMAÇ

Kapladığı geniş yüzey ve güneşe maruz kalması sonucu, deri dokusunda malignite görülme insidansı çok yüksektir (1). Deri kanserleri en sık görülen malignite türüdür (2). Tüm malign tümörler içinde baş ve boyun malignitelerinin oranı %5 olup; altıncı sıklıkta görülmektedir (3). Baş ve boyun kanserlerinin %90'ı yassı epitel hücreli kanser (YEHK)'dir (4). Yassı epitel hücreli kanserler için ileri yaş, kronik cilt hastalıkları (lupus, kronik ülserler, yanık gibi), cilt dışı kronik hastalıklar (xeroderma pigmentozum, osteomyelit...vs), dış etkenler (güneş, kimyasal, çevre kirliliği...vs) predispozan faktörler arasında sayılmaktadır (5). Sigara, alkol, radyasyon, güneşe uzun maruziyet, beslenme alışkanlıkları, kötü oral hijyen ve travma etiyolojide rol almaktadır (3). Olumsuz çevresel faktörler ve tütün mamullerinin kullanımındaki artış sayesinde dudak tümörlerinin görülme sıklığı artmaktadır (4). Metastaz yapmamış tümörlerin cerrahi eksizyonu şifa ile sonuçlanırken, metastazın atlanması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Her baş boyun tümöründe radikal boyun lenf nodu diseksiyonu yapmaksızın yaratacağı morbidite ve ekonomik yük açısından çok uygun olmamaktadır.

Günümüz tümör cerrahisinde sağ kalım yanında yaşam kalitesi ve fonksiyonları da önem taşımaktadır (6). Dudak malign tümörlerinde elektif boyun lenf nodu diseksiyonu maliyet ve morbiditesi yüksek bir girişim olduğu için öncesinde sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi ile değerlendirilmesi -meme kanserleri ve MM hastalarında olduğu gibi- gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.

Meme kanseri gibi üzerinde uzun yıllar çalışılmış malignitelerin karakterleri belirlenerek SLN haritaları çıkartılmış olmasına rağmen, yaygın görülmesine karşın dudak tümörlerine ait belirlenmiş bir SLN haritalaması bulunmamaktadır.

Radyolojik tetkiklerin özgüllük ve duyarlılıkları metastazları dışlamada yetersiz kalmaktadır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş olan SLN'nun peroperatif olarak gama prob yardımı ile bulunarak eksize edilmesi, cerrahiyi kolaylaştırdığı gibi doğru lenf nodunun örneklenmesi açısından da yararlıdır. Görünürlüğü arttırmak için kullanılan metilen mavisi infiltrasyonu ise cerrahi olarak ek bir kolaylık sağlamaktadır.

Her sağlık kuruluşunda nükleer tıp birimi bulunmadığı için gama prob yardımcı SLN örnekleme mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda SLN haritalamasının önemi daha belirgin hale gelmektedir.

Biz bu çalışmada dudak YEHK'lerinde SLN örnekleme ve haritalaması yapmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Cildimiz kapladığı yüzey alanının büyüklüğü, dış ortamla temas halde bulunması sonucu, bir anlamda bedeni ve organizmayı çevreden ayıran ve koruyan bir dış duvardır. Bunun yanında deri dokusu birçok metabolik olayda da görev almaktadır. Bu niteliğiyle; mekanik, kimyasal ve biyolojik dış etkilere karşı bedeni koruyucu fonksiyonu bulunmaktadır. Yaklaşık iki m² alanı kaplamaktadır.

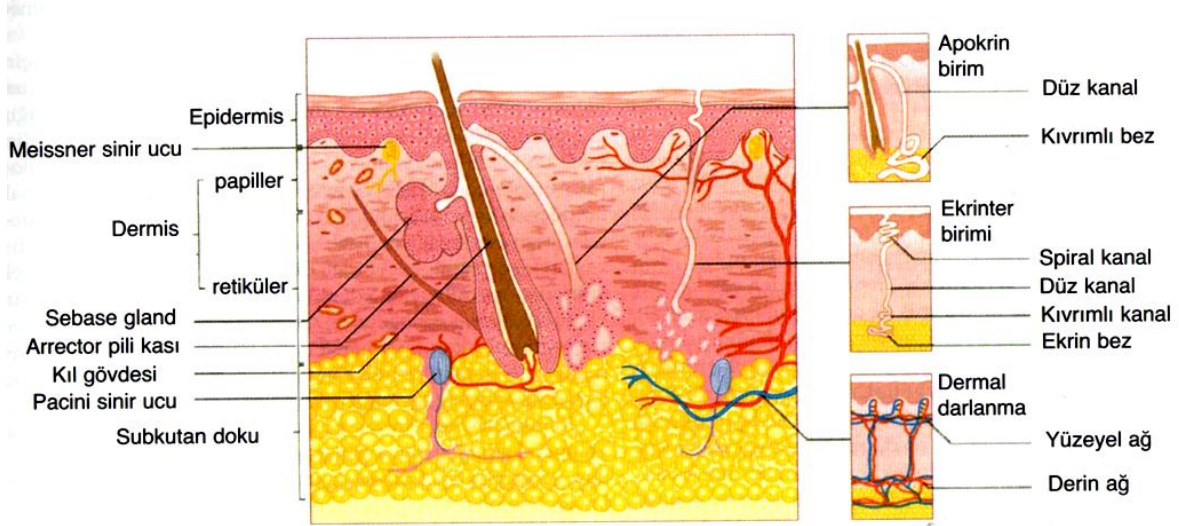
Bedenle ilgili çok önemli bazı işlevleri yerine getirmektedir; su ve sıcaklık dengesini düzenler, ter bezleri ile zararlı maddeleri atar, solunum yapar. Dokunma duyusu organıdır. Duygularımızı ifade etmede de yardımcımızdır. İnsanlar kızardıklarında veya sarardıklarında aslında duyguları görünür hale gelmektedir. Bağışıklık süreçleriyle ilgilidir ve D₂ vitamini ve kolesterol sentezi gibi metabolik fonksiyonlara da sahiptir.

DERİNİN HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Derinin yerine getirdiği işlevler karmaşık bir yapıyı gerekli kılmıştır. Bu nedenle deri, her biri farklı bir doku yapısına sahip üç ayrı katmandan oluşur. Yüzeyden derine doğru bu tabakalar şunlardır: Epidermis, dermis ve subdermis (Şekil 1).

Epidermis derinin en dıştaki tabakasıdır. Asıl olarak keratinosit adı verilen hücrelerden oluşur. Kalınlığı vücutta bulunduğu bölgeye, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Epidermis de kendi içinde dört farklı tabakaya ayrılabilir (Şekil 1). En alttaki tabaka *stratum basale epidermidis* adını alır ve tek sıra hücrelerden oluşur. Bu üst deri hücrelerinin olduğu ilk tabakadır. İkinci tabaka *stratum spinosum epidermidis*, bunun üstünde *stratum granulosum*

epidermidis yer alır. Bu alttaki tabakada oluşan hücrelerin evrimleşmesi ve üstüste birikmesiyle oluşmuştur. En üstte de neredeyse tümüyle ölmüş hücrelerden oluşan *stratum corneum epidermidis* tabakası bulunur (7).



Şekil 1. Derinin şematik kesiti (7)

En alt tabakada oluşan keratinositler yaklaşık 21-25 günlük bir süreç içinde yapılarını değiştirerek üst tabakalara doğru yol alırlar. Bir keratinositin bütün tabakaları kat ederek cansız bir keratin tabakası haline gelmesine kadar geçen süre derinin çevrimi “turnover” olarak adlandırılır.

Epidermiste deriye rengini veren, yani pigment üreten melanositler, bağışıklık sistemine ait Meckel hücreleri, Langerhans hücreleri ve lenfositler bulunur. Bu tabakada damarlar bulunmaz. Beslenme, altta bulunan dermisten difüzyon yoluyla olur.

Asıl deriyi oluşturan dermis elastin, kollojen, damarlar ve sinirleri içeren bir dokudur. Bunun da aslında iki tabakası vardır; yüzeye yakın olan *stratum papillare* ve daha derindeki *stratum reticulare*.

İnce yüzey tabakası olan *stratum papillare* ince elastik lifler içerir ve adeta bir parmak gibi çıkıntılar oluşturarak daha üstteki tabakanın deriye sağlam bir şekilde tutunmasını sağlar. Bu parmaklı çıkıntıların içinde yoğun bir kılcal damar ağı mevcuttur ve epidermise kan gitmesini sağlarlar. *Stratum papillare* aynı zamanda histositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve

diğer bağışıklık sistem hücreleri gibi çeşitli savunma hücrelerini de içerir. Ayrıca hissetmemizi sağlayan serbest sinir uçları ile dokunma ve basınç algılayıcı hücreler gibi yapılar da bu tabakada bulunmaktadır.

Daha alttaki *Stratum reticulare* ise asıl olarak vücut yüzeyine paralel uzanan kalın kollajen lif demetleri ve elastik liflerden ibaret bir ağ yapısı oluşturmaktadır. Çeşitli tipte salgılar üreten ter ve yağ bezleriyle bunların salgılanmasında rol oynayan kas hücreleri ile birlikte kıl ve tüylerle ilgili yapılar da bu tabaka içinde yer alır. Ayrıca tüm bu yapıları birleştiren ve desteğini sağlayan bağ doku hücreleri de bu tabaka da yer almaktadır.

Dermis ana işlevi vücut sıcaklığı ile kan basıncını düzenlemek olan küçük ve orta boy damarların oluşturduğu bir ağ yapısına da sahiptir.

DUDAK ANATOMİSİ

Dudak dört temel yapıdan oluşur. Bunlar deri ve ciltaltı dokusu, kas, mukoza ve vermiliondur. Vermilion hattından sonra mukoza başlar. Vermilion keratinize olmadığı için dış etkenlere en savunmasız bölgedir. Alt dudak güneşe maruziyetinden dolayı üst dudağa göre daha sıklıkla YEHK görülen dudak bölgesidir (8).

CİLT TÜMÖRLERİ

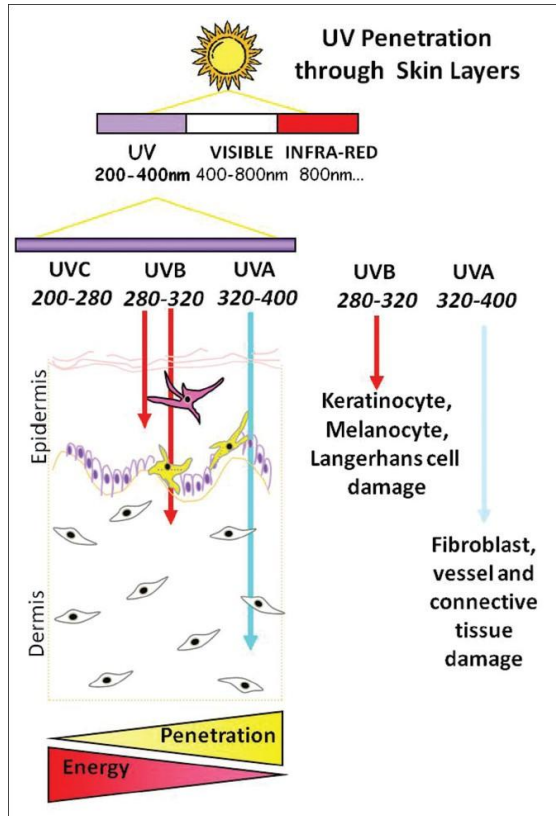
Deri lezyonları benign, premalign ve malign olarak üçe ayrılır. Genellikle kaynaklandığı hücreye göre de isimlendirilir. Biz bu çalışmada malign deri tümörlerini değerlendireceğiz. Malign deri tümörleri MM ve Non-Melanom Malign Deri Kanseri (NMDK) olarak ikiye ayrılır.

Malign Deri Tümörlerinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

Beyaz popülasyonda en sık görülen kanser NMDK'dır (9). Tüm yeni kanser vakalarının %30'undan fazlasını oluşturmaktadır. NMDK'nın ana iki histolojik tipi bazal hücreli karsinom (BHK) ve YEHK'dur; tüm NMDK vakalarının sırasıyla %75 ve %25'ini oluştururlar. Dermis ve subkutisin malignansilerini içeren diğer NMDK'ların oldukça düşük bir yüzdeleri ve farklı nedenleri vardır. Diğer taraftan MM ABD'de en sık görülen yedinci kanserdir (10).

Vakaların bildirilmemesi ve histopatolojik doğrulama yapılmaması yüzünden vakaların eksik ve yanlış teşhis edilmesi nedeniyle NMDK insidansının diğer kanser türleriyle direkt karşılaştırılması yapılamamaktadır. Malign melanomun ise 1973 yılında yıllık insidansı 100.000’de 5.7 iken, 1991 yılında bu rakam 100.000’de 11.5’e yükselmiştir (10). Hem NMDK hem de MM etyolojisinde konağa ait veya çevresel risk faktörleri mevcuttur. Bunlar UV, radyasyon, kimyasallar, kişisel fenotipik özellikler, öncü lezyonlar, cinsiyet, aile öyküsü, kronik yaralar, kalıtsal sendromlar ve immünsüpresyonlardır.

a) Ultraviyole: Ultraviyole radyasyon, (UV) üç tip radyasyondan oluşur: ultraviyole A, UVA (320-400 nm), ultraviyole B, UVB (290-320 nm) ve ultraviyole C, UVC (200-280 nm). UV çeşitlerinin enerjileri ve cilde penetrasyonları farklılık göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Ultraviyole radyasyonun cilt penetrasyon, enerji düzeyi ve hedef dokuları (11)

Ultraviyole-B radyasyonu, DNA ve onarım sistemlerine fotokimyasal hasar ve immünitinin kısmi baskılanmasıyla immün sistemdeki değişikliklerle çoğu deri kanserinin oluşumunda primer sorumludur (12). UVB’den 10 ile 100 kat arasında daha sık bulunan ve daha önceleri karsinojenik olmadığı düşünülen UVA radyasyonunun hayvanlarda uzun süre yüksek dozlarda uygulanmasının deri kanserine neden olduğu gösterilmiştir (13). Ek olarak,

UVA, bir ko-karsinojen olarak etkiyerek UVB'nin etkilerini artırır. Bronzlaşma salonlarında kullanılan yapay UVA radyasyonunun uzun dönem etkileri artan bir kaygı oluşturmaktadır. Bronzlaşma lambaları ve yataklarının bu aletlerin kullanım sıklığıyla orantılı olarak NMDK riskini artırdığı ve doğal güneş ışığı ile birlikte kullanıldığında deri kanseri gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (14). UVC güçlü bir karsinojendir, fakat çoğu ozon tabakası tarafından filtre edilmektedir ve bu nedenle deri kanseri gelişiminde daha az bir etkisi vardır. Fakat ozon tabakasındaki incelme arttıkça UVC radyasyonunun potansiyel etkisi önem kazanacaktır.

Artmış NMDK riskiyle ilişkili çevresel risk faktörlerinden en önemlisi UV maruziyetidir. Ozon tabakasındaki her %1'lik azalma ile birlikte deri kanseri insidansının %2 ile %4 arasında arttığı ve bunun büyük bir kısmının YEHK olduğu gösterilmiştir (15). UV'nun NMDKlerin yaklaşık olarak %90'ından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Çocukluk ve adolesansta maruz kalınan güneş ışığının erişkin hayatta NMDK riskini artırdığı gösterilmiştir (16). UV maruziyetine bağlı NMDK oluşması için gerekli sürenin 20 ile 30 yıl arasında olduğu tahmin edilmektedir (17). Cinsiyet, yaş, lezyonlarının dağılımı ve UV doz etki ilişkisi açısından incelendiğinde BHK ve YEHK arasındaki fark, YEHK'nin neredeyse tamamen kümülatif UV maruziyetine bağlı olduğunu göstermektedir. BHK'ye daha çok UV dışındaki nedenlerin sebep olduğu düşünülmektedir (18). BHK riski açısından güneş maruziyetinin bir eşik etkisinin olduğunu destekleyen bulgular vardır (19). Siyah ırkta çoğu lezyon kapalı vücut bölgelerinde olduğundan ve yanık skarları, ülserler, kondiloma accuminata gibi predispozan lezyon varlığında oluştuğundan, siyahlarda UV'nin deri kanseri geliştirme açısından önemli bir etyolojik faktör olmadığı düşünülmektedir.

Malign melanomla en yakın ilişkili risk faktörü güneş ışığıdır. Enlem azaldıkça, kıyı şeridine yakın yerleşimde MM artar. Irka bağlı pigmentasyon koruyucudur ve düşük insidanslı bölgelerden yüksek insidanslı bölgelere göç, hastalığın insidansını artırır. UVB ışını diğer ışınlarla kıyasla MM'la daha yakından ilişkilidir. Diğer taraftan, UVB'nin etkilerini azaltan güneş koruyucu kremlerin kullanılmasıyla, aslında UVA'nın da MM gelişiminde önemli olduğu bulunmuştur (20). Etiyolojide hayat boyu maruz kalınan toplam güneş ışığı dozu önemlidir. Diğer taraftan güneşlenmek gibi aralıklı olarak güneş ışığına maruz kalmanın da MM riskini artırdığı, fakat bunun uzun zaman sonra ortaya çıktığı görülmüştür (21).

Özellikle çocukluk döneminde olan güneş yanıkları da MM gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (22). Güneşe maruz kalmak, melanositik nevüslerin varlığı gibi kişinin kendi risk faktörleriyle birlikte olduğunda, relatif risk daha da artar.

b) İyonize Radyasyon ve Floresan Işık: İyonize radyasyonunun insanlar ve hayvanlar üzerindeki karsinojenik etkileri iyi bilinmektedir (23). Radyasyonla ortaya çıkan NMDK'larda en önemli faktör total dozdur. Epidemiyolojik veriler yetersiz olsa da, 1000 rem'in altında riskin çok düşük olduğu tahmin edilmektedir (24). İyonize radyasyona mesleki ortamlar ve tedavi amaçlı olarak maruz kalınabilir (25). İyonize radyasyondan sonra UV bir ko-karsinojen olarak etki etmektedir. Kısa dalga boylarında, floresan ışıktan absorbe edilen UV ışığı, güneşteki kiyasla daha yüksek olabilir (26). Floresan ışıkla MM arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma riskin artmış olduğunu göstermiştir (27).

c) Kimyasallar: Kimyasal maddeler ister tek başlarına, ister UV ile kombine olarak MM riskini artırabilirler. Ksenobiyotikler, klorlu havuzlar, plastik, pestisid ve benzoil peroksitin MM riskini arttırdığı görülmüştür.

d) Kişinin Fenotipik Özellikler: Deri kanserlerine yakalanma genetik yatkınlıklarındaki büyük farklılık, primer olarak güneşe maruz kalmayan derinin melanin içeriği ve kişinin UV'ye maruz kaldığında bronzlaşma yeteneğine bağlıdır. Fitzpatrick deri tipi sınıflaması, kişileri güneşe maruz kaldıklarında verdikleri deri reaksiyonuna göre ayırır (28). Vitaliano ve Urbach (29), farklı deri reaksiyon tipleri, deri rengi ve toplam güneşe maruz kalma hikayesine dayalı olarak NMDK geliştirme riskini tahmin edecek bir model oluşturmak üzere Fitzpatrick'inkine benzer bir sistem kullanmışlardır. Farklı cilt türleri için UV ile ilişkili dermatolojik durumları geliştirme riskleri belirlenmiştir. Açık cilt rengi, açık göz rengi, bronzlaşmama, çil ve güneş yanığı oluşturma yatkınlığı ve kızıl veya sarı saç rengi, kişinin epidermal melanin içeriğiyle ilgili olduğundan NMDK ve melanom için güçlü belirteçlerdir (30). Saç rengi, göz renginden daha önemli bir risk faktörüdür. Siyah veya kahverengi saçlı olanlara kıyasla, sarı saç rengi olanların MM relatif riski 2 kat, kırmızı saç rengi olanların relatif riski 2-4 kat arasındadır (27).

