

VOLUME: 3/4

EKİM 2015

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

Melanom Dışı
Deri Kanserleri

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2016

Onkoloji alanında çalışmalarını ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü : 30.000 TL
Araştırma Teşvik Ödülü : 30.000 TL

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 3/4, Ekim 2015

**MELANOM DIŞI
DERİ KANSERLERİ**

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
ve
Prof. Dr. Kadri Kahraman
Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Aralık 2015

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAS VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Sedef Şahin

Dr. Özgür Timurkaynak

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Sibel Berksoy Hayta

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Başak Yalçın

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Dr. Deniz Duman

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Engin Sezer

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Özgür Timurkaynak

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Cuyan Demirkese

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Sedef Şahin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Emel Öztürk Durmaz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Yeliz Erdemoğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. İkbale Esen Aydıngöz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Dr. Arzu Karataş Toğral

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Gonca Elçin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Bilgehan Şahin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Enis Özyar

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi

Türkiye Kansere Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfının periyodik bilimsel yayınlarından olan ve her sayının spesifik bir kanser konusuna ayrıldığı “Kanser Gündemi” dergisinin, elinizdeki onbirinci (2015 yılı son sayı) sayısında sizlere “Non-Melanom Deri Kanserleri” konusuyla ilgili güncellenmiş bilgileri aktarmak istedik.

Kanser Gündemi Dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkoloğu ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli Doç. Dr. Metin Aran hocanın özverili çalışmaları ile yayın hayatına kazandırılmış, maddi nedenlerle basımı bir süre aksadıktan sonra, 3 yıldır yeniden düzenli olarak yayınlanan bir periodiktir.

Bu yıl yayınladığımız sayıları, hocamız, onursal başkanımız Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar ve yine vakfımıza uzun yıllar hizmet etmiş ve yönetim kurulunda yer almış hocamız Prof. Dr. Kadri Kahraman'ın anısına çıkartmayı uygun gördük.

Dergi, bireysel gönderimler yanında Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphanelerine ulaştırılmaktadır.

Vakıf olarak, genç araştırmacıları teşvik etmek için Ulusal Onkoloji Kongrelerinde en başarılı bildirilere verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüllere ilave olarak, bu yıl “Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Bilim Ödülleri 2014-2015” başlığı altında iki ödül daha oluşturduk. 2016 ödülleri için başvuruları Nisan 2016'dan itibaren kabul etmeye başlıyoruz. 2016 başvuruları için www.kanservakfi.com adresinden başvuru formlarına ulaşabilirsiniz.

Yine bu yıl içinde “Menekşe ve Yaşam” isimli, halkımızı kanser konusunda aydınlatacak bilgileri ve ünlülerle yapılmış söyleşileri, sanat haberlerini içeren magazin tarzı dergimizin üçüncü sayısını çıkarttık ve dağıtımını gerçekleştirdik.

Sizlere bu sayfadan ulaştırmak istediğimiz diğer bir haber; Vakfımız karşılıksız olarak, onkoloji alanında, uzman hekimlerimize burs vermektedir. Şu anda beş uzman hekim arkadaşımız onkoloji alanında yurt dışında eğitim görmektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın çıkartmış olduğu yayınların tümüne PDF formatında ve yine verilecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına www.kanservakfi.com adresinden ulaşabilirsiniz.

Bu sayıda ülkemizde oldukça sık rastladığımız “Non-Melanom Deri Kanserleri” ele alındı ve tüm yönleriyle incelendi.

Sayı editörleri Prof. Dr. Sedef Şahin, Yrd. Doç. Dr. Özgür Timurkaynak ve ayrıca tüm yazarlara teşekkür ediyoruz.

Tematik oluşu, dolayısıyla her sayıda spesifik bir konuda derli toplu ve güncel bilgiye ulaşma imkanı sağlamanı nedeniyle beğeni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz.

Gelecek sayılarında tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İÇİNDEKİLER

Dünyada ve Türkiye’de Non-Melanom Deri Kanserlerinin Epidemiyolojisi	9
Prof. Dr. Melih Akyol <i>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel Berksoy Hayta <i>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Non-Melanom Deri Kanserlerinin Patofizyolojisi	14
Prof. Dr. Başak Yalçın <i>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklara Anabilim Dalı</i> <i>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği</i>	
Bazal Hücreli Karsinom: Klinik ve Patolojik Spektrum	22
Yrd. Doç. Dr. Deniz Duman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Engin Sezer <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Skuamöz Hücreli Karsinom: Klinik ve Patolojik Spektrum	28
Yrd. Doç. Dr. Özgür Timurkaynak <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Cuyan Demirkesen <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Bazal Hücreli Karsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinomda Dermoskopi	35
Yrd. Doç. Dr. Özgür Timurkaynak <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Sedef Şahin <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Malign Deri Eki Tümörleri	44
Prof. Dr. Emel Öztürk Durmaz <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Derinin Nadir Görülen Kanserleri	52
Öğr. Grv. Dr. Yeliz Erdemoğlu <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. İkbal Esen Aydınöz <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı</i>	
Melanom Dışı Deri Kanserlerinde Cerrahi Dışı Tedaviler	64
Öğr. Grv. Dr. Arzu Karataş <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Deniz Seçkin <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı</i>	