Grodstein ve ark. (31), bronzlaşabilme yeteneğinden ziyade hayat boyu oluşan ciddi güneş yanıklarının toplam sayısının YEHK geliştirme ile daha yakından ilgili olduğunu bulmuştur. Bazal hücreli karsinom, alınan toplam dozdan çok güneşe maruz kalma paterniyle daha yakından ilişkilidir. Tatiller veya hafta sonları gibi düzensiz aralıklarla güneş ışığına

maruz kalanların BHK geliştirme riskleri düzenli olarak güneş ışığına maruz kalanlara göre daha yüksektir (31).

Uzun boylu insanlarda MM daha sık görülür, uzun boylu erkeklerde relatif risk 1.60, kadınlarda 1.59'dur (32). Bu bulgu, beslenme, sosyal sınıf ve hormonlar gibi büyümeyi artıran faktörlerin MM'la ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm ırklarda görülmesine rağmen NMDK siyah ırkta en düşük oranlara sahiptir. İnsidansı siyah ırkta beyazlarla kıyasla çok daha düşük olmasına rağmen, güneş görmeyen vücut alanları değerlendirildiğinde BHK insidansı için ırklar arasındaki farklılık azdır (33). BHK'den ziyaden YEHK siyahlar arasında en sık görülen deri kanseri türüdür. Aslında, beyazlardaki %25'lik YEHK oranına kıyasla, siyahlarda görülen NMDK vakalarının 2/3'ünden fazlası YEHK'dir (33).

e) Prekürsör Lezyonlar: Özellikle BHK için prekürsör lezyon tanımlanmamışken, farklı bir çok prekanseröz deri lezyonu invazif YEHK'ye dönüşebilir. Bunlardan en sık görülen ikisi, daha çok açık renk cildi olan yaşlılarda gelişen aktinik keratoz (AK) ve Bowen hastalığı olarak da bilinen in situ YEHK'dir (34). Malign melanom “de novo” olarak veya mevcut başka bir prekürsör lezyondan gelişebilir (35). Malign melanomların 1/3'ünün prekürsör bir lezyondan kaynaklandığı düşünülmese de gelişen MM'un altında yatan nevüsü histolojik olarak gizleyebilmesi ihtimalinden dolayı, bu rakamın %50 ve daha fazlası olduğu tahmin edilmektedir (36).

Aktinik keratoz genellikle güneşe maruz kalındıktan sonra oluşur fakat iyonize radyasyon, arsenik ve polisiklik hidrokarbonlarla da oluşabilir. AK klinisyenler için belirgin bir UVB maruziyetinin varlığını tahmin etmede kullanılabilir. Bu lezyonların varlığı özellikle YEHK olmak üzere NMDKlerin gelişebileceği kişileri tanımlamada yardımcı olabilir. Aktinik keratoz sayısı YEHK'nin en güçlü göstergesidir (17). Yaklaşık olarak AK lezyonlarının %20'si sonunda YEHK'ye dönüşür. Bununla birlikte, daha genç hastalarda oluşan AK lezyonlarının YEHK'ye dönüşme ihtimali daha sıktır (33). Histolojik olarak, AK hücresel polaritede değişiklikler ve atipi gösteren epidermisin kutanöz bir displazisidir. Yassı epitel hücreli karsinomdan farklı olarak, epidermis aşağı doğru devam ettikçe, bazal lamina intakt kalmıştır (37). Sebat eden lezyonlara eksizyonel biyopsi yapılmalıdır, çünkü AK'lerin %1'i YEHK'ye dönüşür (38).

Bowen hastalığı vücudun açık veya kapalı yerlerinde oluşur ve dört risk faktörüyle ilişkilidir; arsenik alınması, radyasyon tedavisi, viral ajanlar ve aktinik hasar (39). Bowen hastalığı olan hastaların az bir kısmı invazif deri kanseri geliştirir.

Konjenital melanositik nevüsler yenidoğanların yaklaşık %1'inde görülür. Çoğunlukla 2 cm çaptan küçük ve tek sayıdadırlar (40). Yenidoğanda 9 cm çap veya erişkinde 20 cm çaptan daha büyük olan dev konjenital nevüsler daha nadirdir ve her 20.000 yenidoğanın 1'inde görüldüğü düşünülmektedir (41). Dev konjenital nevüslerde malign transformasyon riskinin belirlenmesi zordur ve hayat boyu riskin %5 ile %15 arasında olduğu düşünülmektedir (42). Bu popülasyonda gelişen MM'lar genelde ilk 10 yaş içinde gelişirler ve prognozları, özellikle deri dışı yerleşim gösterdiğinde, kötüdür (43). Lezyonlardaki aşırı kıllanma, renk değişkenliği, nodülerite ve düzensiz yapı bu lezyonların MM açısından takibini zorlaştırır. Lezyonların büyüklüğü ve fasya ile kasa kadar uzanmaları nedeniyle bu lezyonların total eksizyonu neredeyse mümkün değildir. Fakat profilaktik cerrahinin tümör yükünü ve dolayısıyla MM riskini azalttığını öne süren yazarlar vardır (43). Bu hastalarda gelişen MM'ların %50'si deri dışı alanlarda gelişir, dolayısıyla sadece lezyonun çıkarılması riski azaltmayabilir (44). Küçük (<2 cm) ve orta büyüklükteki (2-20 cm) lezyonlardaki MM riski tam bilinmese de, daha düşüktür ve puberte öncesi dönemde pek görülmez. Bu nedenle bu lezyonların profilaktik eksizyonu ikinci dekada ertelenebilir. Kazanılmış melanositik lezyonlar, erken çocukluktan dördüncü dekada kadar olan süre içinde gelişebilirler. Beyazlarda tipik olarak 25-35 mol bulunur (45). Daha fazla sayıda nevüs içerenlerde MM riski artar, 100'den fazla nevüsü olanlarda bu risk 10 kattır (46).

Genelde 5 mm çaptan küçük, yuvarlak ve düzgün pigmentasyonları vardır. Displastik nevüsler ilk olarak 1978 yılında çok sayıda, klinik olarak atipik molü olan ve artmış MM insidansı olan ailelerde tanımlanmıştır. Kazanılmış nevüslerin aksine MM'dakine benzer klinik özellikler sergilerler: çapları 6-8 mm'den büyük, düzensiz sınırlı, değişken pigmentasyon ve topografik asimetri gösterirler. Displastik nevüsler artık atipik moller olarak adlandırılmaktadır (47).

Bazı sendromlarda artmış malignitelerle birliktelik gözlemlenmektedir. Famm sendromu olan hastalarda da belirgin olarak artmış MM riski vardır. Bu hastalarda daha erken yaşlarda multiple primer MM'lar oluşabilir (48). Bu hastalarda yedinci dekatta MM gelişme riski %100'e ulaşır. Fakat birçok çalışma, anormal mol fenotipi olan hastalarda, yani klinik atipi olsun veya olmasın, 100'den fazla molü olan hastalar veya en az birinde atipik özellikler

olan 50'den fazla molü olan hastalarda MM riskinin arttığını göstermiştir (49). Bu hastaların ailelerinde MM öyküsü varsa, bu risk belirgin olarak artar (50). Atipik moller olan hastalarda bu moller direkt olarak MM prekürsörü olmaktan ziyade, MM riskinin arttığını gösteren bulgular olarak düşünülmelidir.

f) Cinsiyet: Hem erkeklerde hem de kadınlarda NMDK lezyonlarının %80'i yüz, baş veya boyunda oluşur (51). Erkeklerde NMDK'lar genellikle kulak veya burunda oluşur, alt ekstremitte ise nadiren tutulur. Diğer taraftan kadınlarda, burun ve alt ekstremitte en sık yerleşim yeridir (52). İleri yaş ve erkek cinsiyeti daha yüksek oranlarda hem BHK hem de YEHK geliştirme riskiyle ilişkilidir (17). YEHK insidansı, BHK insidansına kıyasla artan yaş ve toplam güneş maruziyetiyle daha hızlı bir artış gösterir (51). Erken yaşlarda BHK insidansı kadın ve erkeklerde benzerdir; fakat 45 yaştan sonra erkeklerde insidans artar. Tüm yaşlarda YEHK geliştiren erkek sayısı kadınlardan fazladır. Erkekler kadınlara oranla 2-3 kat daha sık BHK ve YEHK geliştirirler ve bunun nedeni muhtemelen mesleki maruziyettir.

g) Kronik Yaralar: Marjolin (53) ilk olarak 1828'de eski yanık yaralarında YEHK geliştiğini bildirmiştir. Bu olay, herhangi bir sebeple uzun süren ve kapanmayan yaralarda da geçerlidir. İnsidansı %2 olarak bildirilmiştir (54). Yanık skarlarında oluşan değişiklikler yakın izlenmelidir, gerektiğinde biyopsi yapılmalıdır. Özellikle osteomyelitle ilişkili sinüs traktlarında YEHK gelişebilir. En sık görüldüğü yer tibia önüdür. Hasta yaşı ve drenaj süresi önemlidir. Yirmi yıldan daha uzun sürede iyileşmeyen yaralarda YEHK görülme ihtimali daha yüksektir. Bazen yüzeysel tutulum minimal olabilir ve tümör kemik içine doğru ilerleyebilir. Alt ekstremitelerde ortaya çıkan YEHK'lerin yarısı kronik olarak yaralı deride ortaya çıkmaktadır. Tanı anında bu lezyonların %20-30'luk bir kısmında bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanmıştır (55).

h) Aile Hikayesi: Malign melanom hastalarının %5-10'unda pozitif aile hikâyesi mevcuttur. Ailesinde etkilenen tek kişi olanlarda rölatif risk 2.3 iken iki kişi olduğunda rölatif risk 5'tir. Bu risk, güneş maruziyeti gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

i) Genetik Sendromlar: Birçok nadir genetik sendrom, çoğunlukla UV maruziyetine karşı artan hassasiyete bağlı artmış deri kanseri riskiyle ilişkilidir. Otozomal resesif bir hastalık olan *Xeroderma Pigmentosum*da UV hipersensitivitesi ve çok genç yaşlarda multiple deri kanseri gelişimi görülür. Bu durumun altında DNA onarım ve sentez bozukluğu yatmaktadır (56). Nevroid bazal hücre sendromu multiple BHK, çene kistleri, kaburga

anomalileri, palmar ve plantar pitler ve *falx cerebri*'de kalsifikasyon görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Albinizm, özellikle YEHK olmak üzere deri kanseri riskini artıran melanin yokluğunun görüldüğü bir hastalıktır. *Epidermodysplastic verruciformis* düz verrülerden BHK gelişmesine neden olan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu verrüler etkilenen kişilerin güneşe açık yerlerindeki *human papilloma virüs* enfeksiyonu sonucunda oluşur. *Epidermolysis bullosa dystrophica* hem dominant hem de resesif formları olan otozomal bir hastalıktır. Deri, tırnak ve mukozada kronik soyulma ile karakterizedir. Yassı epitel hücreli karsinom bu hastalarda kronik olarak enflame deri alanlarında sıkça meydana gelir. Cinsiyet kromozomuyla çekinik kalıtılan bir hastalık olan *Diskaratozis congenita*'da artmış deri pigmentasyon ve atrofi, tırnak displazisi, müköz membranlarda lökoplaki ve sık YEHK oluşumu görülür (56). p53 geninin overekspresyonu YEHK hastalarının %40'ında görülmüştür. Bu hem UV ile ortaya çıkan hem de yanık zemininde gelişen YEHK'ler için geçerlidir. Diğer taraftan normal deride herhangi bir overekspresyon gösterilmemiştir.

j) İmmünsüpresyon: İmmünsüpresyon deri kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser için predispozisyona neden olur. İmmünsüpresyon, potansiyel olarak malign değişikliğe uğramış immün mekanizmaları baskılar. İmmünsüpresif ilaçların UV'nin karsinojenik etkilerini artırma ihtimali de vardır (57). Birçok çalışmada immünkompromize renal transplant hastalarının daha erken yaşlarda ve daha kısa latent dönemden sonra (1-7 yıl) güneş gören vücut bölgelerinde özellikle YEHK olmak üzere deri kanserleri geliştirdiği ve bu hastalarda metastaz oluşma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (58). Renal transplant ve lenfoma hastalarında MM daha sık görülmüştür (59).

Özellikle immünokompromize hastalarda HPV enfeksiyonu YEHK patogenezinde, rol oynamaktadır (60). Öne sürülen mekanizma, HPV'nin ilk enfeksiyondan sonra yıllarca sessiz kaldığı ve bir immünsüpresyon durumunda tekrarladığıdır (61). Özellikle 16 ve 18 subtiplerinin YEHK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

MALİGN DERİ TÜMÖRÜ SINIFLANDIRILMASI

Bazal Hücreli Karsinom

Metastazı nadiren görülen iyi prognozlu deri kanseridir. Günümüzde derinin en sık görülen malignitesidir ve insidansı giderek artmaktadır. 1995 yılında ABD'de 500.000 yeni vakanın teşhis ve tedavi edildiği düşünülmektedir.

a) Klinik görünüm: Tanı konmasından yıllar öncesinden mevcut olabilen BHK'lar yavaş büyüyen tümörlerdir. Büyüme genellikle lokalizedir, sadece ihmal edilen tümörler lokal olarak invazif özellikler sergiler. Tipik bir BHK genellikle üzerinde telanjiektazinin ve merkezinde ülserasyonun olduğu, keskin sınırlı, hafif olarak kabarık, yağlı veya inci şeklinde bir papül olarak görülür. Üzerinde kepeklenmenin olduğu maküler lezyonlar olarak da görülebilir. Sıklığı daha az olan infiltratif ve morfeaform tipleri, sınırları belirgin olmayan, hafif olarak pigmente, endüre, düz deri lezyonları olarak görülürler. Bazal hücreli kanserler genellikle güneşe maruz kalan alanlarda oluşur. Tüm BHK'ların %85'i baş ve boyunda ve %30'u burunda yerleşir.

b) Tanı: Tanıda en basit yol biyopsidir. Çoğunlukla tipik bir hikaye ve lezyon olmasına rağmen, BHK'lar diğer lezyonlarla karıştırılabilir. Eksizyonel biyopsi ve tedavi işlemleri sıklıkla tek ve aynı işlem olsa da, gerçek tedaviyi yapmadan önce her tümörden biyopsi yapılması uygundur. Küçük deri lezyonlarının cerrahi biyopsisi genelde lokal anestezi altında yapılır. Küçük lezyonların punch, derin bir traşlama veya eksizyonel biyopsisi büyük lezyonların ise traşlama veya insizyonel biyopsisi uygun olur.

c) Histopatoloji: Genel olarak kabul edilen dermatopatolojik sınıflandırmada nodüler, mikronodüler, yüzeysel, infiltratif ve morfeaform BHK'lar vardır. Genelde karışık bir patern izlenir. Bu tümör tipleri hem klinik hem de histolojik olarak görünümlerine göre böyle isimlendirilmişlerdir. Tiplerdeki farklılık, tümörün biyolojisi, tümör hücre aktivitesi veya prognoz açılarından herhangi bir farkı göstermemektedir.

Nodüler BHK, sıklıkla deri üzerinde bir nodül veya papül olarak belirir. İnci benzeri saydam bir yapısı vardır. Nodül, orta kısmında yıkıma uğrayıp ülser olabilir ve kanamaya yol açabilir. Ülserasyon, nodülden daha fazla dikkat çekici olabilir ve rodent ülser denilen, sanki nodül olmaksızın bir ülserasyon mevcutmuş izlenimi verebilir (62). Mikroskopik olarak, nodüler bir tümör, keskin sınırlı, yuvarlak bir neoplastik hücre kitlesi şeklinde görülür. Çevresinde hücrelerde palisadlanma belirgindir ve neoplazi etrafındaki stroma miksoid olma eğilimindedir (63).

Mikronodüler BHK, nodüler tipin bir minyatürü şeklinde multiple küçük yuvarlak nodüller olarak görülürler. Lezyonlar genellikle yakındaki başka nodüler tümörlerle birlikte görülürler (63).

Yüzeyel BHK, genelde yüzeyel ülserasyon gösteren, kırmızı renkli, kepeklenen, ince çizgilenmelerin olduğu düz lezyonlardır. Sınırları belirgin değildir. İnci benzeri, kıvrık kenarları olabilir. Muayenede, subakut veya kronik egzematöz dermatite benzeyebilirler. Lezyonun kenarını belirlemek güç olabilir çünkü lezyon klinik olarak görüldüğü yerin ötesinde olabilir. Geniş lezyonların (çapı 15 mm'den fazla)sıklıkla infiltratif bileşenleri vardır. Birçok tümör, kenarlarda yüzeyel tip bileşeniyle birlikte ortasında tümörün farklı bir tipini içerebilir (63).

İnfiltratif BHK, genelde deri rengindedir ve ayırt edilmesi zordur. Deri lastiksi veya fibrotik olabilir (64).

Morfeaform BHK, genellikle sert, bronz veya sarı renkte, atrofik lastiksi bir yama şeklinde görülür. Tümörler düzdür ve fibrotik deri reaksiyonu belirgin olduğunda daha kolay görülürler. Deriyi gererek veya üzerine bir lamla bastırarak daha belirgin hale gelebilirler. Sınırları hemen her zaman klinik olarak görüldüğünden daha geniştir (65). Saf formlarında, lezyonlar yüzeyel olarak laterallere ilerleme eğilimindedir ve dermise çok az penetrasyon gösterirler(66).

Mikst tip, bir örnekte birden fazla tümör tipi görülür. Aslında saf tümör şekilleri nadiren görülür. Daha önce tarif edilen tümör tiplerinin herhangi bir kombinasyonu görülebilir fakat en sık görüleni nodüler-mikronodüler konfigürasyonudur. Bu tiplerin birlikte karışık görülmesi, farklı boylarda yuvarlak nodüllerin oluşmasına neden olan tümör büyüme merkezlerindeki düzensizliktir (67).

Bazoyassı epitel hücreli karsinom, histolojik olarak hem bazal hücreli hem de YEHK özelliklerini sergileyen tümörlerdir. İki ana alt tipi vardır. Collision tümörlerinde lezyonlar, belirgin olarak birbirinden ayrı, fakat birbirlerine dayanarak bazal ve yassı epitel hücre tümörleri olarak gözlenebilir. İkinci tip tümörün aynı plöripotent bazal hücreden kaynaklandığı fakat hem BHK hem de YEHK'nin histolojik özelliklerini sergilediği düşünülmektedir. Histolojik olarak, daha çok bazal diferansiyasyon alanları, yassı epitel hücre diferansiyasyon alanları veya fokal olarak keratinizasyon gösteren bazal hücre benzeri alanlar olabilir (68). Bu varyantlardan herhangi biri YEHK büyüme özellikleri ve hızıyla gelişim gösterebilir. Tipik bir BHK'den daha hızlı ve saldırgan seyredebilir (69). Her iki lezyonun da YEHK'ninki gibi metastatik potansiyeli olabilir. Metastatik potansiyel, bu heterojen topluluktaki daha anaplastik olan hücre tipine bağlıdır (66).

Rekürren bazal hücreli karsinom, daha önceki cerrahi insizyonlar üzerinde veya yakınında gizlenebileceğinden tanınmaları daha zordur. Rekürrens veya yetersiz eksizyonun işaretleri ülserasyon, kanama veya deride kızarıklık olabilir. Bu lezyonlar primer tümöründen yıllar sonra gelişebilir ve skarlarda oluşan her türlü değişiklikten mutlaka biyopsi yapılmalıdır.

Bazal hücreli nevüs sendromu, BHK'lar, palmar pitting, kemik anomalileri, odontojenik keratokistler ve multiple epidermal deri kistlerinden oluşur (70). Aileseldir ve otozomal dominant olarak kalıtılır. 9q kromozomundaki heterozigositinin kaybı olan bu sendromun kromozomal anomalisi sporadik formlarında da görülebilir (71). Sendrom siyah ırkta oldukça nadirdir (72).

d) Metastaz: Metastatik BHK nadirdir ve insidansı %0.0028 ile %0.1 arasındadır (73). Metastatik BHK'nın tanısı şu kriterlere göre yapılmalıdır; primer lezyon mukozada değil deride olmalıdır, metastatik lezyon uzakta olmalıdır (primer tümörün direkt uzanımı olmamalıdır), her iki lezyonun histolojisi BHK göstermelidir (74). Metastatik BHK, erkeklerde iki kat daha sıktır. Büyük primer lezyon, primer tanıdan sonra metastatik lezyonun tanısına kadar geçen sürenin uzun olması (ortalama 9 yıl) ve kısa sağ kalım süresi (ortalama 8 ay) tipiktir. Metastatik yayılım yerleri arasında lenf nodları, akciğer, kemik, deri ve karaciğer vardır.

Yassı Epitel Hücreli Karsinom (Epidermoid Karsinom)

Epidermoid kanser veya Squamous Cell Carcinoma (SCC) olarak da bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki deri kanserlerinin beşte birini oluşturur. Deri keratinositlerinden kaynaklanmaktadır. Kronik inflamasyon veya yanık skarlarından geliştiğinde Marjolin ülseri adını almaktadır (75).

a) Klinik Görünüm: Hasar görmüş veya anormal olan bir deri yerleşiminde oluşur. Genelde ağrısız, kızarıklık, sınırları belirgin olmayan, yüzeyden kabarık kenarları olan bir nodül şeklinde görülür. Kutanoöz bir horn oluşturan hiperkeratotik krut veya merkezi ülserasyon mevcut olabilir. Lezyon benign bir keratoakatomla karıştırılabilir. Lezyonlar ülser olabilir ve bu özellik agresif klinik bir seyrin göstergesi olabilir. Klinik olarak iki tipi mevcuttur, egzofitik ve ülseratif tip YEHK.

b) Tanı: Kesin tanısı için yeterli doku örneklemeesi önemlidir. İnsizyonel, punch veya eksizyonel biyopsiler yeterli miktarda etraf normal deriyi de içermelidir. Traş biyopsiler uygun değildir.

c) Histopatoloji: Bu tümörler çevre dokulara derinlemesine yayılım gösterebilir ve bölgesel lenf nodlarına yayılabilir. Histolojik olarak, bu lezyonlar epidermisten dermise uzanan hiperkromatik nükleuslu, displastik epidermal keratinosit grupları olarak görülür. İnvazif tümörler, embriyonik füzyon planları ve sinir kılıfları boyunca subkutan dokulara doğru derin yayılım gösterir. Klasik olarak, YEHK'lerde keratin incileri görülür. İn situ YEHK, Bowen hastalığı olarak da bilinir. Tek, yavaş büyüyen, eritemli bir deri alanı olarak görülür. genellikle düzensiz, keskin sınırları vardır. Lezyonun ortasında genelde krutlanma görülür (74). Bu lezyonların tanısı, bazal tabakayı aşp alttaki dermise invazyon göstermeden epidermin tüm kalınlığı boyunca hücresel pleomorfizm ve mitozların görülmesi ile konur. Bu tümörler nadiren invazif YEHK'ye dönüşürler.

Queyrat eritroplazisi, penis üzerinde oluşan bir in situ YEHK'dir. Bu lezyonlar ince, eritemli ve kepekli plaklar olarak görülürler. Basit eksizyonla tedavi edilebilirler. Kapalı bölgelerde oluşan YEHK in-situ, iç organ malignensileri ile ilişkili olabilir, dolayısıyla ileri tetkik gerektirebilir.

Verrüköz karsinom, bir YEHK türüdür. Verrüköz veya siğil benzeri bir lezyon şeklindedir. Bir süre klinik olarak benign seyredebilir. Lezyon lenf nodlarına yayılmaz, ancak lokal olarak invazif ve sıklıkla da lokal yapıları (kulak, burun, mandibula ve penis gibi) yıkıcıdır. Sinsi bir şekilde alttaki yapılara yayılım gösterir. Histolojik olarak özellikleri çok ayırıcı değildir ve benign adneksal tümörler veya bir epidermoid kistle karıştırılabilir. Rekürrensleri sıktır. Radyoterapi sonrasında anaplastik transformasyon gibi bir ihtimal de vardır (76).

Evreleme, hücresel diferansiyasyona göre yapılır ve tümörün biyolojik davranışıyla ilişkilidir. Broder'in Evre 1 lezyonlarında hücreler en yüksek diferansiyasyona sahiptir ve metastaz potansiyelleri düşüktür. Keratin incileri sıklıkla görülür. Evre 2'de diferansiye hücre oranı %75 ile %50 arasındadır. Evre 3 (%25-50 arası diferansiye hücre) ve 4'te (%25'ten az diferansiye hücre) diferansiyasyon daha düşüktür ve "spindle" hücreleri mevcuttur. Kötü diferansiye hücreler keratinizasyon göstermezler ve belirgin hücresel atipi mevcuttur. Bu

lezyonları anaplastik melanom, lenfoma veya mezenkimal tümörlerden ayırt etmek kolay değildir (77).

Keratoakantom ortasında keratinli bir kurutun bulunduğu, yüzeyden kabarık (1-2 cm) bir lezyon olarak görülür. Hızlı büyüyen ve genellikle 6 ay içinde kendiliğinden yok olan değişik bir lezyondur. Histolojik özellikleri YEHK'ye benzer. Bu nedenle, bu lezyonun belirmesi durumunda, etrafta normal deri ile birlikte bir eksizyon yapılmalıdır. Bu lezyonlar genelde noninvaziftir ama YEHK'yi andırabilirler. Dikkatli bir takiple birlikte basit eksizyon genellikle yeterlidir.

d) Metastazlar: Yassı epitelyum hücreli kanserin metastaz potansiyeli vardır. Hastalığın geç dönemlerinde uzak metastazlar görülebilir. Bölgesel lenf nodu metastazları sistemik metastazların başlamasından önce görülür. Gövde ve ekstremiteler lezyonlarının metastaz riski %2 ile %5 arasında değişirken, yüz ve el dorsumunda bulunan lezyonlarda bu oran %10 ile %20 arasındadır. Metastazlar, eğer meydana geleceklerse, ilk iki yıl içinde oluşurlar. Akciğer, kemik ve beyin uzak metastaz için tipik yerlerdir. Metastazla ilişkili faktörler arasında invazyon derinliği, diferansiyasyon ve anatomik yerleşim vardır. Yayılım insidansı MM ve mukozal YEHK ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle profilaktik boyun diseksiyonu veya sentinel nod diseksiyonu endikasyonu yoktur (78). Metastatik YEHK için 5 yıllık sağ kalım oranı %34'tür (79).

Malign Melanom

Kötü prognozlu bir kanser olup, hematojen ve lenfojen yayılımı mevcuttur. Satellit ve uzak organ metastazı görülebilmektedir (80).

a) Klinik Görünüm: Klinik olarak MM'lar renk değişkenliği gösteren, yüzeyi ve sınırları düzensiz lezyonlardır. Amerika Kanser Cemiyeti tarafından tarif edilen ABCDE kriterlerine göre, asimetrik, düzensiz sınırlı, renk değişkenliği gösteren, çapı 6 mm'den büyük ve zaman içinde değişikliğe uğrayan lezyonlardır.

b) Tanı: Klinik olarak şüpheli lezyonların biyopsisi tanıda tek geçerli yoldur. Küçük lezyonlarda eksizyonel biyopsi ve büyük lezyonlarda insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Biyopsi yapılırken, lenfatik akışı değiştirmeyecek şekilde ve lenfatik akım yönünde insizyonlar kullanılmalıdır.

c) Histopatoloji: Primer deri MM'unun yüzeyel yayılan, nodüler, akral lentiginöz ve lentigo maligna melanom olmak üzere dört alt tipi vardır. Nodüler tip hariç diğerlerinde biyolojik olarak benign, fakat davranış olarak malign olan bir in situ fazdan sonra MM gelişir (66). Bu intraepitelial radial büyüme fazındaki in situ MM metastaz yapmaz ve eksizyonel biyopsi ile tam kür sağlanmış olur.

Yüzeyel yayılan MM, tüm vakaların %70'ini oluşturan en sık görülen MM tipidir (81). En sık olarak erkek ve kadınların sırtıyla, kadınların alt ekstremitelerinde görülür. Lezyon genelde irregüler asimetrik kenarları ve renk değişkenliği olan 6 ile 8 mm arasında lezyonlardır. Hastalar yavaş yavaş veya son zamanlarda değişiklik olmasından yakınır. MM'la en sık karıştırılan lezyonlar seboreik keratoz ve kanayan bir mol şeklinde kendini gösteren travmatik nevüstür. Ağır atipik değişiklikler gösteren bir mol aslında MM'dan klinik olarak ayırt edilemeyebilir.

Nodüler MM, hastaların %15-30'unda görülen en sık ikinci MM tipidir (81). Yüzeyel yayılan MM'da olduğu gibi bacaklar ve gövde en sık tutulan yerlerdir. Belirlenebilen bir in situ veya radyal büyüme fazı olmadığından hızlı büyümesi bu lezyonun önemli bir özelliğidir. Klinik olarak deriden kabarık, koyu kahverengi ile siyah arasında papül veya nodül şeklinde görülür, ülserasyon ve kanama nadir değildir.

Lentigo maligna melanom, deri MM'larının %4-10'unu oluşturur ve tipik olarak yaşlıların baş, boyun ve kollarında görülür (81). NMDK'da olduğu gibi intermitan değil de kümülatif güneş maruziyetiyle ilişkilidir. Prekürsör in situ lezyonu olan lentigo maligna, yaklaşık 10-15 yıldır mevcuttur ve lentigo MM'a dönüşmeden önce büyüme gösterir (çapı 3-6 cm) (79). Lentigo malignaların yaklaşık %5-8'inin invazif MM'a dönüştüğü tahmin edilmektedir (82). Lentigo maligna, pigment değişkenliği veya klinik olarak hipopigmente alanlar şeklinde gözlenen regresyon alanları içeren bronz veya kahverengi makül veya yama şeklinde görülür. Lentigo MM daha önceki mevcut lezyonda nodüler gelişimle karakterizedir.

Akral lentiginöz MM, en az görülen MM tipidir. Beyazlarda MM'ların %2-8'ini oluşturmalarına rağmen, Afrikalı Amerikalılar, Asyalı ve Hispaniklerde görülen MM vakalarının %35-90'ını oluştururlar (81). Tipik olarak el ve ayak ayasında veya tırnak yatağının altında (subungual varyant) oluşurlar. Düzensiz pigmentasyon, büyük boyut (>3cm çap) ve plantar yerleşim bu lezyonların tipik özellikleridir. Subungual MM, benign bir bileşke nevüsü, piyojenik granülom veya subungual hematomla rahatlıkla karıştırılabilir. Hızlı ortaya

çıkan tırnak yatağında diffüz renk değişikliği veya tırnak yatağında longitudinal renk değişikliği gösteren bir bant, bu lezyonların köken aldığı tırnak yatağından biyopsi alınmasını gerektirir. Proksimal veya lateral tırnak katlantılarında ek pigmentasyon olması (Hutchinson bulgusu) subungual MM için tanı koydurucudur.

d) Metastaz: MM'un lenf nodları ve uzak organ metastazları, lezyonun tipi, yerleşimi ve tümör invazyon derinliği ile ilişkilidir. En sık uzak organ metastazları beyin, karaciğer ve akciğerdir. Uzak organ metastazlı hastalarda sağ kalım süresi 7-14 aya kadar inmektedir.

Deri Eki Karsinomları

Adneksler veya deri ekleri, ektrin ve apokrin ter bezleri, kıl folikülleri ve sebace bezleri içerir. Çoğu deri eki karsinomu oldukça maligndir. Klinik ve hatta histopatolojik olarak tanımlanmaları oldukça zordur. Malignensi düşündüren faktörler: sınırların belirgin olmaması, malign nükleer değişiklikler, bazal membranlarının zayıf boyanması, tümör nekrozu ve anjiolenfatik invazyondur (74). Genellikle ileri yaşlılarda görülmelerine rağmen tüm yaşlarda tutulum görülebilir.

a) Ektrin Karsinomlar: Malign ektrin karsinom veya diğer adıyla malign ektrin paraoma ilk olarak, epidermisi sarıyormuş gibi görüldüğünden, epidermotropik ektrin karsinom olarak tarif edilmiştir. Genellikle ekstremiteler veya gövdede, tek başına, bazen ülser olan bir nodül veya plak olarak görülürler. En sık orta ve ileri yaş grubunda rastlanır. Geniş olarak metastaz yapma potansiyelleri vardır. Nevus sebaceus lezyonlarından da geliştikleri bilinmektedir.

Siringomoid ektrin karsinom, mikrokistik deri eki karsinom, malign siringoma veya tükrük bezlerinin sklerozan karsinomu olarak da bilinir. Genellikle gövde, boyun, yüz, skalp veya ekstremitelerde nonspesifik, yavaş büyüyen, nodül veya plak olarak görülürler. Lezyon aynı zamanda bir sıvı salgılayabilir. Lokal olarak yıkıcıdır, geniş metastaz ve rekürrense neden oldukları bilinir (83).

Müsinöz ektrin karsinom, derinin primer müsinöz karsinomu olarak bilinir. Genelde orta yaşlı erkeklerin baş ve boyunlarında yavaş büyüyen, ağrısız bir nodül olarak görülür ve nadiren metastaz yaparlar. Histolojik olarak, bu tümör, fibrokollajen septumlar tarafından sınırlandırılan asit mukopolisakkarid havuzları içinde yüzen, gruplar veya sıralar halinde bulunan bazaloid hücrelerle karakterizedir. Hücresel atipi ve nükleer polimorfizm, düşük

evreli malignite bulgularıdır. Sinir kılıfı, kan damarı ve altındaki çizgili kasları invaze edebilir (84).

Dijital papiller adenokarsinom, el ve ayak parmaklarıyla bunların yakın komşuluğundaki el ve ayak ayasında görülen ağrısız, soliter, kistik lezyonlardır. Ağrı, hassasiyet ve aşırı kanama görülebilir. Bu lezyonların agresif bir lokal büyümelerinin olduğu, yüksek rekürrens oranlarının bulunduğu ve metastaz yapabildikleri bilinmektedir. En sık uzak metastaz yeri %41 oranıyla akciğerdir (85). Histolojik bulguları arasında, kötü glandüler diferansiyasyon, nekroz, hücrel atipi, pleomorfizm, yumuşak doku, kas ve kemiğe invazyon vardır.

Dermal silindroma, ekrin ter bezlerinin intradermal kıvrılmış kanal bölgesinin benign, nadir bir tümördür. Ya genetik predispozisyon olmadan tek bir nodül olarak ya da baş boyun ve skalpte multiple lezyonlar olarak görülürler. Multiple ailesel lezyon tipinin kısmi penetransla otodominant bir geçişi vardır. Bu lezyonlar hayatın ikinci ve üçüncü dekadında görülürler. Ağır vakalarda, tüm kafayı tutabilirler ve turban tümörü adını alırlar. Lokal büyüme, kranial perforasyon ve lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapabilecekleri gösterilmiştir. Bir veya iki nodülün eksizyondan sonra tekrarlaması veya sık tekrarlar malign değişimi düşündürmelidir.

b) Sebase karsinomlar: Bu lezyonlar nadirdir, tüm deri kanserlerinin %0.2'sini oluştururlar. Genellikle non spesifik, hızlı veya yavaş büyüyen, ülser, soliter, pembe-kırmızı veya sarı renkli nodüllerdir. En sık üst göz kapağı veya yüzde ve genelde yedinci dekatta görülür. Gerçek sebase karsinomlar nadirdir ve malign potansiyelleri değişkendir. Bu lezyonlar öncelikle bölgesel lenf nodlarına sonra da iç organlara metastaz yaparlar. Yüz kemiklerine lokal invazyonu görülebilir. Ekstraoküler sebase karsinom yüksek metastatik potansiyeli olan agresif bir tümördür. Gerçek sebase karsinomlar, Muir-Torre sendromunun bir parçası olarak meydana gelirler. Bu sendromda, çoğunluğu adenom olan multiple visseral kanserlerle birlikte sebase neoplaziler ve sebase farklılaşma gösteren BHK'lar vardır.

c) Merkel hücreli karsinom: Merkel hücreli karsinomlar, trabeküler karsinom, derinin küçük hücreli karsinomu, primer kütanöz nöroendokrin karsinom ve malign trikodiskoma olarak da bilinir. Bu lezyonlar derinin en agresif primer malignitelerindendir. Özellikle kıl folikülü etrafındaki epiteldeki plöripotent bazal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genelde güneş gören yerlerde, soliter, nonspesifik dermal bir nodül olarak

6. ve 7. dekadlarda belirirler. Lezyon, epidermal bir inklüzyon kistin duvarından kaynaklanabilir. Bu lezyonların %50-75'i baş ve boyunda bulunur (86). Bazen translüsent görünümleri vardır ve BHK'a benzerler. Tümör subkutan dokuyu ve kasları invaze eder, kan ve lenfatik damar invazyonu değişikdir. Üst dermis ve epidermisi genellikle tutmaz.

TÜMÖR EVRELEMESİ

Melanom Olmayan Deri Kanserlerinde Evreleme

Melanom dışı deri maligniteleri Amerikan Kanser Evreleme Birleşik Komitesi (AJCC) tarafından değerlendirilerek evrelendirmesi yapılmıştır. Bu evreleme sistemi tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ veya doku metastazı göz önüne alınarak oluşturulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Amerikan Kanser Evreleme Birleşik Komitesi'ne göre melanom dışı deri kanserlerinde evreleme

Primer Tümör		EVRELEME	TNM
T _x	Primer tümör değerlendirilemiyor	Evre 0	T ₀ N ₀ M ₀
T ₀	Karsinoma in situ	Evre 1	T ₁ N ₀ M ₀
T ₁	Tümör çapı <2cm	Evre 2	T ₂ N ₀ M ₀
T ₂	Tümör çapı >2cm, <4cm	Evre 3	T ₃ N ₀ M ₀ T _{1-4a} N ₁ M ₀ T _{4a} N ₀ M ₀
T ₃	Tümör çapı >4cm		
T ₄	Primer tümör kortikal kemik, inferior alveolar sinir, ağız tabanı, veya yüz cildini (burun veya çene) invaze etmekte	Evre 4a	T _{1-4a} N ₂ M ₀
Rejyonel Lenf Nodu		Evre 4b	T* N ₃ M ₀ T _{4b} N* M ₀
N _x	Lenf nodları değerlendirilemiyor	Evre 4c	T* N* M ₁
N ₀	Bölgesel lenfadenopati yok		
N ₁	İpsilateral <3cm tek lenf nodunda		
N _{2a}	İpsilateral 3-6cm tek lenf nodunda		
N _{2b}	İpsilateral multipl lenf nodunda metastaz-Tüm nodlar 3-6 cm		
N _{2c}	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz mevcut-Tüm nodlar <6cm		
N ₃	En az bir tane >6 cm lenf nodunda		
Uzak metastaz			
M _x	Metastaz değerlendirilemiyor		
M ₀	Uzak metastaz mevcut değil		
M ₁	Uzak metastaz mevcut		

Malign Melanom Evrelemesi

Agresif bir deri kanseri olan MM'lar da Amerikan Kanser Evreleme Birleşik Komitesi (AJCC) tarafından evrelendirilmiştir. Bu evreleme sistemi tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu, uzak organ veya doku metastazına ek olarak LDH düzeyleri de göz önüne alınarak oluşturulmuştur (Tablo 2) (80).