Melanom Dışı Deri Kanserlerinin Tedavisinde Mohs Mikrografi Cerrahisi	73
Prof. Dr. Gonca Elçin <i>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı</i>	
Melanom Dışı Deri Kanserinde Radyoterapi	80
Uzm. Dr. Bilgehan Şahin <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Enis Özyar <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	85
T.K.S.V. Yurtiçi/Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları	86



DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE NON-MELANOM DERİ KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Melih Akyol, Dr. Sibel Berksoy Hayta

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet:

Non-Melanom deri kanserleri dünyada, ekseriyetle açık tenli populasyonlarda en sık görülen malignansilerdir. Nonmelanoma deri kanserlerinin yaklaşık %80'i bazal hücreli karsinom, %20'si ise skuamöz hücreli karsinomdur. Bu lezyonların gelişiminde ultraviyole ışımının bilinen etkileri dikkate alındığında, insidansında belirgin bölgesel varyasyonlar vardır. Diğer malignansilerle karşılaştırıldığında, nonmelanoma deri kanserlerinin insidansı konusunda özellikle ülkemizde daha az bilgiye sahibiz. İnsidansı belirlemedeki en önemli güçlük ülkelerin büyük çoğunluğundaki kötü kayıt sistemidir. Türkiye'de nonmelanoma deri kanserlerine ilişkin kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler; Non-Melanom deri kanserleri, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, epidemiyoloji

Summary:

Non-melanoma skin cancers are the most frequent malignancies in the world, mainly in fair-skinned populations. About 80% of all nonmelanoma skin cancers are basal cell carcinoma, while squamous cell carcinomas represent about 20%. Given the known effects of ultraviolet light on the development of these lesions, there is a profound geographic variation in incidence. In comparison with other malignancies, little is known about the incidence of non-melanoma skin cancers, especially in our country. The main difficulty in measuring the incidence comes from poor registration practice in the majority of countries. Comprehensive epidemiological studies on nonmelanoma skin cancers in Turkey are needed.

Key words; Nonmelanoma skin cancers, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, epidemiology

GİRİŞ

Melanom deri kanserleri arasında en çok dikkat çeken kanser grubunu oluşturmakta ise de nonmelanoma deri kanserleri de toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen deri kanserleridir. Ağırlıklı olarak bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom, nonmelanoma deri kanserleri grubunu oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu olgularının yaklaşık %40'ında iki yıl içinde ikinci bir nonmelanoma deri kanseri gelişebilir⁽²⁾. Nonmelanoma deri kan-

serlerinin sayısı 1990-2010 yılları arasında dramatik bir şekilde artış göstermiştir. Türkiye dahil olmak üzere çoğu ülkede hasta kayıtlarındaki yetersizlikler nedeniyle gerçek insidansı hakkındaki bilgiler yetersizdir⁽³⁾. Her yıl nonmelanoma deri kanserleri için milyarlarca dolarlık maliyet ortaya çıkmaktadır⁽⁴⁾. Hem toplum sağlığı açısından hem de ciddi ekonomik maliyetleri açısından nonmelanom deri kanserlerini tespit etmek, epidemiyolojik niteliklerini belirlemek ve korunma yöntemlerini bilmek bu bakımdan çok önemlidir.

Bazal Hücreli Karsinom Epidemiyolojisi

Bazal hücreli karsinom lokal olarak agresif bir deri kanseridir ve nadiren metastaz yapabilir⁽¹⁾. Her yıl non-melanoma deri kanserlerinin %80'ine bazal hücreli karsinom tanısı konmaktadır⁽⁴⁾. Bu nedenle bazal hücreli karsinom en sık görülen deri kanseri olarak düşünülmektedir. Soliter ya da çok sayıda tümörle seyreden bazal hücreli karsinom çoğunlukla güneş gören anatomik lokalizasyonlarda yerleşir. Yani ultraviyole ışınması önemli bir etkidir. Bunun dışında Fitzpatrick deri tipi I ve II'ye sahip olmak, radyoterapi, immünsupresyon, yüksek sosyoekonomik seviye, daha önce bazal hücreli karsinom varlığı açısından kişisel ya da aile hikayesi ve genetik faktörler önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır⁽⁵⁾.

Bazal hücreli karsinomun yıllık artışı %3-10 arasında değişmektedir ve ABD'de her yıl bir milyondan fazla yeni olguya tanı konmaktadır^(1,6). ABD'de 1990 yılında tahmini insidans 100.000'de 191 iken, 1994 yılında bu oran erkeklerde 100.000'de 407, kadınlarda ise 100.000'de 217 olmuştur^(7,8). Bu artış eğilimi dünyanın her yerinde olmakla birlikte Avustralya'da çok daha belirgindir ve 2002 yılı itibarıyla 100.000'de 884 olgu olmuştur⁽⁹⁾. Reinau ve arkadaşları⁽¹⁰⁾. İngiltere'deki bazal hücreli karsinom insidansını tahmin etmeyi amaçladıkları çalışmalarında 2000-2011 yılları arasında yeni tanı konmuş 57123 olgu tanımlamışlardır. Bu çalışmalarında ortaya çıkan insidansın İngiltere için bazal hücreli karsinom açısından önemli bir artış olduğu vurgusu yaparak, güneşe maruziyet ve immünsupresyonun bazal hücreli karsinom gelişimindeki rollerinin önemine dikkat çekmişlerdir. Yine Uzak Doğu ülkelerinden olan ve yaklaşık 50 milyonluk nüfusa sahip Kore'de 2011 yılında 2140 yeni olgu tanımlanmıştır. Kore'de insidansın diğer ülkelere göre düşük olduğu dikkat çekmektedir⁽¹¹⁾.

ABD'de son iki dekatta, büyük çoğunluğu bazal hücreli karsinom olan nonmelanoma deri kanserlerinin tanısında %77'ye varan bir artıştan söz edebilmek mümkündür. En hızlı artış 40 yaş üzerindeki kadınlarda görülmektedir. Bazal hücreli karsinom için ABD'de yaşam boyu risk erkeklerde %33-39, kadınlarda ise %23-28'dir⁽⁷⁾. Singapur gibi diğer ülkelerde de son dekatlarda insidans artmaktadır⁽¹²⁾. Lomas ve arkadaşlarının⁽¹³⁾ 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada tüm dünya ülkelerindeki veriler dikkate alındığında, İngiltere'de bazal hücreli karsinom insidansının (10.000'de 76.21) diğer ülkelere göre son yıllarda çok daha hızlı arttığını göstermişlerdir.

İleri evre bazal hücreli karsinomların insidansını tahmin etmek güçtür. Çünkü dermatologlar tarafından yaygın bir şekilde kullanılan bir evreleme ve bildirim siste-

mi bulunmamaktadır. Bununla birlikte ileri evre bazal hücreli karsinomların, tüm bazal hücreli karsinomların %1-10'unu, metastatik olanlar ise %0.0028-0.5'ini oluşturmaktadır⁽¹²⁾.

Bölgeler arasındaki farklılıklar bazal hücreli karsinomun patogeneğinde ultraviyole ve etnik farklılıkların önemini gösterir. Bazal hücreli karsinom yaşlı nüfusun bir karsinomu olmakla birlikte güneşli coğrafi bölgelerde yaşayan gençlerde ve albinizm, nevoid bazal hücreli karsinom sendromu ve kseroderma pigmentozuma neden olan genetik mutasyonu olan kişilerde de ortaya çıkabilir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Herediter diğer patolojiler Bazex-Dupre-Christol sendromu, Rombo sendromu ve BAP1 mutasyon sendromudur⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Nevoid bazal hücreli sendrom Gorlin sendromu olarak da bilinir ve multipl bazal hücreli karsinom olgularının yaklaşık %0.4'ü nevoid bazal hücreli karsinom olgularıdır. Bazex-Dupre-Christol sendromu'nda genetik defekt tam bilinmemekle birlikte erkekte erkeğe geçiş olmadığı için X'e bağlı dominant bir kalıtımın olabileceği iddia edilmektedir. Rombo sendromu'nun otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir ve bu olgularda bazal hücreli karsinom dördüncü dekattan itibaren gelişmeye başlar. Oley sendromu'nda da bazal hücreli karsinom gelişebilir ve bu sendromda, Bazex-Dupre-Christol sendromunda farklı olarak semptomlar adolesan dönem süresince geriler. Xeroderma pigmentozum ise otozomal resesif bir tümör predispozisyon hastalığıdır. İnsidansı 200.000 yenidoğanda 1'dir. Güneş gören bölgelerde prematür deri yaşlanması, bazal hücreli karsinomu da içeren deri tümörleri, fotofobi ve pigmenter değişikliklerle karakterizedir⁽¹⁷⁾.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde nonmelanoma deri kanserleri için risk faktörleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte Khosravi ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ yaptığı bir çalışmada nonmelanoma deri kanseri olan çocuk ve genç erişkinlerin %46'sında uzun süreli immünsupresyon, radyoterapi, kemoterapi ve vorikonazol kullanımı gibi risk faktörlerinin varlığı gösterilmiştir.