Tablo 2. Amerikan Kanser Evreleme Birleşik Komitesi'ne göre malign melanomun evrelemesi

Primer Tümör			EVRELEME	TNM
T _x	Primer tümör değerlendirilemiyor		Evre 0	T ₀ N ₀ M ₀
T ₀	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var	Karsinoma in situ	Evre 1A	T _{1a} N ₀ M ₀
T ₁		Tümör çapı <1mm	Evre 1B	T _{1b/2a} N ₀ M ₀
T ₂		Tümör çapı >1mm,<2mm	Evre 2A	T _{2b/3a} N ₀ M ₀
T ₃		Tümör çapı >2mm, <4mm	Evre 2B	T _{3b/4a} N ₀ M ₀
T ₄		Tümör çapı >4mm	Evre 2C	T _{4 b} N ₀ M ₀
Rejyonel Lenf Nodu			Evre 3	T* N ₁₋₃ M ₀
N _x	Lenf nodları değerlendirilemiyor		Evre 4	T* N* M ₁
N ₀		Bölgesel lenfadenopati yok		
N ₁	a: mikrometastaz b: makrometastaz	1 tek lenf nodunda		
N ₂	a: mikrometastaz b: makrometastaz c: metastatik nod olmadan intransit met veya satellitler	2-3 lenf nodunda		
N ₃		>4 lenf nodu veya etrafa fiske lenf nodu veya lenf noduyla birlikte intransit metastaz/satellitler		
Uzak metastaz				
M _x	Metastaz değerlendirilemiyor			
M ₀	Uzak metastaz mevcut değil			
M _{1a}	Deri, subkutan veya nodal metastaz mevcut			
M _{1b}	Akciğer metastazı mevcut. LDH normal.			
M _{1c}	Uzak metastazlar ve LDH yüksek			

* LDH : Laktat dehidrojenaz

TEDAVİ

Lokal Tedavi

Tedavi şeklinin seçimi, büyüklük, yerleşim, vital yapıların invazyonu, histopatoloji, yaş, genel durum, kozmetik kaygılar ve hasta tercihi gibi faktörlere göre değişim gösterir. Farklı tedavi yaklaşımları olmasına rağmen, en önemli tedavi seçeneği cerrahi eksizyon ve sonrasında oluşan defektin onarılmasıdır. Amaç, en az rekürrens, morbidite ve en düşük maliyetle tümörü almaktır.

a) Cerrahi: Cerrahi eksizyon, cerrahlar tarafından tümör tedavisi için en sık kullanılan yöntemdir. Kür oranları %95'tir ve cerrahi sınırlar histopatolojik olarak negatif olduğunda %99'lara kadar çıkmaktadır (87). Tedavide amaç kür olduğundan eksizyon sınırı önemlidir. Eksizyonlar, tümörün tam olarak çıkarılması esasına göre yapılmalıdır. Yapılacak rekonstrüksiyon düşünülmemelidir. Preopertif olarak onarım tekniği planlanabilir fakat düşünüldenden daha fazla eksizyon yapılması durumunda alternatif kapatma teknikleri de önceden planlanmalıdır. Tümörün kenarının belirlenmesi klinik bir değerlendirmedir ve büyütme gözlüğü kullanan cerrah tarafından karar verilir. Eksizyon sınırları belirlenirken, tümör büyüklüğü, histolojik tipi, anatomik yerleşimi ve rekürrensin olup olmadığı gibi kriterler hesaba katılmalıdır. Malign melanomda öncelikle şüpheli görünen lezyonun punch veya tercihen eksizyonel biyopsisi yapılmalıdır.

Bir BHK'nin minimal rezeksiyon sınırı 2-5 mm arasındadır. Çapı 2 cm'den daha küçük olan lezyonlar için 4 mm kabul edilebilir bir değerdir (88). Büyük ve zor lezyonlar daha geniş çıkarılmalıdırlar. Rezidüel tümör kalma şansının yüksek olduğu mikronodüler, infiltratif ve morfeik BHK'ler için 1 cm'ye kadar olan daha geniş güvenlik sınırları bırakılmalıdır. Bir çalışmada morfeiform tümörlerin klinik olarak belirlenen sınırlarının 7 mm ötesine kadar uzandığı gösterilmiştir (89). Benzer şekilde YEHK'da 2 cm'den küçük iyi diferansiye lezyonların 4 mm'lik cerrahi sınırlarla eksize edilmesi vakaların %95'i için yeterlidir (78). Daha büyük, daha az diferansiye lezyonlar veya invazif tipler 10 mm'lik cerrahi sınır gerektirebilir. Süperfisial tümörlerde rezeksiyonun derin marjini bir miktar subkutan dokuyu içermelidir. Subkutan doku direkt olarak tümör tarafından invaze edilmişse, rezeksiyon sahasının altındaki subkutan dokunun tamamı, alttaki fasya veya kasın bir kısmı da eksizyon materyaline dahil edilmelidir. Ödem ve vazokonstriksiyon oluşup, lezyonun sınırları

belirsizleşeceğinden lokal anestezi madde infiltrate edilmeden önce eksizyon sınırları boya ile belirlenmelidir.

Yassı epitel hücreli kanserde primer eksizyon sonrası rekürrens oranları %5 ile %6 arasındadır. 1 cm'den büyük çap, kötü diferansiye sitolojik özellikler, derin dermis veya yağ dokusuna invazyon rekürrensle ilişkili faktörlerdir. Malign melanomların 1 mm'den ince lezyonları için 1 cm'lik bir güvenlik sınırının yeterli olduğu iyi bilinmektedir. 0.76 mm'den ince lezyonlarda rekürrens oranı %1'dir (90). Yapılan bir çalışmada 2 mm'den ince lezyonların hepsi için 1 cm'lik güvenlik sınırı önerilmiştir (91). Başka bir çalışma sonucunda, orta kalınlıklı, yani 1 ile 4 mm arasındaki lezyonlarda 2 cm'lik bir güvenlik sınırının yeterli olduğu belirtilmiştir (92). Dört mm'den kalın lezyonlarda muhtemelen 3 cm'lik bir marjın uygulanmalıdır. Geniş rezeksiyon uygulanırken, yapılacak eliptik insizyonun longitudinal aksı, bölgesel lenf nodlarına doğru olmalıdır. Lenfatik kanallarda bulunan MM hücreleri bölgesel lenf nodlarına doğru yayılır. Böylece yapılacak bir eksizyonla bu hücrelerin de çıkarılması ihtimali artar. Aynı zamanda, bu aksa dik yapılacak bir eksizyon, bölge gerisindeki lenfödemini artıracığından, bu komplikasyondan da kaçınılması olunur. Cilt üzerinde insizyon yapıldıktan sonra, cilt altı yağlı doku vertikal geçilerek fasyaya ulaşılır. Fasyanın alınmasının faydalı olup olmadığı tartışmalıdır.

Pozitif cerrahi sınırların olması durumunda yapılacak tedavi konusu karışıktır. Genel olarak cerrahların çoğu erken reeksizyonu önerirken, diğerleri ise cerrahi bölgenin yakın takibi, hastayla yakın irtibat ve rekürrens lehine şüpheli bir durum olursa reeksizyonu önermektedirler. Patolojik olarak yetersiz eksizyon yapılan bir alana reeksizyon yapıp yapılmayacağı, primer tümörün rekürrens durumunda kozmetik olarak önemli veya vital bir yapıyı bozacak bir yerleşimde olması, hastanın yakından izlenip izlenemeyeceği ve hastanın cerrahi bölgeyi kendisinin düzenli olarak kontrol edip edemeyeceğine bağlıdır.

Fakat genel olarak daha agresif olan morfeaform ve infiltratif tiplere Mohs mikroskopik cerrahi veya "frozen section" ile erken reeksizyon yapılmalıdır. Agresif seyreden MM ve YEHK'da cerrahi sınırlar pozitifse, lokal rekürrens ve metastazı engellemek için erken reeksizyon yapılmalıdır. Malign melanomda primer lezyonun 2 cm yakınında ortaya çıkan lezyonlar lokal rekürrens olarak değerlendirilirken, 2 cm ötesinde çıkan lezyonlar intransit metastaz olarak isimlendirilir. Bu lezyonlar, primer lezyon alanından bölgesel lenf nodlarına doğru yayılan lenfatik kanallarda hapsolan melanositlerin çoğalmasıyla oluşurlar. Alt ekstremitelerde sık görülürler ve özellikle lenf nodu diseksiyonu sonrası bozulan lenfatik

akımın etkisiyle, primer bölgenin distalinde de görülebilirler. Ekstremitelerde standart tedavi hipertermik perfüzyon veya intraarterial infüzyon kemoterapisi ve lezyonun küçülmesinden sonra cerrahi eksizyondur. Gövdede lokal kemoterapötik ajanın infüzyonu mümkün olmadığından geniş lokal eksizyon önerilmektedir.

b) Mohs Mikrografik Tekniği: Frederick Mohs 1946 yılında tümörün tam eksizyonu için kendi tekniğini yayınladı (93). Görünen tümörün cerrahi eksizyonundan sonra parçanın tüm kenarı alınır ve tüm kenarlar taranacak şekilde horizontal kesitler alınarak histolojik olarak incelenir. Rezidüel tümör alanları tespit edilir, yeniden rezeksiyon yapılır ve bu işlemler cerrahi sınırlar temiz olana kadar tekrarlanır. Doku farklı birçok teknikle hazırlanabilir fakat temel prensipler aynıdır. Bu tekniğin avantajları, daha yüksek oranda kür sağlaması ve eksize edilen normal dokunun miktarı azaldığından kozmetik sonucun daha iyi olmasıdır.

Mohs tekniği iki temel prensibe dayanır; birincisi, tüm YEHK'lerin ardışık büyüme ile yayıldığı, ikincisi ise kür elde etmek için tüm tümör hücrelerinin alınması gerektiğidir. Kuralların sadeliği ve albenisi, bu konu hakkında yeterince bilgi toplanmamasına rağmen birçok cerrahın bu metodun üstün olduğunu kabul etmesine neden olmuştur. Günümüzde, klinisyenlerin çok azı bu cerrahiye tüm lezyonların eksizyonu için kullanmaktadır. Fakat rekürren veya yetersiz eksizyon yapılmış tümörlerde, sınırları belirsiz, agresif histolojisi olan, büyük primer lezyonlarda, yüksek risk veya kozmetik olarak önemli bir yerleşimde olan tümörlerde bu tekniğin akılda tutulması uygundur.

c) Küretaj ve elektrosikkasyon: Küretaj ve elektrosikkasyon, cerrahi olmayan branş hekimlerince BHK tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Lokal anestezi altında, taban ve cerrahi sınırlar da dahil olmak üzere lezyonu kazımak için geniş bir küret kullanılır. Daha sonra defekt alan içindeki veya çevresindeki 1-2 mm'lik dokuyu yakmak için elektrosikkasyon kullanılır. Oluşan eskar da eksize edilir ve işlem bir kez daha tekrarlanır (87). Yara granülasyon, kontraksiyon ve sekonder iyileşmeye bırakılır. Tümörler küçükse (<2 cm çap), lezyon primerse, 5 yıllık kür oranlarının %95 kadar olduğu bildirilmiştir (94). Fakat patolojik inceleme için örnekleme yapılamaması ve özellikle YEHK'da olmak üzere lokal başarısızlık oranının yüksek olabilmesi nedeniyle tercih edilen bir yöntem değildir.

d) Kriyoterapi: Sıvı nitrojenle BHK ve YEHK tedavisinin, kanamanın olmaması ve oluşan skarın az olması gibi avantajları vardır. Patolojik inceleme için preparatın alınmaması,

iyileşmesinin haftalar alabilmesi ve müdahaleyi yapana bağlı başarı oranları dezavantajları arasındadır. Dokuların görünen sınırların 4-6 mm ötesine kadar dondurulması gerekir ve büyük lezyonlarda tümör tabanındaki ısının ölçülebilmesi gerekir. Muhtemelen lezyon sınırları 4-6 mm'lik sınırın dışında yer aldığından morfeaform, infiltratif ve rekürren lezyonların bu tedaviyle kür oranları daha düşüktür (95). Klinik gözlemlere göre YEHK'da kür oranları BHK'a göre daha düşüktür.

e) Diğer Lokal Tedavi Seçenekleri: Bir lezyonun cerrahi eksizyonunda kesme ve koterize etme amacıyla CO₂ lazer kullanılabilir. Küretaj ve kriyoterapide olduğu gibi lokal yıkım sağlamak amacıyla da CO₂ lazer kullanılabilir. Neodymium-YAG lazerin derinin daha derin tabakaları tarafından absorbe edilmesinden dolayı daha yararlı olduğu savunulmuştur (96).

Topikal kemoterapi, genelde lokal sitotoksik bir ajan olarak etki etmekte olan 5-florourasil (5-FU) lokal seviyede artmış bir immünölojik cevabın oluşmasını sağlamaktadır. Büyük lezyonlarda regresyon sağladığı gösterilmiş olsa da bazal hücreli nevüs sendromlu hastalarda prekanseröz lezyonların tedavi ve profilaksisinde kullanılması daha uygun olabilir.

Topikal ve oral retinoidler, solar keratoz ve erken BHK'lerin üzerindeki etkilerini, epitelden kaynaklanan tümör hücrelerinde diferansiyasyonu indükleyerek gerçekleştirirler. Bu tedavilerin tümör regresyonu sağladığı, fakat tam kür sağlamadığı görülmüştür. Bu sebeple hastalığa predispozisyonu olan hastalarda kullanılması daha uygundur.

İntralezyonel interferon alfa 2b'nin üç hafta boyunca günde 3 defa 1.5 milyon IU uygulanmasıyla %85 başarı elde edilmiş ve kozmetik sonucun mükemmel olduğu bildirilmiştir (97).

Fotodinamik tedavi bazal hücrelerin hematoporfirini veya delta aminolevulinik asidi diğer hücrelere kıyasla daha yüksek oranda alması esasına dayanır. Bu özellik onları 625-630, 488 veya 514.5 nm dalga boylu ışığa duyarlı hale getirmektedir. Sonrasında uygulanan monokromatik ışık selektif olarak tümör hücrelerini öldürür. Dezavantajı ise hastaların haftalarca fotosensitif kalmalarıdır.

Radyoterapi

Radyasyon, DNA üzerinde direkt ve oluşan oksijen radikalleriyle indirekt etkilerle hücre ölümüne neden olan yüksek enerjili bir X ışınıdır. Kanser ve normal dokuların

radasyona olan toleransındaki farklılıklar nedeniyle kanser hücreleri ölür ve normal hücreler radyasyonun etkilerini tamir eder. Kanser hücrelerine olan hasar tümörün oksijen durumuna, fraksiyon büyüklüğü de denilen günlük radyasyon dozu ve toplam doza bağlıdır. Çoğu erken lezyon ortovoltaj makinelerle (100-250 kVp) veya lineer akseleratörlerle (6-12 MeV elektron) tedavi edilmektedir.

a) Primer Radyoterapi: Yassı epitel hücreli kanser veya BHK'i olan hastaların büyük bir kısmında primer radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. Radyasyon süresince oluşan akut etkiler eritem, kuru deskuamasyon, hiperpigmentasyon, ıslak deskuamasyon ve epilasyondur. Reaksiyonun boyutu tedavi edilen alan, total doz, günlük doz, tedavi süresi, hasta pigmentasyonu ve medikal komorbiditelere bağlıdır. Radyasyondan kaynaklanan kronik etkiler arasında epidermal atrofi, telanjiektaziler, kılsız ve kuru deri, subkutan fibrozis ve hiperpigmentasyon vardır. Tedavi süresi tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri ve kozmetik beklentiye bağlı olarak 1 haftadan 7 haftaya kadar değişir.

Radyasyonun avantajları, yüksek lokal kontrol oranları, çevredeki normal dokuların korunması ve burun, dudaklar, göz kapakları ve kulak gibi fonksiyonel veya kozmetik bir kayba neden olmadan temiz sınırların elde edilemeyeceği yerleri tedavi edebilmesidir. Radyasyonun dezavantajları arasında, atrofi, solukluk ve telanjiektazi gibi radyasyondan aylar veya yıllar sonra gelişebilen geç doku etkisi sayılabilir. Yapılan çalışmalarda radyoterapi veya cerrahiden 15 yıl sonra YEHK hastalarının kozmetik sonuçları değerlendirilmiştir (98). Takibin birinci ve on beşinci yıllarında, mükemmel veya iyi bir kozmetik sonuç elde edilen hastalarda %20'lik bir azalma gözlenmiştir. Bu azalma cerrahi uygulanan hastalarda olmamıştır. Dolayısıyla, genç hastalarda cerrahi tedavi, radyasyon tedavisine tercih edilebilir.

Radyasyonun diğer yan etkileri arasında tümörün sınırlarının tamamının radyasyon sahası içine alındığının kesinleştirilememesi, radyasyondan kaynaklanan malignensi riski ve radyasyonun başarısız olması durumunda yapılabilecek cerrahi işlemin komplikasyon oranının artırması sayılabilir. Burun ve kulakta ihmal edilebilecek oranlarda nekroz gelişen yüksek kontrol oranları %91-%97 olarak; göz kapağında %93'le %97 arasında değişen yüksek lokal kontrol oranları bildirilmiştir (99). Radyasyona bağlı komplikasyonlar açısından YEHK ile BHK arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Komplikasyonlar arasında ektropiyon, epifora ve konjonktival keratinizasyon vardır.

Prospektif randomize bir çalışmada 4 cm'den küçük BHK'u olan 347 hasta brakiterapi, kontakt veya yüzeysel eksternal ışın radyoterapi şeklinde radyasyon tedavisi veya Mohs dışında cerrahi eksizyon uygulanmak üzere randomize edilmiş. Takiplerde 4. yılda lokal rekürens oranları cerrahide %0.7, radyasyon tedavisinde %7.5 olarak bulunmuştur. Kozmetik sonuç cerrahi hastalarının %87'sinde ve radyasyon hastalarının %69'unda "iyi" olarak bildirilmiştir. Yazarlar cerrahinin radyasyona üstün olduğu sonucunu yayımlamışlardır (100).

b) Postoperatif Radyoterapi: Postoperatif radyasyon tedavisi için genel endikasyonlar; perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, nodal ekstrakapsüler yayılım, YEHK'lu hastalarda cerrahi sınırların pozitif olması, cerrahi sınırları pozitif olan seçilmiş bazı BHK hastaları ve rekürren deri karsinomu olan seçilmiş bazı hastalardır. Cerrahi olarak tedavi edilmiş bir alana radyasyon verildiği zaman, yara veya flep nekrozu ve kötü iyileşme riskleri artar. Fakat ileri vakalarda, radyasyon verilmezse, tümör tekrarı veya progresyon riski yüksektir. Perinöral invazyon YEHK'lar ve rekürren vakalarda, de novo BHK'lara oranla daha sık görülmektedir. Siniri içerecek şekilde cerrahi rezeksiyon genellikle postoperatif radyasyon tedavisiyle kombine edilir. Radyasyon alanları, gangliona uzanan sinir yolunu içermelidir. Agresif cerrahi ve radyasyona rağmen rekürens oranları %50 gibi yüksek olabilir (101). İki veya daha fazla sayıda lenf nodu tutulumu ve ekstrakapsüler yayılım radyasyon tedavisi endikasyonlarıdır. Bu vakalarda 50 ile 64 Gy arasında radyasyon verilir.

Postoperatif radyoterapi, YEHK eksizyonu tam olmayan fakat reeksizyonun uygun olmadığı veya hasta tarafından istenmediği vakalarda da uygulanabilir. Bazal hücreli karsinomu olan hastalarda, hangi hastanın erken postoperatif radyasyon tedavisi, hangi hastanın yakın takip gerektirdiği daha az bellidir. Postoperatif radyasyon tedavisi alan hastalara kıyasla tedavi almayan hastalarda tekrar oranları daha yüksektir. Fakat, tüm kontrol oranları göz önüne alındığında, hastalık tekrarlama durumunda uygulanan radyasyon tedavisi ile primer radyasyon tedavi sonuçları benzerdir. Dolayısıyla, fonksiyonel veya kozmetik olarak hassas olmayan bir alan için uyumlu bir hasta takip edilmeyi tercih ediyorsa, hastayı gözlemlemek uygun bir seçenek olabilir.