Bazal hücreli karsinomda genetik yapıyla ilgili çalışmalar daha ziyade Kafkas ırkında yapılmıştır ve bazal hücreli karsinomla genetik yapı arasında bir ilişki belirlenbilmiştir. Kore'de insidans düşük olsa da bazal hücreli karsinom ve genetik yapı arasında varsayımsal bir ilişkinin olabileceği iddia edilmiştir⁽¹¹⁾.

Gençlerde bazal hücreli karsinom ortaya çıkmasının diğer nedenleri ise bronzlaşmak için kullanılan solaryum cihazları ve sigara içiciliğidir^(20,21). Ferrucci ve arkadaşlarının⁽²²⁾ yaptığı bir çalışmada solaryumla bronzlaşma-

nın özellikle gençlerde bazal hücreli karsinom gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir.

Bazal hücreli karsinomun ortaya çıkmasının önemli bir nedeni immün baskılanmadır. Organ transplantasyonu yapılan hastalar, HIV'li hastalar ve hematolojik malignansilerde bazal hücreli karsinom daha sık görülebilmektedir⁽²³⁻²⁵⁾. Sistemik glukokortikoidler geniş bir kullanım alanı olan immünyüpresif ajanlar olmakla birlikte Troche ve arkadaşları⁽²⁶⁾ yaptıkları çalışmada sistemik kortikoterapinin erken başlangıçlı bazal hücreli karsinom riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır.

Bazal hücreli karsinom gelişimi üzerine ultraviyolenin etkisi de dikkate alındığında, örneğin ekvatora yakın Hawaii'de (100.000 kişide 422), ve Avustralya'da (100.000'de 884) daha çok sayıda olgu görülür ve bu insidans diğer bölgelerden daha yüksektir^(27, 28). Daha az güneş gören Hollanda'da ise bu oranlar kadınlarda 100.000'de 190, erkeklerde ise 100.000'de 165'tir⁽²⁹⁾. Doğan ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada bazal hücreli karsinomu olan hastalar, kapalı (güneşe aralıklı maruziyet) ve açık yerlerde (güneşe kronik maruziyet) olarak çalışanlar olmak üzere iki grupta incelenmişlerdir. Bu çalışmada özellikle güneşe kronik maruz kalanlarda daha agresif formlarda bazal hücreli karsinom geliştiği gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

Ceylan ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları retrospektif bir çalışmada hem bazal hücreli epitelyoma hem de skuamöz hücreli karsinomun daha çok çiftçilerde ve yüz bölgesi yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hasta popülasyonun ortalama yaşı 62 olarak bulunmuştur. Türkiye'de ortalama yaşam süresi Avrupa ülkelerine kıyasla daha kısa olduğu için nonmelanoma deri kanserleri için bu yaş göreceli olarak düşük olarak yorumlanabilir. Aynı çalışmada nonmelanoma deri kanserlerinin %73.4'ünü bazal hücreli karsinom, %26.6'sını ise skuamöz hücreli karsinomun oluşturduğu bulunmuştur⁽³¹⁾. Yine Türkiye'de Atik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %74'ü bazal hücreli karsinom iken %23.5'u skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Bu çalışmada bazal hücreli karsinom olgularının %56.6'sı 60 yaş üzerindeki olgulardan oluşmuştur. Aynı çalışmada tüm nonmelanoma deri kanseri olgularındaki ortalama yaş 60 olarak tespit edilmiştir⁽³²⁾.

Skuamöz Hücreli Karsinom Epidemiyolojisi

Skuamöz hücreli karsinom, ikinci en sık görülen nonmelanoma deri kanseridir ve insidansı dünyada gittikçe artmaktadır⁽³³⁾. Çoğunlukla yaşlı ve açık ten rengine sahip kişilerde ortaya çıkar. Güneşe maruziyet arttıkça insidansı da artmaktadır. Bazal hücreli karsinom ile

skuamöz hücreli karsinom oranı 4:1 olmakla birlikte skuamöz hücreli karsinom daha mortal seyirlidir ve ABD'de her yıl 2500 ölümden sorumludur⁽³⁴⁾.

1990'lı yıllarda ABD'de erkeklerde 100.000'de 81-136, kadınlarda ise 100.000'de 26-59 oranlarında iken, Avustralya'da çok daha yüksek oranlar (erkeklerde 100.000'de 1332, kadınlarda ise 755) göstermiştir⁽¹⁾. Kanada'da 1960-2000 yılları arasında erkeklerde yıllık artış %266 iken kadınlarda %215 olmuştur⁽³³⁾. ABD'de beyaz popülasyonda 2012 yılında yeni olgu sayısı 186.000-419.000 arasında tahmin edilmektedir⁽³⁵⁾. ABD'de yaşam boyu risk erkeklerde %9-14 iken kadınlarda %4-9'dur⁽⁷⁾. Son yıllarda İngiltere'deki skuamöz hücreli karsinom insidansının (100.000'de 22.65) tüm dünya ülkelerine göre çok daha hızlı arttığı gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Birch-Johansen ve arkadaşlarının⁽³⁶⁾ Danimarka'da yaptığı bir çalışmada 1978-2007 yılları arasında hem skuamöz hücreli karsinom hem de bazal hücreli karsinom olgularının insidansının yıllar içinde arttığı ve bu artışın özellikle kadınlarda ve gençlerde belirgin olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu çalışmada, gençlerde ve kadınlardaki bu artışı önlemek için solaryumlardan uzak durulması ve gün perdelerinin kullanılması gibi önlemlerin gerekliliği vurgulanmıştır.

Bozkurt ve arkadaşlarının⁽³⁷⁾ Şırnak ilinde yaptıkları retrospektif çalışmada tüm kanser türleri içinde en sık deri kanserlerine (%43.42) rastlanıldığı bildirilmiştir. Bu olguların %68.8'i bazal hücreli karsinom, %24.24'ü skuamöz hücreli karsinom ve %4.54'ü de melanom olarak tespit edilmiştir. Başak ve arkadaşları da⁽³⁸⁾ deri kanserlerini (%21.1) ilk sırada tespit ederken Vural ve arkadaşları⁽³⁹⁾ ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada (%15.4) olduğunu bildirmişlerdir.

Aktinik keratoz ile skuamöz hücreli karsinom arasında da önemli bir ilişki vardır. Aktinik keratoz skuamöz hücreli karsinom açısından bir premalign klinik tablo olarak tanımlanabilir⁽⁴⁰⁾.

Xeroderma pigmentozum, epidermolizis büllöza, çocukluk çağı pansklerotik morfeası, organ transplantasyonuna bağlı immün baskılanma, HIV varlığı ve başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere hematolojik malignansiler de skuamöz hücreli karsinom gelişimi açısından önemli risk oluşturmurlar^(1, 24, 25).

Yine bazı derinin kronik inflamatuvar hastalıkları, eritema ab igne ve yanık skarları üzerinde de skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Özellikle skarlarda, yanık sonrasında, radyoterapi bölgelerinde kronik ülserlerde ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinomların rekürrens ve metastaz yapma riskleri yüksektir^(1, 41, 42).

Arsenik ve hidrokarbonlar gibi kimyasal maddelere maruziyet de skuamöz hücreli karsinom gelişimi için önemli risklerdir⁽¹⁾. Tayvan'da yapılan bir çalışmada arsenik içeren suların içilmesinin 1970'lerde kontrol altına alınmasıyla skuamöz hücreli kanserlerin insidansındaki azalma gösterilebilmiştir⁽⁴³⁾.

Son yıllarda hedefe yönelik tedavilerle, mutant BRAFV600 inhibisyonunu da içeren hedgehog yolunun inhibisyonu ile skuamöz hücreli karsinomlar gelişmekte ve olguların çoğunda ilk üç ay içinde skuamöz hücreli

karsinom gelişmektedir⁽⁴⁴⁾. Skuamöz hücreli karsinom, BRAF inhibitörlerinin majör yan etkisi olarak kabul edilebilir. Melanoma tedavisinde BRAF inhibitörleriyle birlikte MEK inhibitörlerinin kombine olarak kullanılmaları bu yan etkiyi azaltır⁽⁴⁵⁾.