Boyun Lenf Nodu Diseksiyonu

Boyundaki çeşitli kompartmanlardan lenf nodları ile onları çevreleyen fibröz ve yağlı dokuların birlikte sistematik bir biçimde çıkarılmasıdır. Boyun diseksiyonunun amacı

boyundaki rejyonel lenf nodlarına olan metastazı eradike etmektir. Baş boyun kanserlerinde rejyonel lenf nodlarına yayılım başta histoloji, T sınıflandırılması ve primer tümör lokalizasyonu gibi birçok faktörle ilişkilidir. Örneğin histolojide perinöral invazyon veya intravasküler yayılım varsa risk yüksektir. Genellikle T evresi yükseldikçe nodal yayılım olasılığı yükselmektedir.

Dil ve ağız tabanı tümörleri yüksek boyun metastazı olasılığı taşıırken bukkal mukoza, dudak, nazal kavite tümörlerinin metastaz sıklığı daha azdır. Bu farklılık lenf damarlarının anatomik lokalizasyonu kadar bu kanserler arasındaki biyolojik farklılık nedeniyle de meydana gelmektedir. Bu nedenle boyun diseksiyonu kararı sadece boyunda palpabl lenf nodu bulunması ile ilgili değil tümörün büyüklüğü ve özellikleriyle de ilişkilidir. Bu nedenle ‘terapötik boyun diseksiyonu’ ve ‘elektif boyun diseksiyonu’ kavramları ortaya çıkmıştır.

a) Lenf Nodu Diseksiyonu Sınıflaması: Gelişen ve çeşitlenen boyun diseksiyonu tipleri için ilk kez 1988’de Amerikan Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi Baş Boyun Cerrahisi ve Onkoloji Komitesi tarafından sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflamada radikal ve modifiye radikal boyun diseksiyonu isimlerine ek olarak terminoloji sunmak, korunan ve diseke edilen lenfatik ve nonlenfatik yapıların belirtilebilmesi, standart bir isimlendirme sistemi oluşturmak, istenmiştir.

Tablo 3. Amerikan Baş Boyun Cerrahisi Derneği’nin boyun diseksiyonu komitesi tarafından hazırlanan boyun lenf nodu diseksiyon sınıflandırmaları

1991 Sınıflandırılması:	2001 Sınıflandırılması:
1-Radikal boyun diseksiyonu	1-Radikal boyun diseksiyonu
2-Modifiye radikal boyun diseksiyonu	2-Modifiye radikal boyun diseksiyonu
3-Selektif boyun diseksiyonu	3-Selektif boynun diseksiyonu (SND –
3a-Supraomohiyoid	diseke edilen seviye belirtilir.)
3b-Lateral	
3c-Posterolateral	
3d-Anterior	
4-Genişletilmiş boyun diseksiyonu	4-Genişletilmiş boyun diseksiyonu

Ayrıca diseksiyonu yapılan lenf nodu gruplarının sınırlarını belirlemek, basit ve öğrenilmesi kolay terimler oluşturmak ve tümörlerin servikal metastazlarının biyolojik davranışları ve onkolojik prensiplere dayanan bir sınıflandırma getirmek amaçlanmıştır.

Ardından 1991 ve 2001 yıllarında Amerikan Baş Boyun Cerrahisi Derneğinin boyun diseksiyonu komitesi tarafından sınıflandırma revize edilmiştir (Tablo 3).

b) Servikal Lenf Nodları: Baş ve boyundaki farklı primeri olan kanserlerin yayılma yolları boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda yapılan retrospektif serilerde gösterilmiştir (6)(102) (103) (104). Tutulum riski olan lenf nodu grupları kafa tabanından klavikulaya, boyunun posterior üçgeninden orta hat viseral yapılarına ve kontralateral boyun yapıları arasında yer almaktadır.

Sloan-Kettering Memorial Grubu tarafından gruplandırılan boyun lenf nodu bölgeleri, 2001 yılında Amerikan Baş ve Boyun Cerrahisi Derneği Boyun Diseksiyonu Komitesi grup 1, 2 ve 5'i kapsadıkları geniş alandan bağımsız olarak biyolojik özelliklerine göre ikiye ayırma kararı almıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Sloan-Kettering Memorial Grubu ve Amerikan Baş ve Boyun Cerrahisi Derneği Boyun Diseksiyonu Komitesi tarafından tanımlanan boyun lenf nodu bölgeleri

Sloan-Kettering Memorial Grubu	Amerikan Baş & Boyun Cerrahisi Derneği Boyun Diseksiyonu Komitesi
Seviye1-Submental ve submandibuler grup	Seviye 1A- Submental lenf nodları Seviye 1B- Submandibüler lenf nodları
Seviye 2- Üst juguler grup	Seviye 2A ve 2B- Üst Juguler lenf nodları
Seviye 3- Orta juguler grup	
Seviye 4- Alt juguler grup	
Seviye 5- Posterior üçgen grubu	Seviye 5A- Spinal aksesuar lenf nodları Seviye 5B- Transvers servikal ve supraklaviküler lenf nodları
Seviye 6- Anterior kompartman grubu	

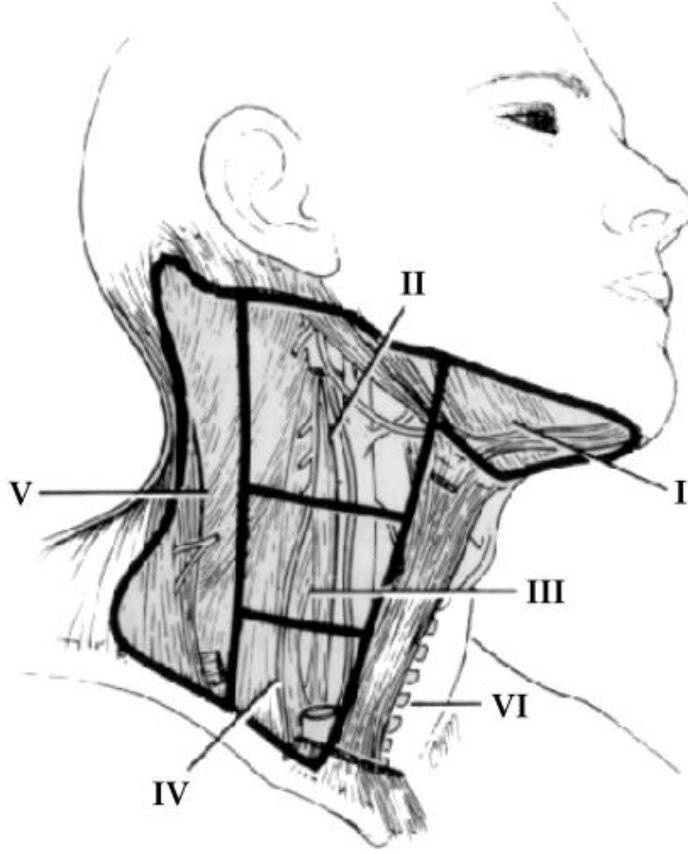
Submental Seviye 1A: Digastrik kasın ön karnı ile hiyoid kemik arasındaki trianguler alanda kalan lenf nodlarını içermektedir (Şekil 3). Ağız tabanı, dil anterioru, mandibuler alveolar kenarın anterioru alt dudak kanserleri için metastaz riskinin en yüksek olduğu

alandır. Primer kanser ağız tabanını, dudağı veya anterior orta yüz bölgesini tutuyorsa veya belirgin lenfadenopati varsa diseksiyonu gerekli olarak kabul edilmektedir.

Submandibuler Seviye 1B: Digastrik kasın anterior karnı, stilohiyoid kas ve mandibula korpus arasında kalan üçgendeki lenf nodlarını içermektedir. Pre ve post glandüler, ve pre ve post vasküler nodları içermektedir (Şekil 3). Diseksiyonunda submandibüler gland piyese dahil edilmektedir. Oral kavite, anterior nazal kavite, orta yüz yumuşak dokular ve submandibüler gland kaynaklı kanserlerde metastaz riski yüksektir.

Üst Juguler Seviye 2A ve 2B: İnternal juguler venin üst 1/3'ü komşuluğundaki spinal aksesuar sinirin etrafındaki lenf nodlarını içermektedir. Kafa tabanından hiyoid kemiğin alt kenarına doğru uzanmaktadır. Anterior sınırını stilohiyoid kas, posterior sınırını SCM kasının posterior kenarı oluşturmaktadır (Şekil 3). Oral kavite, nasal kavite, nasofarinks, orofarinks, hipofarinks, larinks ve parotis glandı kaynaklı kanserlerde metastaz riski yüksektir. Orofarinks kanserlerinde seviye 2B'nin tutulma olasılığı oral kavite ve larinks tümörlerine göre daha fazladır. Oral kavite veya larinks kanserinde seviye 2A tutulmamışsa seviye 2B için diseksiyon yapmak gerekli olmayabilir. Seviye 2 B nin diseksiyonu (submuskuler reses) morbiditeyi arttırmaktadır. Yeterli ekspozisyon sağlanması için spinal aksesuar sinirin manipülasyonu gereklidir ve selektif nod diseksiyonu yapılan hastaların az kısmında rastlanan trapez kas disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Seviye 2A lenf nodları spinal aksesuar sinirin oluşturduğu vertikal planın anteriorunda yer almaktadır. Seviye 2B lenf nodları spinal aksesuar sinirin oluşturduğu vertikal planın posteriorunda yer almaktadır.

Orta Juguler Seviye 3: İnternal juguler ven etrafındaki lenf nodlarının üst sınırını hiyoid kemiğin alt kenarı, alt sınırını ise krikoid kıkırdak oluşturmaktadır. Anterior sınır sternohiyoid kasın lateral kenarı, posterior sınır ise SCM kasının posterior kenarıdır. Oral kavite, nasofarinks, orofarinks, hipofarinks ve larinks kanserleri için metastaz riski taşımaktadır.



Şekil 3. Boyun lenf nodu bölgeleri (105)

Alt Juguler Seviye 4: İnternal juguler venin alt 1/3 etrafındaki lenf nodlarını içermektedir ve üst sınırını krikoid kıkırdak alt sınırını klavikula oluşturmaktadır. Anterior sınırda sternohiyoid kasın lateral kenarı, posterior sınırında SCM kası yer almaktadır. Hipofarinks, tiroid, servikal özofagus, ve larinks kanserleri için metastaz riski taşımaktadır.

Arka Üçgen Seviye 5A ve 5B: Spinal aksesuar sinirin alt yarısı ve transvers servikal arteri çevreleyen lenf nodlarını içermektedir. Supraklavikuler lenf nodları da bu grup içinde yer almaktadırlar. Üst sınırı yani apeksi SCM ve trapez kasların birleşme noktası, alt sınırı klavikula, anterior sınır SCM kasının posterior kenarı, posterior sınırı ise trapez kasının anterior kenarı oluşturmaktadır. Anterior krikoid arkus tarafından horizontal planda Seviye 5A ve 5B olarak ikiye ayrılmaktadır. Nazofarinks, orofarinks, posterior kafa cildi ve boyundaki cilt kanserleri için metastaz riski taşımaktadırlar. Aerodijestif kanal kanserlerinde tutulumları kötü prognoz göstergesidir. Seviye 5A Spinal aksesuar siniri çevreleyen lenf nodlarını içermektedir. Seviye 5B Transvers servikal arteri çevreleyen lenf nodlarını ve supraklaviküler lenf nodlarını içermektedir. Seviye 6 içinde yer alan “Virshow Nodülü” istisnadır.

Anterior Kompartman Seviye 6: Pre ve paratrakeal lenf nodları, prekrikoid lenf nodu olan “delphian nodu” peritiroidal lenf nodları ve rekürren larengeal sinir etrafındaki lenf nodları bu grup içinde yer almaktadır. Üst sınırda hiyoid kemik, alt sınırda suprasternal çentik, lateral sınırlarda karotis komunis arterleri yer almaktadır. Tiroid gland, glottik ve subglottik larinks, piriform sinüs apeksi ve servikal özofagus kanserleri için yüksek metastaz riski taşımaktadır.

c) Boyun Diseksiyonu Sınıflandırılması: Bu sınıflandırma 2001 yılında aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

1-Radikal boyun diseksiyonu: Superiorda mandibula corpus, inferiorda klavikula, medialde sternohiyoid kasın laterali, hiyoid kemik, anteriorda kontralateral digastrik kasın anterior karnı ve posteriorda trapez kasın anterior kenarı arasında kalan bölgenin diseksiyonudur. Seviye 1 den 5 e kadar tüm lenf nodu grupları, spinal aksesuar sinir, internal juguler ven, SCM kası piyese dahil edilmektedir.

2-Modifiye radikal boyun diseksiyonu: Radikal boyun diseksiyonundan farklı olarak spinal aksesuar sinirin, internal juguler venin veya SCM kası yapılarının herhangi birinin veya tümünün korunmasıdır.

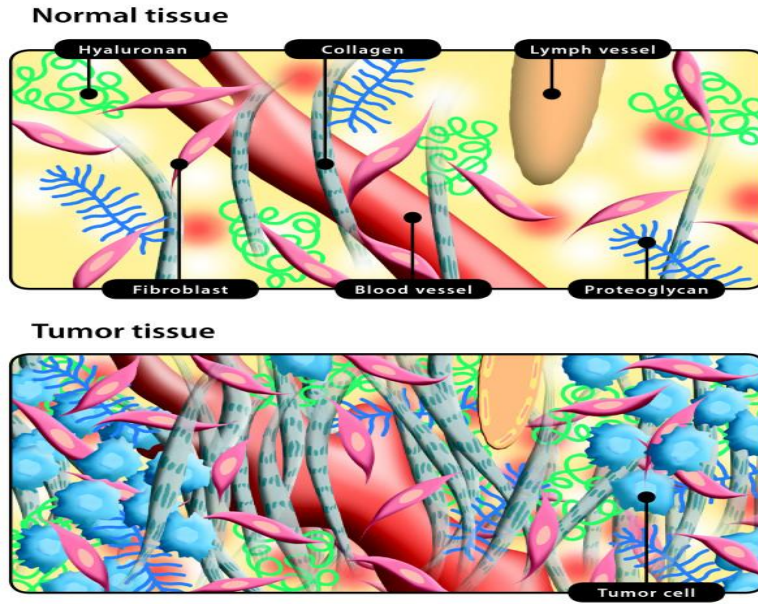
3-Selektif boyun diseksiyonu (SND –diseke edilen seviye belirtilir): Erken lenf nodu metastazları için risk altında olan hastalarda kullanılmaktadır. Primer tümör lokalizasyonuna göre erken metastaz riski taşıyan lenf nodu gruplarının en blok çıkarılması işlemini içermektedir. Çıkarılan lenf nodu grubu tümörün lokalizasyonuna ve bilinen invazyon paternine göre yapılmaktadır.

Baş ve boyundaki kutanöz maliniteler için selektif boyun diseksiyonu: Posterior saçlı deri ve boyun cildini içeren tümörler için SND 2-3-4-5 önerilmektedir. Anterior ve lateral yüz cildinde meydana gelen kutanöz maliniteler için seçilmesi önerilen SND 1a, 1b, 2 ve 3’tür. Lenfatik haritalandırma yöntemleri ile kutanöz malignitelerde beklenmeyen paternli metastazların tanımlanmasında gelecek vaat etmektedir.

4-Genişletilmiş boyun diseksiyonu: Boyun diseksiyonunda rutin olarak eksize edilmeyen yapıları içeren boyun diseksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Sentinel Lenf Nodu Tarihçesi

Kapiller seviyede interstisyel alana geçen damar içi bileşenlerin bir kısmı re-absorbe edilirken, bir kısmı da kapalı kör tüp şeklinde başlayan lenf damarları sayesinde lenfatik sisteme alınmaktadır. Bu işlem sırasında interstisyel alandaki malign hücreler de lenfatik sisteme geçebilmektedirler (Şekil 4).



Şekil 4. Lenfatik drenaj (106)

Tümörün bulunduğu yerden direne olacağı ilk lenf noduna SLN denir (107). Hipotetik olarak eğer SLN tümör içermiyorsa diğer lenf nodları da tümör içermiyor demektir. Bu durumda SLN’de tümör yoksa tedavide bölgesel lenf nodu diseksiyonuna gerek kalmaz (108). İlk olarak 1948’de Saphir ve Amromin (109) aksiller lenf nodlarının standart patolojik incelenmesinin meme kanserli hastalarda aksiller metastazın saptanmasında yeterli olmadığını gösterdiler. Çalışmalarında lenf nodlarının standart tek HE kesitlerinin aksine seri kesitlerinde metastatik lenf nodu saptama oranında artış olduğunu buldular. Daha sonraki pek çok araştırmacı da yine lenf nodlarının seri kesitlerinde metastaz saptama oranının standart tek kesite oranla yüksek olduğunu gösterdiler.

Ancak tüm lenf nodlarının rutin seri kesitlerle incelemesi hem çok masraflı, hem de fazla zaman gerektirmektedir. Giuliano ve ark. (110) 1991 yılında erken evre meme kanserlerinde “isosulfan blue dye” kullanarak lenfatik haritalama ile SLN biyopsisine başlamışlardır. 1993 yılında David Krag ve ark. (111) Teknesyum 99m ile işaretli filtre

edilmemiş sülfür koloidi tümöre yakın enjekte ederek SLN'nin gama prob ile tespitini göstermişlerdir. Daha sonra pek çok merkezde mavi boya ve lenfosintigrafi ikilisi beraber kullanılmaya başlanmıştır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Uygulamasında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

Günümüzde SLN tayini için iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; mavi boya ile lenfatik haritalama ve lenfosintigrafi ile gama probun birlikte kullanılmasıdır. Birçok merkezde bu iki yöntem birlikte uygulanmaktadır. Çünkü yapılan klinik çalışmalarda, her iki yöntem kombine kullanıldığında SLN tespitindeki başarı oranının arttığı gösterilmiştir.

Mavi boya ile SLN tayini: Bu yöntemde steril olarak enjekte edildiğinde dokuları mavi renge boyayabilen izosulfan mavisi veya patent blue-V denilen mavi boyalar kullanılır. Operasyon sırasında primer kitle çevresine intradermal olarak steril mavi boya enjekte edilir. Enjeksiyondan ortalama 5–10 dakika sonra boyun diseke edilerek maviye boyanan SLN görülüp çıkarılır. Mavi boya lenfatik sistemde oldukça hızlı ilerler ve sentinel bezden daha sonraki lenf bezlerine geçer. Aksiller insizyon gecikirse gerçek SLN yerine non-sentinel lenf bezleri çıkartılabilir. Mavi boyalı lenf bezi insizyondan önce görülemediği için insizyon gereksiz yere uzun olabilir ve ortamın hemorajisinden dolayı boyalı lenf bezlerinin görülmesinde zorluk yaratabilir. Aksillada olmayan sentinel lenf bezleri de görülemez. Nadir de olsa boyaya karşı allerjik reaksiyon bildirilmiştir. Ayrıca idrar boyaması ve ciltte tatuaj oluşturması gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yöntemle SLN'yi göstermedeki başarı oranı %65–93, yalancı negatiflik oranı ise %0–12 arasında bildirilmektedir. Bu da lenfatik haritalamada radyonüklid yöntemleri gündeme getirmiştir.

Preoperatif lenfosintigrafi ve cerrahi gama prob kullanımı: Lezyon çevresine enjekte edilen lenf radyofarmasötikleri lenf akımı ile lenfatik damarlar içinde ilerleyerek lenf kanallarını ve lenfositlerin fagositozu ile tutularak da lenf bezlerini sintigrafik olarak gösterir hale gelirler. Krag ve ark. (111) 1993'de memede radyonüklid enjeksiyonundan sonra ilk kez cerrahi gama probu kullanarak SLN'yi göstermişlerdir.

Sentinel lenf nodunun histopatolojik durumu kemoterapiyi yönlendirmede rol oynar ve prognoz açısından önem taşır. Lenfatik haritalamanın bir diğer özelliği de patoloğa tüm aksiller lenf nodları yerine metastaz olasılığı yüksek olan lenf nodunu daha detaylı inceleme olanağı vermesidir. Böylece rutin patolojik incelemelere göre daha fazla kesit alınarak yapılan

incelemelerle veya geleneksel boyamalara ek olarak İHK boyamalarla ve PCR ile mikrometastazları saptama başarısı artar.

Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri: Klasik lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler Teknesyum 99m ile bağlanan antimon veya renyum sülfid kolloiddir. Burada kullanılan koloidin partikül çapı 30 nanometreden küçüktür. Bu maddeler intradermal veya subdermal olarak enjekte edildiklerinde lenf damarları boyunca interstisyel basınçla ve damarların endotelyal filamentleri yardımıyla ilerleyerek lenf bezlerine ulaşırlar. Burada bulunan makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosite edilerek lenf bezinin görünür hale gelmesini sağlarlar. Partikül çapları çok büyük olmadığı için bir kısmı bu lenf bezinden geçerek sonraki lenf bezlerini görünür hale getirirler. Oysa sentinel lenf biyopsisinde amaç özellikle ilk lenf bezini saptamaktır. Birinci lenf bezinden sonra o bölgedeki lenf bezlerine geçiş cerrahide gama prob ile birinci bezin ayırt edilmesini zorlaştıracaktır. Bu nedenle SLN'yi gösterecek radyofarmasötiğin bazı özelliklerinin olması gerekir. Radyofarmasötik lenfatiklerden hızlı taşınmalı, lenf bezinde yüksek oranda tutulmalı ve burada sebat etmelidir. Bunlar da enjekte edilecek koloidin çapı ile yakından ilgilidir. İdeal partikül çapı lenf damarlarında hızlı hareket edebilecek kadar küçük, sistemik dolaşıma girmeyecek kadar da büyük olmalıdır. Yüz nanometreden küçük partiküller kapiller membranından geçtiği ve kana karıştığı için lenf bezlerine ulaşmaz. Beş yüz nanometreden büyük partiküller ise enjeksiyon yerinden hiç harekete geçmeyip interstisyel bölgede takılı kalabilir. Lenfosintigrafi için ideal partikül büyüklüğü 100–200 nanometredir. Partikül büyüklüğü lenf bezinin görülme zamanını ve görüntülenen lenf bezi sayısını da etkiler. Partikül çapı küçüldükçe lenf bezleri daha hızlı ve çok sayıda görünür. Partikül çapı arttıkça lenf bezinin görünme zamanı uzar ve sayısı azalır. ABD'nde lenfosintigrafi için lisanslı nanokolloid maddesi yoktur. Bu nedenle bu ülkede daha çok karaciğer ve dalak sintigrafisinde kullanılan ve partikül çapı 1 mikrondan (1000 nanometre) fazla olan sülfür kolloid maddesi 0.22 mikronluk filtrelerden geçirilerek lenfosintigrafi ajanı olarak kullanılmaktadır. Amerika'da yapılan çalışmalarda genellikle titre edilmiş sülfür kolloid kullanıldığı görülmektedir. Enjekte edilen radyofarmasötiğin hacmi de lenflerin görülmesini etkilemektedir. Yüksek hacim lenf damarlarındaki filamentleri açarak daha hızlı transporta yol açabilir.

Enjeksiyon Teknikleri: Enjeksiyon yeri tartışmalıdır. Sentinel lenf biyopsisi için en çok kullanılan subdermal ve peritümöral enjeksiyonlar olmuştur. Subdermal enjeksiyon

yöntemi, Veronesi ve ark. (91) tarafından tanımlanmıştır. Bu grup düşük hacimli subdermal enjeksiyon ile 50–200 nanometre çaplı kolloid kullanarak SLN saptama oranını %98 bulmuştur.

Lenfosintigrafi çekim ve görüntüleme: Enjeksiyondan sonra hasta mutlaka Nükleer Tıp bölümünde görüntülenmelidir. Subdermal enjeksiyon yöntemi ile SLN genel olarak daha hızlı görünür hale gelmektedir. Alınan görüntülerde lenf bezi saptandıktan sonra cilt üzerine iz düşümü kamera altında ve hasta ameliyat pozisyonunda iken silinmez bir kalemle işaretlenir. Eğer anterior pozisyonunda sentinel bez görünmezse yan görüntülerde araştırılmalıdır. Lenfosintigrafi görüntüleri cerraha SLN'nin yerini tam ve kesin olarak gösterir. Bunlar da hem ameliyatın süresini kısaltır, hem de SLN biyopsisi işleminin doğruluğunu artırır.

Gama Prob Uygulaması: Gama prob ile intraoperatif SLN lokalizasyonu, radyonüklidin enjeksiyonundan sonra 2-18 saat içinde yapılabilir. İdeali ise enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içinde yapmaktır. Daha erken dönemde sentinel lenf bezi radyoaktiviteyi tutmamış olabilir. Daha geç dönemde ise nonsentinel lenf bezlerine aktivite geçmiş olabilir.

Operasyonda hasta uyutulduktan sonra tümör çevresine mavi boya enjekte edilir. Bu sırada gama ışınlarını sayabilen cerrahi gama prob ile bölge taranarak en yüksek sayım veren ve genellikle sintigrafide işaretlenmiş bölge saptanarak insizyon buradan yapılır. İnsizyondan sonra maviye boyanmış olan lenf bezi gözle görülmeye çalışılırken bir yandan da steril bir kılıf içerisine konulmuş olan gama prob ile en yüksek radyoaktivite veren alanlar araştırılır. Bölgede prob ile önce en yüksek sayım veren alan bulunmaya çalışılır. Sentinel bez bulununca eğer mavi de boyanmışsa buradan en az 10 saniye süre ile radyoaktivite sayımı toplanır. Bu yüksek sayım veren lenf bezi cerrahi olarak çıkartıldıktan sonra geride kalan aktivite sayılır. Bu sayımlar lenf bezindeki aktivitenin in vivo 1/3'ü, ex vivo ise 1/10'undan azı olana kadar, aksilladaki radyoaktif dokular çıkartılır. Genellikle 1, bazen de 2–3 adet SLN olabilir. Gama prob kullanımı hem cerrahinin süresini kısaltır, hem de insizyonun kısa olmasını sağlar. Seçilen cerrahi gama probun kullanılan radyofarmasötüğün enerjisine duyarlı olması, dokudan farklı alanlardan gelen ışınları iyi ayırt edebilmesi gerekmektedir. Eğer uygun prob kullanılmazsa sonuçlar yanıltıcı olabilir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsi Uygulamasında Karşılaşılan Sorunlar: Sentinel lenf nodu biyopsisinde başarıyı etkileyen pek çok faktör vardır. Özellikle lenfosintigrafi ve cerrahi

prob için enjekte edilecek radyofarmasötiğin kolloid çapı, yoğunluğu, hacmi, radyoaktivitenin miktarı, enjeksiyon yeri ve sayısı, hastanın görüntülenme ve operasyon zamanı başarı yüzdesini etkilemektedir. Yine de yöntemdeki tüm etkenlerin optimum olduğu düşünülse bile sonuçlar %100 olmamaktadır. Bunun da çeşitli nedenleri vardır. Hastalarda bu tür yeni yaklaşımlarda yöntemin açıklarını bilmekte fayda vardır. Bunlardan bir tanesi SLN'nin metastazla işgal edilip sintigrafide görülmemesi ve bunun yerine gerek sintigrafi ve gerekse prob ile nonsentinel ve tümör negatif bir lenf bezinin SLN olarak yorumlanmasıdır. Bu durumda sintigrafi yalancı negatif olarak değerlendirilir. Bu durum daha çok ileri evre hastalarda ve klinik olarak palpe edilen lenfadenopatisi olan hastalarda görülür. Zaten SLN biyopsisi, bu gibi hastalarda değil erken evre cilt kanserinde uygulanmalıdır. Bir diğer konu da skip metastaz veya sıçrayan metastazdır. Çok nadir de olsa en yakın lenf bezinde değil de bir sonraki lenf noduna metastaz yapabilir. Bu durumda sintigrafide görülen SLN tümör negatif olsa da diğer lenf noduna metastaz olması prognozu değiştirecektir.

Bir başka sorun da tümörün SLN'nin boyunda değil de preauriküler gibi boyun dışında bir yatakta oluşudur. Bu durumda sintigrafi çekilmeden sadece prob ile çalışılırsa lenf bezi görülüp yakalanamayacaktır. Sentinel lenf nodunun görünme oranını etkileyen bir diğer etkenin de yaş olduğu saptanmıştır. İleri yaşlardaki hastalarda lenf bezi dokusundaki yağ oranı artmıştır.

Sonuç olarak SLN biyopsisi erken evre cilt kanserlerinde uygulamada farklılıklar olmasına rağmen, başarı oranının yüksek oluşu nedeniyle erken evre hastalara yaklaşımda dikkat çeken bir yöntemdir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Radyasyon Güvenliği: Sentinel lenf nodu uygulamalarında ilişkili sağlık personelinin (cerrah, nükleer tıp uzmanı, patolog, anesteziist, hemşire) radyasyona maruz kalma dozunun güvenlik sınırını aşmadığına dair pek çok çalışma vardır (112). Verilen dozun çok düşük olması (0.1–1.0 mCi) ve yarılanma ömrünün kısa olması (Teknesyum^{99m} için 6 saat) göz önüne alındığında, radyasyon açısından maruz kalınan doz ortalama 10.2 miliremdir. Operasyon odasındaki diğer personelin (anesteziist, hemşire) ve patoloğun maruz kaldığı doz ise yaklaşık bu dozun %5'i kadardır (113). Özetle bir cerrahın yıllık müsaade edilen radyasyon güvenlik limitini geçmesi için yılda 5000'den daha fazla SLN biyopsisi yapması gerekmektedir. Bir başka hesaplama ile primer cerrah yılda 2190 saat, hemşire 33333 saat ve patolog 14705 saat çalıştığında güvenlik limitini aşar (114). Ayrıca hamile vakalarda SLN çalışmasında uygulanan dozun güvenlik sınırını aşmadığı ve bu

vakalarda prenatal ölüm, malformasyon, mental yetersizlik riskinde artışa neden olmadığını bildiren yayınlar vardır (115). Bununla birlikte SLN biyopsisinin gebelikte kontrendike olduğunu bildiren çalışmalar da mevcut olduğundan gebelikte uygulanması halen tartışmalıdır (17).

Sentinel Lenf Nodunun Patolojik Anatomik Değerlendirilmesi: Lenf nodu metastazı olup olmaması, bir karsinomun prognozunu tahmin etme ve adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli unsurdur. Diğer bilinen tüm prognostik veriler lenf nodu durumuna kıyasla çok geri plandadır. Bu nedenle bir cilt karsinomu vakası ile uğraşırken histolojik tip, boyut, yerleşim gibi tümöre ait primer özelliklerinden önce, dikkatli bir lenf nodu incelemesi yapmayı gerektirmektedir.

Mikrometastazın kötü prognostik etkisi olduğunun anlaşılması için prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Mikrometastaz alanları rutin mikroskopik incelemede gözden kaçabilmektedir. Birçok çalışmada N_0 olarak değerlendirilen vakaların arşiv materyalleri yeniden değerlendirildiğinde mikrometastazların saptanabildiği gösterilmiştir. Bu vakaların da diğer N_0 vakalara göre daha kötü bir prognoz gösterdiği anlaşılmıştır. Bu yeniden değerlendirme çok çok fazla sayıda kesit alınarak ve hatta epitelyal belirleyicilerin kullanıldığı İHK boyamalar kullanılarak yapıldığında, daha önce saptanmayan mikrometastazların saptanma olasılığı %20'lere yaklaşmaktadır (116).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (TÜTF-GOKAEK 13.06.2012 tarih, 2012/131 protokol no'lu ve 09 numaralı kararı) başlandı (Ek 1). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2005 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında dudak YEHK tanısı ile yatan; sintigrafik, cerrahi ve patolojik açıdan SLN değerlendirilen 30 erkek, 9 kadın hastanın muayene, tetkik, tedavi ve takip sonuçlarının değerlendirmesi ve bu sonuçlarla dudak YEHK'larına ait lenf nodu haritasının oluşturulması amaçlayan bu çalışma kesitsel ve tanımlayıcı desende tasarlandı.

Operasyona alınacak olan hastalara, operasyondan 2-4 saat önce lezyon çevresine 2 kadrandan Tc ⁹⁹ nanokolloid 0.3 mci, 0.1 ml hacimde intradermal enjeksiyon yapıldı. Lenfosintigrafi, çift başlı gama kamera ile düşük enerjili ve yüksek çözünürlüklü kolimatör kullanılarak 128x128 matrikste 60 ve 30 saniyelik dinamik ve 256x256 matrikste 2 saat boyunca 5 dakikalık statik çekim anterior ve lateral pozisyonda uygulandı. İlk 30 dakika SLN tespit edilemeyen vakalarda 4 saate kadar statik çekime devam edildi. Lenfosintigrafide tespit edilen SLN gama prob (C-trak system; Care Wise, Morgan Hill, California) ile cilt işaretlemesi yapılarak lokalize edildi. Operasyonda hastalara rutin olarak perilezyoner 1 cc metilen mavisi enjeksiyonu yapılarak 10 dakika sonra SLN gama prob eşliğinde eksize edildi. Sentinel lenf nodları uzun eksenine paralel olacak şekilde ortadan ikiye bölündü. Bölünen lenf nodlarının her iki yarımı ayrı ayrı kasetlerde bloklanarak takibe alındı. Her iki yarım parça fazla tıraşlanmadan ikişer kesit *Hemotoksilen-Eosin* (HE) ile boyandı. Bunları takip eden iki kesit İmmunohistokimya (İHK) çalışması için ayrıldı ve sonraki 2 kesite tekrar HE çalışıldı.

Böylelikle metastazın en fazla bulunduğu lenf nodu merkezinden toplam 12 kesit alınmış oldu. İlk HE çalışılan kesitlerde metastaz saptanan SLN'larına ileri bir aşama olan İHK çalışması yapılmadı. Sadece HE boyaması ile negatif veya şüpheli olarak değerlendirilen lenf nodlarına İHK çalışma yapıldı. Tümör belirleyicisi olarak AE₁/AE₃ olarak adlandırılan pansitokeratin kokteyli kullanıldı. Son iki HE kesitte hem daha derin inceleme yapılması, hem de İHK uygulamasının kontrolü amaçlandı.

Çalışma Popülasyonu

Bu prospektif, olgu kontrol çalışmasına Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2005 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında alt dudak YEHK tanısı ile yatan; SLN sintigrafik, cerrahi ve patolojik açıdan değerlendirilen vakalar kabul edilmiştir. Çalışma hastaların muayene, tetkik, tedavi ve takip sonuçlarının değerlendirmesi ve bu sonuçlarla dudak epidermoid karsinomlarına ait lenf nodu haritasının oluşturulması amacıyla kesitsel, tanımlayıcı desende tasarlanmıştır.

Dudak dışı malign tümörler ve YEHK dışındaki dudak lezyonları olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmaya yaşları 32 ile 81 arasında değişen 9'u kadın, 30'u erkek toplam 39 kişi dâhil edilmiştir.

Sintigrafik Değerlendirme

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından operasyona alınacak olan hastalara, operasyondan 2-4 saat önce lezyon çevresine iki kadrandan Tc ⁹⁹ nanokolloid 0.3 mci, 0.1 ml hacimde intradermal enjeksiyon yapıldı. Lenfosintigrafi, çift başlı gama kamera ile düşük enerjili ve yüksek çözünürlüklü kolimatör kullanılarak 128x128 matrikste 60 ve 30 saniyelik dinamik ve 256x256 matrikste 2 saat boyunca 5 dakikalık statik çekim anterior ve lateral pozisyonda uygulandı. İlk 30 dakika SLN tespit edilemeyen vakalarda 4 saate kadar statik çekime devam edildi. Lenfosintigrafide tespit edilen SLN gama prob (C-trak system; Care Wise, Morgan Hill, California) ile cilt işaretlemesi yapılarak lokalize edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırma sonucunda elde edilen veriler gözden geçirilip, SPSS for Windows v13.0 istatistik paket programı (Lisans No: 9770-7126-2A72-6503-8D58-6537-CF2C) kullanılarak uygun istatistiksel analizler yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, varyanslarının homojenliği Levene testi ile incelendi (Tablo 5). Normal dağılıma uygun ve varyansları istatistiksel olarak benzer olan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda, bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler [ortalama $\pm$ standart sapma] biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan ve/veya varyansları istatistiksel olarak farklı olan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri [medyan (%25 -%75)] biçiminde gösterildi. Nitel veriler için istatistiksel analizlerde ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin varlığı pearson korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi % 95 güvenilirlikle ($p < 0.05$) kabul edildi.

Tablo 5. Verilerin normal dağılıma uygunlukları ve varyanslarının homojenliğinin karşılaştırılması

	Normal dağılıma uygunluk (p*)	Varyansların homojenliği (p**)
Yaş (yıl)	0.884	0.575
Lezyon süresi (yıl)	0.043	0.552
Lezyon büyüklüğü (mm ²)	0.004	0.016
Lenf nodu level grubu	0.106	0.953
Takip süresi (gün)	0.000	0.078
Lezyonun yeri	0.004	0.580
Yaş grupları	0.014	0.510
Takip süre grupları	0.000	0.921

*: Kolmogorov-Smirnov testi; **: Levene test

BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz yaş, lezyon süresi, lezyon alanı ve takip sürelerine ait verilerin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 6 ile özetlenmiştir. Buna göre dudak YEHK tanısı alan kadınların yaş ortalaması 67.44 ± 8.918 iken, erkeklerin yaş ortalaması 59.97 ± 10.801 'dir. Lezyon oluşuktan sonra ortalama başvuru süresi kadınlarda 2, erkeklerde 1.5 yıl olarak görülmektedir. Lezyonların büyüklükleri değerlendirildiğinde kadınlarda 600 mm^2 , erkeklerde 200 mm^2 ortanca değerleri saptanmıştır. Takip süresi ortanca değerlerinin kadınlarda 356, erkeklerde 225 gün olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyetlere göre verilerin dağılımı

	Kadın	Erkek
Yaş (yıl)*	67.44 ± 8.918	59.97 ± 10.801
Lezyon süresi (yıl)**	2.000 [0.6 – 6.0]	1.500 [0.2 – 10.0]
Lezyon alanı (mm^2)**	600 [50 - 4900]	200 [25 - 2000]
Takip süresi (gün)**	356 [0 - 1279]	225 [0 - 1568]

*: ortalama $\pm$ standart sapma; **: ortanca [minimum – maksimum] şeklinde gösterilmiştir.

Cinsiyetlere göre hastalık tanı koyma yaşları incelendiğinde; kadınların %77.8'i, erkeklerin % 50.0'ı 60 yaşın üstündedir (Tablo 7). Kadınlarda 60 yaş altı 2 hasta (%22.2) ; erkeklerde ise 15 hasta (% 50.0) tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre kadınlarda dudak YEHK görülme sıklığı 60 yaş üstünde artış göstermektedir.

Tablo 7. Cinsiyete göre tanı anında yaş dağılımları

Yaş	<60 yaş	≥60 yaş	Toplam
Kadın	2 (%22.2)	7 (%77.8)	9 (%23.1)
Erkek	15 (%50.0)	15 (%50.0)	30 (%76.9)

Lezyon süresi ile lezyon boyutu Pearson Korelasyon analiziyle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0.380).