Nonmelanoma deri kanserleri için ülkemizde yeterli kadar epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar bu kanserleri önleme programlarının geliştirilmesinde önemli ipuçları sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Prieto-Granada C, Rodrigues-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, basic science overview. *Curr Probl Cancer* 2015; 39: 198-205.
2. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol* 2002; 41: 652-8.
3. Cakir BÖ, Adamson P, Cingi C. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2012; 20: 419-22.
4. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection and management. *N Eng J Med* 2015; 99: 1323-35.
5. Kiiski V, de Viries E, Flohil SC et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2010; 146: 848-55.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
7. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 774-8.
8. Marks R. An overview of skin cancers. Incidence and causation. *Cancer* 1995; 75 (2 Suppl): 607-12.
9. Staples MP, Elwood M, Burton RC, et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006; 184: 6-10.
10. Reinau D, Surber C, Jick SS, et al. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *BJC* 2014; 111: 203-6.
11. Yun BM, Song JK, Lee JY. Exploratory investigation of genetic associations with basal cell carcinoma risk: Genome-wide association study in Jeju Island, Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 15: 7443-7.
12. Mohan SV, Chang ALS. Advanced basal cell carcinoma: Epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep* 2014; 3: 40-5.
13. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1069-80.
14. Griffin JR, Cohen PR, Tschen JA, et al. Basal cell carcinoma in childhood: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: S97-S102.
15. Pino LC, Balassiano LK, Sessim M, et al. Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol*. 2015 Sep 10. doi: 10.1111/ijd.12993. [Epub ahead of print].
16. Hadj-Rabia SI, Oriot D, Soufir N, et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1109-13.
17. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2011; 165: 30-4.
18. Castori M, Morrone A, Kaniakis J, et al. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 299-309.
19. Khosravi H, Schmidt B, Huang JT. Characteristics and outcome of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in children and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 785-90.
20. O'Sullivan NA, Tait CP. Tanning bed and nail lamp use and the risk of cutaneous malignancy: a review of the literature. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 99-106.
21. Hughes MC, Olsen CM, Williams GM, Green AC. A prospective study of cigarette smoking and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 851-6.

22. Ferrucci LM, Vogel RI, Cartmel B, et al. Indoor tanning in bussiness and homes and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in 2 US case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 882-7.
23. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, et al. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients - a population-based study. *Br J Dermatol* 2015. doi: 10.1111/bjd.14153. [Epub ahead of print].
24. Hausauer AK, Maurer T, Leslie KS, et al. Recurrence after treatment of cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas in patients infected with human immunodeficiency virus. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 239-41.
25. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 302-9.
26. Troche JR, Ferrucci LM, Cartmel B, et al. Systemic glucocorticoid use and early-onset basal cell carcinoma. *Annals of Epidemiology* 2014; 24: 625-7.
27. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, et al. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 184.
28. Chuang TY, Popescu A, Su WP, et al. Basal cell carcinoma. A population based study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 413.
29. Arits A, Schlangen M, Nelemans P, et al. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathologic subtypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 565-9.
30. Doğan G. Basal cell carcinoma in outdoor versus indoor workers in Turkey. *Int J Dermatol* 2007; 46: 43-6.
31. Ceylan C, Öztürk G, Alper S. Nonmelanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in İzmir, Turkey: Demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol* 2003; 30: 123-31.
32. Atik B, Tan Ö, Tekeş L, et al. Van yöresi melanom dışı deri kanserlerinin retrospektif analizi. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13: 126-30.
33. Demers AA, Nugent Z, Michalcioiu C, et al. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 320-8.
34. Johnson T, Rowe DE, Nelson BR, et al. Squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 467-84.
35. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 957.
36. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, et al. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010; 127: 2190-8.
37. Bozkurt K, Sert Bektaş S, Doğru N. Şırnak ilinin kanser istatistikleri. *Türk Patoloji Dergisi* 2011; 27: 230-4.
38. Başak K, Aksoy F. Ankara Numune Hastanesinde 1984-1992 yılları arasındaki kanser dağılımının değerlendirilmesi. *Deskriptif epidemiyolojik bir çalışma. Ankara Patoloji Bülteni* 1993; 10: 62-6.
39. Vural Ö, Güngör S, Koral H. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında kanser tanısı alan vakaların epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1993; 9: 83-7.
40. Ruini C, Witkowski AM, Cesinaro A, et al. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: evidence of morphologic and biologic progression. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: S8-S10.
41. Huang CY, Feng CH, Hsiao YC, et al. Burn scar carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 350-6.
42. Miller K, Hunt R, Chu J, et al. Erythema ab igne. *Dermatol Online J* 2011; 17: 28.
43. Cheng PS, Weng SF, Chiang CH, et al. Relationship between arsenic-containing drinking water and skin cancers in the arseniasis endemic areas in Taiwan. *J Dermatol* 2015. doi: 10.1111/1346-8138.13058. [Epub ahead of print].
44. Anforth R, Menzies A, Byth K, et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 809-15.
45. Muñoz-Couselo E, García JS, Pérez-García JM, et al. Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Ann Transl Med* 2015; 3: 207.