Kadınların %44'ünün, erkeklerin %33'ünün 1 yıldan uzun takipleri yapılabilmektedir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda cinsiyetlere göre hastaların takip süreleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların cinsiyetlerine göre takip süreleri

Takip süresi	1 yıla kadar	1 yıldan fazla	Toplam
Kadın	5 (%56)	4 (%44)	9
Erkek	20 (%67)	10 (%33)	30

χ^2 - Fisher Exact test, p=0.408

Lezyonların lokalizasyonu dikkate alındığında boyun Ia, Ib ve V bölgelerinde yoğunluk görülmekle beraber; dudak sağ tarafında lezyonu olan bir hastada Ia bölgesiyle birlikte IV. bölgede de SLN'na rastlanmıştır. Üst dudak sağ tarafta lezyonu olan bir hastada ise Ia ve Ib bölgelerine ilave olarak preauriküler bölgede de SLN işaretlenmiştir (Tablo 9). Sentinel lenf nodlarının tamamı lezyonlara ipsilateral olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Tümör lokalizasyonlarına göre sentinel lenf nodlarının dağılımı

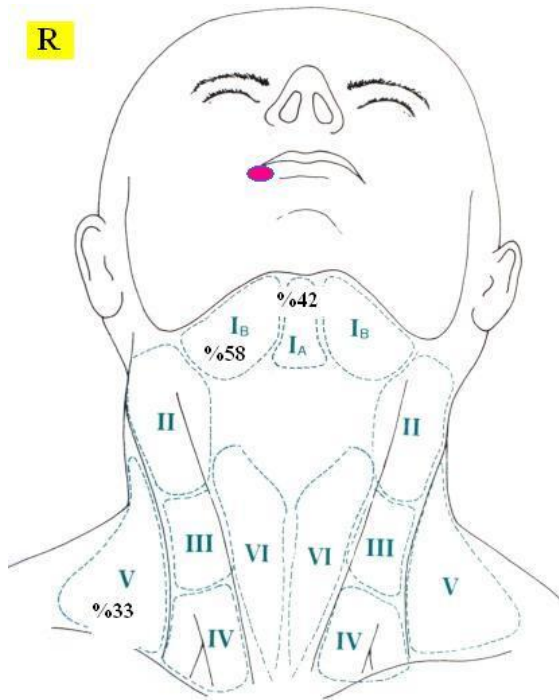
SLN	Ia	Ib	Ia, Ib	Ia, IV	Ia, V	Ib, V	Ia, Ib, V	Ia, Ib, P*	Toplam
lokalizasyonu									
Sağ	2	2	0	1	0	3	1	1	10
Sol	5	5	5	0	0	0	1	0	16
Orta	0	1	0	0	2	0	0	0	3

* P: Preauriküler lenf nodu

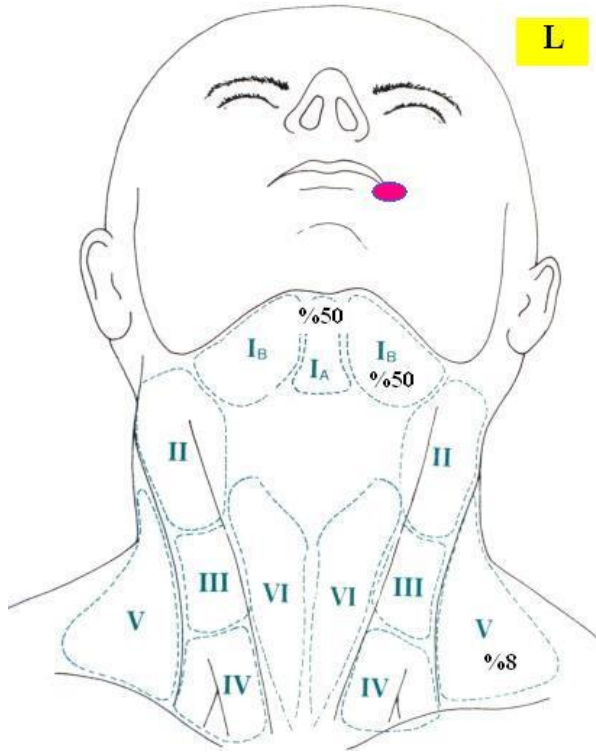
Dudak sağ tarafındaki lezyonlarda sentinel lenf nodları % 42 oranında Ia, % 58 oranında Ib ve % 33 oranında V. bölge boyun lenf nodunda tespit edildi (Şekil 5). Dudak solundaki lezyonlarda ise % 50 Ia, % 50 Ib ve % 8 V bölgede tutulum görüldü (Şekil 6). Dudak orta hattını tutan lezyonlarda bu oran sırası ile % 67, % 33 ve % 67 olarak gözlemlendi (Şekil 7) (Tablo 10).

Tablo 10. Dudaktaki lezyonun konumuna göre boyun SLN bölgeleri

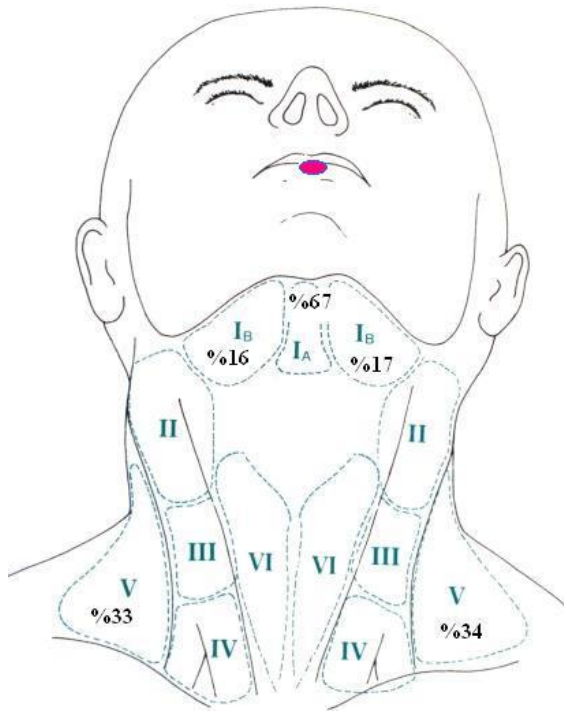
	Ia	Ib	V	Toplam
Sağ	5 (%42)	7 (%58)	4 (%33)	12
Sol	12(%50)	12(%50)	2 (%8)	24
Orta	2 (%67)	1 (%33)	2 (%67)	3



Şekil 5. Dudak sağında yerleşimli yassı epitel hücreli karsinomlarda sentinel lenf nodlarının görülme oranları (117)



Şekil 6. Dudak solunda yerleşimli yassı epitel hücreli karsinomlarda sentinel lenf nodlarının görülme oranları (117)



Şekil 7. Dudak orta hat yerleşimli yassı epitel hücreli karsinomlarda sentinel lenf nodlarının görülme oranları (117)

TARTIŞMA

Ülkemizde sigara ve alkol kullanımının erken yaşta başlaması ve yaygın olması, açık alanlarda çalışma ile yoğun güneş ışınlarına maruz kalınması, güneş koruyucu kremlerin kullanımının önemi konusunda bilgisiz olunması, bilinçsiz güneşlenme gibi predispozan faktörler; sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyenin düşüklüğü, koruyucu sağlık hizmetlerinin yaygınlaşamaması gibi sebeplerle cilt malignitelerine sıkça rastlamaktayız.

Deri kanserleri en sık görülen malignite türüdür (2). Cilt tümörleri içinde dudak özellikli bir yere sahiptir. Özellikle alt dudak güneş ışınlarına, sigaranın mekanik ve termal hasarlarıyla daha fazla karşılaşmaktadır. Kozmetik, fonksiyonel ve sosyal anlamda hastayı rahatsız edici bir durum olması, hastaların hekime gidişini hızlandırırsa da gecikmiş ve ileri evrelere ulaşmış hastalar mevcuttur.

Yapılacak operasyonlar planlanırken, yalnızca tümör dokusunun uzaklaştırılması değil, fonksiyonel ve estetik anlamda da beklentilerin karşılandığı kozmetik açıdan kabul edilebilir bir sonuç beklenir (118). Özellikle ileri evre baş boyun tümörlerinde hastaların fonksiyonel durumları ve yaşam kalitelerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır (119).

Agresif tümörlerde lenf nodu metastazları sıklıkla görülmektedir. Bu durumda primer tümörün eksizyonu yaşamsal tehlikeyi azaltmakta yetersiz kalmaktadır. Baş boyun bölgesi cildin YEHK'lerinde metastatik lenf nodu varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkilediği için, boyun diseksiyonu tedaviyi tamamlayıcı bir modalite olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak boyun diseksiyonu morbidite ve mortalitesi yüksek, deneyimli bir kadro gerektiren, uzun süreli bir cerrahi prosedürdür. Boyun diseksiyonuna karar vermek için radyolojik olarak metastatik

lenf nodlarının görüntülenmesi veya SLN örnekleme gerekmektedir. Sentinel lenf nodu örnekleme için nükleer tıp yöntemlerinin kullanılması altın standart olmakla birlikte metilen mavisi kullanarak da SLN cerrahi sırasında görünür hale getirilebilmektedir.

Her sağlık kuruluşunda nükleer tıp desteği olamayacağı düşünüldüğünde, SLN biopsisi almak imkansız gibi görünmekle birlikte, alt dudak YEHK'lerinde en sık metastaza uğrayan sentinel lenf nodları bu çalışmanın ışığında değerlendirilebilecektir. Primer tümörün yerleşimine göre en sık metastaz alan boyun lenf nodu haritalaması ile selektif boyun diseksiyonu veya haritalamaya göre belirlenecek boyun lenf nodu seviyelerinden biopsi alınması mortalite ve morbiditeyi azalttığı gibi, erken tanı için de kolay ve ucuz bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastalarımızın verileri incelendiğinde ilk olarak erkek hastaların kadın hastalardan sayıca fazla oldukları görülmektedir. 39 hastanın 9 (%23) tanesi kadın, 30 (%77) tanesi erkektir. Bu durum literatürle uyumludur (120). Erkeklerde fazla görülmesinin nedenini mesleksi ve sosyokültürel sebeplerle daha fazla güneşe maruziyetle açıklanabilmektedir. Hastaların yaşları değerlendirildiğinde kadınlarda 67.44 ± 8.918 iken, erkeklerin yaş ortalaması 59.97 ± 10.801 'dir. Bu bilgiler de literatürle uyum içerisindedir (121). Literatürde deri kanserlerinin görülme yaşı 60 yaş ve üstü olarak rapor edilmektedir (122). Kadınlarda 60 yaş altı 2 hasta (%22.2) ; erkeklerde ise 15 hasta (% 50.0) tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre kadınlarda dudak YEHK'nin görülme sıklığı 60 yaş üstünde artış göstermektedir. Ortalama ve standart sapmalarla yapılan değerlendirmelerde literatürle uyum sağlanmış olmasına rağmen hastaların tek tek değerlendirilmesi literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Literatürdeki çalışmaların ortalama veya ortanca değerleri ile yapılması sonucu böyle bir farklılığın oluştuğunu düşünmekteyiz.

Lezyon oluşuktan sonra doktora başvurma süresi kadınlarda 2, erkeklerde 1.5 yıl olarak gözlenmiştir. Yine başvuru sırasında lezyon büyüklüğü kadınlarda 600 mm^2 iken erkeklerde bu değer 200 mm^2 olarak ölçülmüştür. Bu bulgularla erkeklerin kadınlara göre daha hızlı doktora başvurduğu ve bu sebeple lezyonlarının daha küçük boyutta olduğu düşünülmektedir. Rowe ve ark. (123). ile Silverman ve ark(124). çalışmalarında BHK'larda eksizyonel cerrahi sonrası takiplerde küçük lezyonların %3-5, büyük lezyonların %9-10 arasında nüks ettiğini göstermişlerdir. Bu durum YEHK'lerde %70-85 değerlerine ulaşmaktadır (125). Hastaların sağlık kurumuna başvurma sürelerinin tedavi sonucuna olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Takip süreleri incelendiğinde erkeklerde 225, kadınlarda 356 gün ortanca takip süresi görülmektedir. Çalışmamızdaki en uzun takip süresi 1568 gündür.

Kadınların %44'ünün, erkeklerin %33'ünün 1 yıldan uzun takipleri yapılabilmektedir. Hastalarla yapılan görüşmeler sonucunda kadınların hekime başvuru süresindeki gecikmeye karşı takip sürelerindeki uzunluk, kadın hastaların kötü bir sonuçla karşılaşma endişesi ile hekime başvurmakta zaman kaybettikleri, ancak yine aynı endişe ile tedavi ve takiplerinde daha düzenli ve uzun süreli oldukları lehine yorumlanmıştır.

Toplam üç hastada nüks görülmüş olup, nüks görülme süreleri ilk cerrahi eksizyondan 1- 3 yıl sonra olmuştur. Kliniğimizde Mohs cerrahisi konusunda deneyimli ekip olmadığı için bu teknikten yararlanılamamaktadır. Bu teknik sayesinde cerrahi sınırda tümör bırakılması engellenebilmektedir (126-128).

Aynı bölgede ortaya çıkan lezyonları eksik patolojik değerlendirme, yetersiz cerrahi eksizyon ve uzun süre radyasyona maruz kalmaya bağlı yeni bir lezyon olarak değerlendirmekteyiz. Literatürde de ilk lezyondan sonraki ilk iki ile beş yıl içinde ikinci bir lezyon görülme riskinin %50'ye kadar çıktığı belirtilmiştir (129).

Cilt kanserlerinin etyolojisi arasında en çok üzerinde durulan faktör güneşe maruziyettir. Güneşin zararlı etkilerine maruz kalma, özellikle mesleğe bağlı olarak artış göstermektedir (130). Çiftçiler bu meslek gruplarının başında gelmektedir. Kliniğimiz tarımın yaygın olduğu bir bölgede olduğundan, deri kanserlerine rastlanma oranının daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir. Hastalarımızın tamamının hayatlarının bir kısmında çiftçilikle uğraştıkları görülmektedir. Bölgemizde sigara ve alkol yaygın olarak tüketilmektedir. Sigara ve alkol deri kanseri etyolojisinde yer almamaktadır (131). Ancak dudak YEHK tanısı alan hastalarımızın yarısından fazlasında sigara ve alkol tüketim öyküsünün pozitifliği anlamlı kabul edilebilir. Literatürde dudak kanseri etyolojisinde sigara ve alkol önemli bir yere sahiptir (131).

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 39 hastanın 2'si üst dudakta, 37'si ise alt dudaktadır. Wilson ve ark. (132), Ezzobi ve ark. (133) ile Demir ve ark. (134)'nın çalışmaları da dudak kanserlerinin çoğunlukla alt dudakta yerleştiğini desteklemektedir.

Literatürde SLN lenfosintigrafisi cilt maligniteleri içerisinde en çok MM'lu hastalarda kullanılmaktadır (104). Bu durumun MM'un sık ve hızlı metastaz eğiliminde olması ile açıklanacağını düşünmekteyiz. O'Brein ve ark (135) yaptıkları çalışmada baş ve boyun MM'larının lenfatik drenaj paternleri çıkartılmış olmakla beraber, %8-43 hastada beklenmeyen drenaj noktaları da gösterilmiştir.

Willis ve ark. (102) çalışmasına göre SLN lenfosintigrafisi preoperatif yapıldığında %86, operasyon günü yapıldığında %91 daha doğru sonuç verirken, lokalizasyon ve

sınıflandırmada %96 tutarlı olmaktadır. Bizim çalışmamızda da aynı gün işaretleme tekniği kullanılmıştır.

Dudak YEHK tedavisinde lenf nodu metastazı dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Metastaz varlığında boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Boyun diseksiyonu morbiditesi yüksek, maliyetli ve zor bir işlemdir. Boyun diseksiyonuna karar vermek için özellikle erken evrelerde radyolojik olarak metastazın gösterilmesi veya altın standart kabul edilen SLN biopsisi gerekmektedir. Bu çalışma ile dudak YEHK'ların boyunda yaptıkları lenf nodu metastazlarına yönelik bir fikir vermekte olup, yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmamızla gelecekte bu yönde yapılacak çalışmalara ışık tutmak veya SLN işaretleme imkânı bulunmayan merkezlerde yapılacak SLN biopsilerine yardımcı olmak düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2005 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında dudak YEHK tanısı ile yatan; sintigrafik, cerrahi ve patolojik açıdan SLN değerlendirilen 30 erkek, 9 kadın hastanın muayene, tetkik, tedavi ve takip sonuçlarının değerlendirilmesinde:

1. Hastaların 9 (%23.1)'u kadın 30(76.9)'u erkek olarak saptandı.
2. Kadın hastaların yaş ortalaması 67.44 ± 8.918 , erkek hastaların 59.97 ± 10.801 idi.
3. Lezyon süresi kadınlarda 24 [6-72] ay, erkeklerde 18 [2-120] ay olarak saptandı.
4. Lezyonların büyüklüğü kadınlarda $600 [50 - 4900] \text{ mm}^2$, erkeklerde $200 [25 - 2000] \text{ mm}^2$ olarak saptandı.
5. Takip süreleri kadınlarda 356 [0 - 1279] gün, erkeklerde 225 [0 - 1568] olarak saptandı. Kadınların %44'ünün, erkeklerin %33'ünün 1 yıldan uzun takipleri yapılabildi.
6. Kadın hastaların 7 (%77.8)'i, erkeklerin 15 (%50.0)'ı 60 yaş ve üzerindeydi.
7. Sentinel lenf nodları boyun Ia, Ib ve V bölgelerinde yoğunluk görülmekle beraber; dudak sağ tarafında lezyonu olan bir hastada Ia bölgesiyle birlikte IV. bölgede de SLNna rastlanmıştır. Üst dudak sağ tarafta lezyonu olan bir hastada ise Ia ve Ib bölgelerine ilave olarak preauriküler bölgede de SLN işaretlenmiştir. Sentinel lenf nodlarının tamamı lezyonlarla aynı tarafta bulunmuştur.

8. Dudak sağ tarafındaki lezyonlarda sentinel lenf nodları % 42 oranında Ia, % 58 oranında Ib ve % 33 oranında V. bölge boyun lenf nodunda tespit edildi. Dudak solundaki lezyonlarda ise % 50 Ia, % 50 Ib ve % 8 V bölgede tutulum görüldü. Dudak orta hattını tutan lezyonlarda bu oran sırası ile % 67, % 33 ve % 67 olarak gözlemlendi.

ÖZET

Olumsuz çevresel faktörler ve tütün mamullerinin kullanımındaki artış dudak tümörlerinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Baş ve boyun kanserlerinin %90'ı YEHK'dir. İleri yaş, kronik cilt hastalıkları, cilt dışı kronik hastalıklar, dış etkenler predispozan faktörler arasında sayılmaktadır. Metastaz yapmamış tümörlerin cerrahi eksizyonu şifa ile sonuçlanırken, metastazın atlanması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Her baş boyun tümöründe radikal boyun lenf nodu diseksiyonu yapmaksa yaratacağı morbidite ve ekonomik yük açısından çok uygun olmamaktadır.

Lenf nodu metastazlarının atlanmaması için sentinel lenf nodu biopsisi gerekmektedir. Ancak sentinel lenf nodunun belirlenmesi için ileri seviye görüntüleme metodları kullanılmaktadır. Lenf nodu haritalaması ise bu tip kompleks işlemlerin mümkün olmadığı durumlarda hayat kurtarıcıdır.

Dudak kanserlerine ait lenf nodu haritalamasına literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda dudak YEHK tanısı ile olan; sintigrafik, cerrahi ve patolojik açıdan SLN değerlendirilen 30 erkek, 9 kadın hastanın muayene, tetkik, tedavi ve takip sonuçlarının değerlendirildi.

39 hastanın 9 (%23.1)'u kadın 30(76.9)'u erkek olarak saptandı. Kadın hastaların yaş ortalaması 67.44 ± 8.918 , erkek hastaların 59.97 ± 10.801 idi. Lezyon süresi kadınlarda 24 [6-72] ay, erkeklerde 18 [2-120] ay olarak saptandı. Lezyonların büyüklüğü kadınlarda 600 [50 - 4900] mm², erkeklerde 200 [25 - 2000] mm² olarak saptandı. Takip süreleri kadınlarda 356 [0 - 1279] gün, erkeklerde 225 [0 - 1568] olarak saptandı. Kadınların %44'ünün, erkeklerin %33'ünün 1 yıldan uzun takipleri yapılabiliyordu. Kadın hastaların 7 (%77.8)'i, erkeklerin 15 (%50.0)'ı 60 yaş ve üzerindeydi.

Sentinel lenf nodları boyun Ia, Ib ve V bölgelerinde yoğunluk görülmekle beraber; dudak sağ tarafında lezyonu olan bir hastada Ia bölgesiyle birlikte IV. bölgede de SLNna rastlanmıştır. Üst dudak sağ tarafta lezyonu olan bir hastada ise Ia ve Ib bölgelerine ilave olarak preauriküler bölgede de SLN işaretlenmiştir. Sentinel lenf nodlarının tamamı lezyonlarla aynı tarafta bulunmuştur.