NON-MELANOM DERİ KANSERLERİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Dr. Başak Yalçın

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Özet:

Non-melanom deri kanserleri tüm kanserler arasında en sık görülenidir. Ultraviyole (UV) maruziyeti etiyolojideki en önemli faktördür. UV asıl olarak DNA hasarı ve immunsupresyon yaratarak karsinogenezde rol oynar. Bunun dışında İnsan papillomavirus enfeksiyonları, immunsupresyona neden olan organ transplantasyonu gibi durumlar, kimyasal karsinojen teması, kronik inflamasyon ve edinsel ya da kazanılmış genetik mutasyonlar NMDK patofizyolojisinde rol alan diğer faktörlerdir. NMDK'ler sıklıkla yaşamı tehdit etmemesine rağmen neden oldukları kozmetik problemler ve fonksiyon kayıpları nedeniyle önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. NMDK'inin patofizyolojisinin aydınlatılması hastalığın önlenmesi, tedavi edilmesi ve risk altındaki grupların önceden tespit edilebilmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler; non-melanoma deri kanseri, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli carcinoma, pathophysiology

Summary:

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most frequently diagnosed cancer all over the world. Ultraviolet (UV) exposure is the primary cause of NMSC which induces carcinogenesis by causing DNA damage and immunosuppression in the skin. In addition to UV exposure Human papillomavirus infection, immunosuppression, chemical carcinogen exposure, chronic inflammation, and genetic mutations which are either congenital or acquired are playing role in the pathogenesis of NMSC. Although NMSC does not threaten life in the most cases, it may cause serious cosmetic and functional problems. Enlightenment of pathophysiology of NMSC is important to prevent the disease, to treat the patients and to determine the high-risk group for NMSC.

Key words; non-melanoma skin cancer, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, pathophysiology

Non-melanom deri kanserleri (NMDK) olan bazal hücreli karsinom (basal cell carcinoma; BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (squamous cell carcinoma; SCC) tüm kanserler içinde en sık görülen tiplerdir⁽¹⁾. Tüm kanserlerin toplamından dört kat fazla görülen NMDK'ler agresif olmayan seyirleri, düşük metastaz riskleri, sık-

lıkla hayatı tehdit etmeyen davranışları ve çok faktörlü patofizyolojik özellikleri ile melanom ve diğer iç organ kanserlerinden ayrılırlar^(1, 2). Moleküler tekniklerin gelişmesi ile birlikte NMDK'nin patofizyolojisi önemli oranda aydınlatılmaya başlanmıştır. Burada güncel bilgiler ışığında patofizyoloji ile ilgili olduğu gösterilen

faktörler, genler, yolaklar ve mekanizmalar ayrı ayrı irdelenip bunların rolleri üzerinde durulmuştur.

NMDK'lerin etiyopatogenezinde rol oynayan faktörler:

1. UV radyasyonu:

NMDK'nin %90'ında UV radyasyonunun etiyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. UV maruziyeti NMDK oluşumundaki en önemli risk faktörüdür. Hem UVA (320-400 nm) hem de UVB (290-320) dalga boyları keratinosit DNA'sını hasarlayarak ve deride immüno-supresyon yaratarak NMDK oluşumuna yol açar⁽³⁾. UV radyasyonunu oluşturan fotonlar deriden geçerken derinin kromoforları olan melanin, DNA, aminoasitler, karoten ve transurokonik asit tarafından soğurulur. Bunu takiben kromoforlarda bir dizi fotokimyasal reaksiyon başlar ve bu şekilde uyarılmış duruma geçen kromoforlar keratinositlerin DNA'sında, lipid ve proteinlerde hasar oluşmasına yol açar⁽⁴⁾. Oluşan hasarın şiddeti, derinin kalınlığı ve kromoforların konsantrasyonuna göre farklılık gösterir⁽³⁾. Fotohasarlanma sonucunda keratinosit DNA'sında siklobutan pirimidin dimerleri gibi fotolezyonlar oluşur. Fotolezyonlar düzgün şekilde tamir edilemezlerse DNA'da çeşitli mutasyonların meydana gelmesine ve genetik dengesizlik oluşmasına neden olurlar. Hem fotolezyonlar hem de bu yolla oluşan mutasyonlar UV radyasyonunun keratinositlerdeki imzalarıdır^(3, 4). Keratinositlerde meydana gelen P53, PTCH1, BRM ve RAS tumor supresör genleri/ onkogenlerinde meydana gelen mutasyonlar UV ile ilişkisi gösterilmiş olan mutasyonlardır. Bunlara ek olarak kromoforlar tarafından soğurulan UV, hücrede superoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri (reactive oxygene species; ROS) ve reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogene species; RNS) oluşmasına neden olur ve bunlar da DNA'da oksidatif hasar oluşturur. Normal deride meydana gelen ROS'lar superoksit dismutaz, glutation peroksidaz ve katalaz tarafından temizlenir⁽⁵⁾. Ayrıca deride bulunan karoten, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanlar da ROS'lara karşı deriyi koruyucu etki gösterir. Ancak artmış UV radyasyonu hem bu enzimlerin hem de antioksidanların miktarını azaltarak keratinositlerin ROS'lara karşı koruma mekanizmalarını bozar. UV radyasyonu aynı zamanda nitrik asit sentazı aktive ederek nitrik oksit oluşumunu artırır, bu da ROS'le birleşince DNA için aşırı toksik olan peroksinitritin oluşmasına yol açar^(3, 5). UV radyasyonunu diğer bir olumsuz etkisi de keratinositlerdeki ATP ve nikotinamid adenine dinükleotid (NAD) miktarını azaltmasıdır. Bu şekilde DNA tamiri, kromotinin yeniden şekillenmesi gibi normal tamir mekanizmaları için gereken enerji sağlanamaz⁽⁶⁾. Normal