Dudak sağ tarafındaki lezyonlarda sentinel lenf nodları % 42 oranında Ia, % 58 oranında Ib ve % 33 oranında V. bölge boyun lenf nodunda tespit edildi. Dudak solundaki lezyonlarda ise % 50 Ia, % 50 Ib ve % 8 V bölgede tutulum görüldü. Dudak orta hattını tutan lezyonlarda bu oran sırası ile % 67, % 33 ve % 67 olarak gözlemlendi.

Bu çalışma geniş tıbbi imkânları olmayan cerrahlara yol gösterici olacaktır. Daha geniş çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Yassı epitelyum hücreli kanser, lenf nodu sintigrafisi, alt dudak

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AND LYMPH NODE MAPPING WITH ASSISTED GAMMA PROBE IN THE SQUAMOUS CELL LIP CANCERS

SUMMARY

Adverse environmental factors and increased use of tobacco products have increased the incidence of tumors of the lips. 90% of head and neck cancers are squamous cell carcinoma. Advanced age, chronic skin diseases, other chronic diseases are considered among predisposing factors. While surgical excision of the tumors without metastases resulted in healing, the skipping metastases effected the prognosis negatively. It is not very convenient to make radical neck lymph node dissection in each of the head and neck tumors in terms of morbidity and economic burden.

Biopsy of sentinel lymph node is needed so that lymph node metastases couldn't spread. However, advanced imaging methods are used to identify the sentinel lymph node. Lymph node mapping is life-saving in such situations where such complex transactions are impossible.

The lymph nodes mapping was not found in the literature for lip cancers. In our study, 30 male and 9 female patients, diagnosed with squamous cell carcinoma evaluated in terms of scintigraphic, surgical and pathological SLN were studied.

Of 39 patients, 9 (23.1%) were female, 30 (76.9) were male. The average age of female patients was 67.44 ± 89.18 , of male patients was 59.97 ± 10.801 . The lenght of lesion in

females was [6-72] months, in males it was 18 [2-120] months. The size of lesions in females was 600 [50-4900] mm², and in males it was 200[25-2000] mm² respectively. The follow-up periods for females was 356 days [0-1279] and for males was 225 [0-1568] days. 44% of female and 33% of male patients could be followed-up for longer than one year. 7 female patients (77.8%) and 15 male patients were at the age of 60 and above.

While SLN was seen mostly around the neck level Ia, Ib and V, it was also found in the level IV in a patient with right lip lesion. In a patient with lesions on the right side of the upper lip SLN was marked in preauricular area in addition to level Ia and Ib. Sentinel lymph nodes were all on the same side with lesions.

In the right side of the lip lesions, the sentinel lymph nodes were detected in 40% level Ia, 58% level Ib and 33% level V neck lymph node. 50% Ia, 8% Ib and 50% V were affected in the region of lesions on the left lip. In the lesion on the left lip involvement was seen in 50% level Ia, 50% level Ib and 8% level V.

This study will contribute to the wide range of surgeons who do not have enough medical facilities. It will be enlightening the more large-scale study.

Key words: Squamous cell carcinoma, lymph node scintigraphy, lower lip

KAYNAKÇA

1. Alkan Z, Çelikoyar M. Baş boyun cildinin melanom dışı kanserleri. Engin K, Erişen L (Editörler). Baş boyun kanserleri'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. s.547-77.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Canser J Clin 1996;461:5-27.
3. Rowley H. The molecular genetics of head and neck cancer. Laryngol Otology 1998;112:607-612.
4. Irish JC, Bernstein A.,. Oncogenes in head and neck cancer. Laryngoscope 1993; 103:42-52.
5. Lever WF. Histopathology of the Skin 6th Edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1983:499.
6. Karasoy A ve ark. İleri evre baş-boyun tümörlerimizin retrospektif analizi. Türk Plast Rekonstr Est Cer Der 2004;12:13-17.
7. James WD, Berger TG, Elston DM. Deri: Temel Yapı ve İşlevleri (çeviri: İ. Hamamcioğlu). E.H.Aydemir (Editör) Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji'de. İstanbul: Medikal Yayıncılık;2008. s.1.
8. Boutors S. Reconstuction of the lips. In Grabb & Smith's Plastic Surgery 6th ed. Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. s.367-9.

9. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 1996. Atlanta:American Cancer Society;1996.
10. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991; Tables and Graphs. Bethesda: National Cancer Institute. NIH PUb. No. 94; 1994:2789.
11. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:9-14.
12. Gafa L, et al. Risk factors of non melanoma skin cancer in Ragusa, Sicily: A case control study. *Cancer Causes Control* 1991;2:395.
13. De Gruijl FR, van der Leun JC. Action spectra for carcinogenesis. In Urbach F (Ed). *Biological responses to Ultraviolet A Radiation.* Valdenmar: Overland Park KS; 1992. s91-7.
14. Diffey BLD. Analysis of the risk of skin cancer from sunlight and solaria in subjects living in northern Europe. *Photodermatology* 1987;3:118.
15. Diffey BL. Stratospheric ozone depletion and the risk of nonmelanoma skin cancer in a British population. *Phys Med Biol* 1992;37:2267.
16. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for nonmelanocytic skin cancer- A case control study. *Int J Cancer* 1991;48:650.
17. Friedman R.J. et al (Eds). *Cancer of the Skin.* Philadelphia: WB Saunders; 1991. s.169.
18. Strickland PT, et al. Relationship of ultraviolet B dose and nonmelanoma skin cancer: The Maryland Waterman study. *Cancer Bulletin* 1993;45:200.
19. Armstrong B.K. and Kricker A. Skin cancer. *Dermatoepidemiology* 1995;13:583.
20. Garland CF, Garland FC, Gorham ED,. Rising trends in melanoma: A hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann Epidemiol* 1993;3:103.
21. Elwood J.M. Melanoma and sun exposure: Contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 1992;16:157.

22. Cress RD, Holly EA, Ahn DK,. Cutaneous melanoma in women. V. Characteristics of those who tan and those who burn when exposed to summer sun. *Epidemiology* 1995;6:538.
23. Shore RE. Overview of radiation induced skin cancer in humans. *Int J Radiat Biol* 1990;57:809.
24. Scotto J, Fraumeni JF Jr. Skin (Other than melanoma). In Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (Eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders; 1982. s.996-1011.
25. Band PR. et al. Mortality and cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* 1990;61:299.
26. Schwartzbaum JA, Setzer W, Kupper LL,. Exposure to ionizing radiation and risk of cutaneous malignant melanoma, search for error and bias. *Ann Epidemiol* 1994;4:487.
27. Armstrong B.K. and English D.R. Epidemiologic studies. In Balch CM, Milton GW, Soonthorn S-j, et al (Eds). *Cutaneous Melanoma*, Ed 2nd. Philadelphia : JB Lippincott, 1992. s. 12.
28. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Coreiter F, Kraus EW. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis and skin cancer with sunprotective agents. In Fitzpatrick TB, et al (Eds): *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 1987.s.1507-22.
29. Vitaliano PP, Urbach F. The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol* 1980;116:454.
30. Aubry F., Mac Gibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985;55:907.
31. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the Nurses' Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1061.
32. Thune I, Olsen A, Albrektsen G, et al. Cutaneous malignant melanoma: Association with height, weight and body surface area in a prospective study in Normay. *Int J Cancer* 1993;54:555.

33. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996;22:217.
34. Preston DS, Stern RS,. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327:1646.
35. Balch C.M. and Mettlin C. Melanoma in the United States: A national survey of 4800 patients. In Balch CM, Milton GW (eds): *Cutaneous Melanoma: Clinical Management and Treatment Results Worldwide*. Philadelphia: JB Lippincot; 1985. s.389.
36. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: Effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 1993;100:3225-55.
37. Takebe H, Nisigori C, Tatsunii K. Melanoma and other skin cancers in xeroderma pigmentosum patients and mutations in their cells. *J Invest Dermatol* 1989;93:236S-8S.
38. Hashimoto K. Adnexal carcionma of the skin. In FriedmanRJ, Rigel DS, Kopf AW, et al (eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia: WB Saunders, 1991. s.209-15.
39. Callen J.P. Possible precursors to epidermal malignancies. In Friedman RJ, et al (eds). *Cancer of the Skin*. Philadelphia: WB Saunders; 1991.s.27-34.
40. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. New York: American Cancer Society;1996.
41. Castilla EE, de Graca M, Orioli-Parreiras IM,. Epidemiology of congenital pigmented nevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981;104:307-15.
42. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:123-30.
43. Gari LM, Rivers JK, Kopf AW. Melanomas arising in large congenital nevocytic nevi: A Prospective study. *Dermatology* 1988;5:151-8.
44. Orlow SJ. Melanomas in children. *Pediatr Rev* 1995;365-9.
45. MacKie RM, English J, Aitchsion TC, et al. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic nevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol* 1985;113:167-74.

46. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma. I. Review of case control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:393-407.
47. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. NIH Consensus Development Panel on Early Melanoma: Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
48. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA et al. High risk of malignant melanoma in melanoma prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985;102:458-65.
49. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 1994;130:999-1001.
50. MacKie R.M., McHenry P., Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. s.l. : *Lancet* (341), 1993. s. 1618-20.
51. Scotto J, Fears T, Fraumeni JF Jr., Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States. Washington: NIH publication No. 82; 1983. s.2433.
52. Hogan DJ, Lane PR, Gran L, Wong D. Risk factors for squamous cell cancer of the skin in Saskatchewan, Canada. *J Dermatol Sci* 1990;1:97.
53. Marjolin JN. Ulceres. In LeBerne P (Ed): *Dictionnaire de Medecine*. Paris: Bechet Jenne, 1828:21-46.
54. Arons M.S., Lynch J.B., Lewis S.R. Scar tissue carcinoma 1. A clinical study with reference to burn scar carcinoma. *Ann Surg* 1965:161-70.
55. Glass RL, Sprat JS, Perez-Mesa C. Epidermoid carcinomas of the lower extremities. *Arch Surg* 1994;129:889-955.
56. Shumrick KA, Coldiron B. Genetic syndromes associated with skin cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:117.
57. Hartevelt MM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506.
58. Boyle J, Briggs JD, MacKie RM, Junor BJR., Cancer wart, and sunshine in renal transplant patients: A case control study. *Lancet* 1984;1:1702.

59. Sober AJ, Kang S, Barnhill R. Discerning individuals at elevated risk for cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 1992;10:15.
60. Adami J., Frisch M., Yuen J., et al. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995;310:1491.
61. Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble S, et al. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72:2198-206.
62. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet* 1996;347:663. s. 663.
63. Mehregan AH. Pinkus' Guide to Dermatohistopathology. Norwalk CT: Appleton-Century-Crofts, 1986:509.
64. Siegle RJ, Macmillan J, Pollack SV. Infiltrative basal cell carcinoma: A nonsclerosing subtype. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:830.
65. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:496.
66. Lever W.F. and Schaumburg L. Histopathology of the skin. Philadelphia : JB Lippincott, 1990. s. 622.
67. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histopathologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118.
68. Borel DM, . Cutaneous basosquamous carcinoma: Review of the literature and report of 35 cases. *Arch Pathol* 1973;95:293.
69. Schuller DE, Berg JW, Sherman G, et al. Cutaneous basosquamous carcinoma of the head and neck: A comparative analysis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1979;87:420.
70. Gorlin RJ. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:112-3.
71. Gailain MR, Bale SJ, Leffel DJ, et al. Developmental defects in Gorlin's syndrome, related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9th. *Cell* 1992;69:111.
72. Pratt MD, Judson R.,. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:964.

73. Blewitt RW. Why does basal cell carcinoma metastasize so rarely? *Int J Dermatol* 1980;19:144.
74. Chang A.E. and Rees R.S. Cutaneous neoplasms. In: Greenfield LJ, Mullholland M, Oldham KT, Zelenock GB (Eds.). *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1994.s.2031-4.
75. Culliford A, Hazen A. Dermatology for plastic surgeons. In Grabb & Smith's *Plastic Surgery* Ed 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007;112-3.
76. Schwartz R.A. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:s.1-21.
77. Heaton K.M. Nonmelanoma skin cancer. In Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM (Eds.). *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. Boston: Little Brown and Co; 1995.s.61-69.
78. Luce EA. Oncologic considerations in nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 1995;22:39-50.
79. Rowe DE, Carrol 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;26:976-90.
80. Hussusian CJ. Malignant melanoma. In Grabb & Smith's *Plastic Surgery* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.124-6.
81. Fitzpatrick TB, Milton GW, Balch CM, et al. Clinical characteristics. In Balch CM. Houghton AN, Milton GW, et al (Eds.). *Cutaneous Melanoma*, Ed 2. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. s.223.
82. Sagebiel R.W. Epidemiology and pathology of malignant melanoma. In Leong SPL (Ed.). *Malignant Melanoma: Advances in Treatment*. Austin: RG Landis; 1992.s.1.
83. Moy RL, Rivkin JE, Lee H, et al. Syringoid eccrine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:864-7.
84. Wick MR, Coffin CM. Sweat gland and pilar carcinomas. In Wick MR (Ed.). *Pathology of Unusual Malignant Cutaneous Tumors*. New York: Marcel Dekker; 1985.s.1-76.

85. Schwartz RA. Appendageal carcinomas, Merkel cell carcinoma and cutaneous sarcomas. In Schwartz RA (Ed.). *Skin Cancer, Recognition and Management*. New York: Springer-Verlag; 1988.s.71-9.
86. Marenza SA, Randal OA. Adnexal carcinoma of the skin. *Otolaryngol Clin North MA* 1993;26:87-110.
87. Olbrecht SM. Treatment of malignant cutaneous tumors. *Clin Plast Surg* 1993;20:1.
88. Epstein E. How accurate is the visual assessment of basal cell carcinoma margins? *Br J Dermatol* 1973;89:37.
89. Salasche S.J., Amonette R.A. Morpheaform basal cell epitheliomas: A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:s.387.
90. Konstadoulakis M, Karakousis CP, Walsh D, Ricaniadis N. Survival of patients with Stage IA malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995;4:101-4.
91. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-41.
92. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1-4 mm): Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-9.
93. Mohs FE. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;44:279.
94. Crissey J.T. Curettage and electrodesiccation as a method of treatment of epitheliomas of the skin. *J Surg Oncol* 1971;3:s.287.
95. Dawber R, Colver G, Jackson A. *Cutaneous Cryosurgery: Principles and Clinical Practice*. London: Martin Dunitz, 1992:s.95.
96. Brunner R, Landthaler M, Haina D, et al. Treatment of benign, semimalignant and malignant tumors with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* 1985;5:s.105.
97. Lipmann SM, Shimm DS, Meiphens FL Jr. Nonsurgical treatments for skin cancer: Retinoids and gamma-interferon. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;14:862.

98. Silverman M, Kopf A, Grin C, Bart R, Levinstein M. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:549.
99. Morrison W, Garden AS, Ang KK. Radiation therapy for nonmelanoma skin carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:449.
100. Avril M.F., Uperin A., Margulis A., Gerbaulet A., Duvillard P., Benhamou E., et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100.
101. Mendenhall W, et al. Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck* 1989;11:301.
102. Willis AI, Ridge JA. Discordant Lymphatic Drainage Patterns Revealed by Serial Lymphosyntigraphy in Cutaneous Head and Neck Malignancies. *Head and Neck* 2007;979-84.
103. Klop WMC, Veenstra HJ, Vermeeren L, Nieweg OE, Balm AJM, Lohuis PJFM. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. *J Surg Onc* 2011;103:756-60.
104. Jensen JD, Gray RJ, Wasif N, Roarke MC, Casey WJ, Kreymerman P, Pockaj BA. Can Lymphatic Drainage of Head and Neck Melanoma Be Predicted?. *J Surg Onc* 2011:751-5.
105. De Bondt RBJ, Nelemans PJ, Bakers F, Casselman JW, Peutz-Kootstra C, Kremer B, Hofman PAM and Beets-Tan RGH. Morphological MRI criteria improve the detection of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma: multivariate logistic regression analysis of MRI features of cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2009;19: 626–33.
106. Wiig H, Tenstad O, Iversen PO, Kalluri R, Bjerkvig R. Interstitial fluid: the overlooked component of the tumor microenvironment? *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:12.
107. Kovács AF, Döbert N, Walendzik H, Zaplatnikov K, Landes CA. The diagnostic role of radioactivity in sentinel nodes in oral and oropharyngeal cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2006;21:535-544.

108. Frerich B, Förster M, Schiefke F, Wittekind C, Hemprich A, Sabri O. Sentinel Lymph Node Biopsy in Squamous Cell Carcinomas of the Lips and Oral Cavity- A Single Center Experience. *Journal of Surgical Oncology* 2007;95:97-105.
109. Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph-node metastasis in carcinoma of the breast. *Am J Pathol* 1948;24:726-9.
110. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
111. Krag DN, Weaver DL, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
112. Stratman SL, Maccarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *American Journal of Surgery* 1999;178:454-7.
113. Law M, Chow LW, Kwong A, Lam CK. Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Semin Oncol* 2004;31:298-303.
114. Nugent H, Hill AD, Casey M, Kelly L, et al. Safety guidelines for radiolocalised sentinel node resection. *Ir J Med Sci* 2001;170:236-8.
115. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004 15:1348-51.
116. Özçınar B, Müslümanoğlu M, İğci A, Gürdal SO, Yavuz E, Keçer M, Dağoğlu T, Özmen V. Sentinel Lenf Nodunda Mikrometastazın Klinik Önemi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2009,5:204- 20.
117. Seethala RR. Current State of Neck Dissection in the United States. *Head Neck Pathol.* 2009;3:238-45.
118. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, et al. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope* 1991;101:935-50.
119. Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr., Coltrera MD. Quality of life of disease -free survivors of advanced (stage III or IV) oropharyngeal cancer. *Head Neck*, 1997;19:466-73.

120. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006;184:6-10.
121. Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenik RK. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997;133:735-40.
122. Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:13-7.
123. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
124. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:471-6.
125. 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;26:976-90.
126. Lane JE, Kent DE. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Curr Surg* 2005;62:518-26.
127. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Cutaneous carcinoma with mixed histology: a potential etiology for skin cancer recurrence and an indication for Mohs microscopically controlled surgical excision. *South Med J* 2005;98:740-7.
128. Pennington BE, Leffell DJ. Mohs micrographic surgery: established uses and emerging trends. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1165-7.
129. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327:1649-62.
130. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol* 2002;41:652-8.

131. Bergstresser PR, Halprin KM. Multiple sequential skin cancers. The risk of skin cancer in patients with previous skin cancer. Arch Dermatol 1975;111:995-6.
132. Wilson R, Jackson J, Rassekh C. A study of squamouscell carcinoma of the lip at West Virginia University Hospitals from 1980-2000. W V Med J 2005;101:217-9.
133. Ezzoubi M, Benbrahim A, Fihri JF, Bahechar N,Boukind el H. Reconstruction after tumour's excision in lip's cancer: report of 100 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol 2005;126:141-6.
134. Demir UL, Apaydin F. Our experience with surgery of non melanoma cutaneous malignencies of head and neck. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2009;19:138-45.
135. O'Brien CJ, Petersen SK, Ruark D, at al. Radical modified and selective dissection for cutaneous malignant melanoma. Head Neck 1995:232-41.

EKLER

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/131				
	PROTOKOL ADI	Dudak Epidermoid Kanserlerinde Gama Prob Yardımlı Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi ve Lenf Nodu Haritalaması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Hüsamettin TOP				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/06		Tarih: 31.05.2012			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hüsamettin TOP'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Murat ÖZTÜRK'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvuru değerlendirme formundaki düzeltmeler yapıldıktan sonra yeniden görüşülmesine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>İzihli</i>
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>Mazeretli</i>
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>İzihli</i>
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTUNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>Mazeretli</i>
Prof. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>İzihli</i>
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	<i>Mazeretli</i>
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE
Dekan