bireylerde UV ile indüklenmiş DNA hasarı, DNA tamir mekanizmaları ile düzeltilir. Yaşla birlikte tamir mekanizmalarının bozulması NMDK'nin yaşlılarda daha sık görülmesinin sebebidir^(4, 6).

UV radyasyonunun derideki diğer etkisi güçlü immüno-supresyon oluşturma etkisidir. UV radyasyonu ile ortaya çıkan fotolezyonlar immüno-supresif etki gösterir. Oluşan fotolezyonlar deneysel olarak tamir edildiğinde UV immüno-supresyonunun geri döndüğü gösterilmiştir. UV aynı zamanda immüno-supresif özellik gösteren IL10, prostoglandinler, PAF ve ROS'ni indüleyerek immüno-supresyonu artırır⁽⁷⁾.

2. Genetik değişiklikler:

NMDK'ın bazı genetik hastalıklarda daha sık ortaya çıktığının farkedilmesi hastalığın patogenezinde genetik değişikliklerin önemini gösteren en erken bulgularıdır⁽³⁾. Örneğin Kseroderma pigmentozumda deri kanseri gelişme riski 1000 kat daha fazladır. Bu hastalıktaki asıl problem UV ile hasarlanmış DNA nükleotid eksizyon tamir mekanizmasındaki bozukluktur. Okulokutanöz albinizmde de NMDK riski ciddi oranda artmıştır. Burada ise problem tirozinaz enzim aktivitesinin genetik olarak az olması ve DNA için iyi bir koruyucu olan melanin pigmentinin üretimini bozulmasıdır⁽⁶⁾. Epidermodisplazia verrusiformis (EV) genetik olarak sigillere karşı hücrel immünitenin bozuk olduğu bir hastalıktır. Bu hastalıkta bazı HPV alt tipleri (HPV3, 5, 8) yaygın verrü oluşmasına neden olur ve bu verrülerden güneş gören yerlerde bulunanlarda SCC gelişim meydana gelir^(6, 8).

Moleküler düzeydeki çalışmaların artması ile birlikte NMDK'nin patofizyolojisi ile ilgili bilinenler hızla artmıştır. Tüm kanserlerde olduğu gibi NMDK'nin de çok basamaklı bir karsinogenez süreci sonucu meydana geldiği gösterilmiştir⁽³⁾. Bu sürecin ilk aşamasında tumor supresyon genlerden birinde mutasyon meydana gelir. Bunu takiben genetik bir dengesizlik ya da hücre döngü kontrolünü bozan değişiklikler oluşur. Bunlar NMDK karsinogenezinin başında ya da SCC prekürsör lezyonlarında görülen değişikliklerdir⁽⁶⁾. Diğer kanserlerde olduğu gibi NMDK'de meydana gelen genetik dengesizlikler yeni mutasyonlar oluşmasına zemin hazırlar. Bunlar tumorün büyümesi, invazyonu ve metastaz yeteneğini belirleyen mutasyonlardır⁽⁹⁾. BCC'de ortaya çıkan genetik dengesizlik diğer kanserlere göre çok daha azdır. Bu nedenle bu kanser daha az metastaz yapar⁽⁸⁾. Genetik dengesizlik sonucunda meydana gelen yeni mutasyonlar onkogenleri ilgilendiren mutasyonlardır ve başlamış olan neoplastik döngüyü devam ettirmekte rol alırlar⁽⁶⁾. İç organ kanserlerinden farklı olarak NMDK'deki basamaklı karsinogenez süreci daha az basamaklıdır. Yani

iç organ kanserlerinde benign bir epitelden invazif bir kansere dönüşüm için genellikle 4-6 genetik değişiklik meydana gelirken NMDK'de genellikle 2 proto-onkogen mutasyonu yeterlidir⁽¹⁰⁾. NMDK'lerinin başlangıç aşamasında keratinositlerde genomik dengesizlik yaratan ana faktör UVB ile indüklenen p53 inaktivasyonu-⁽⁶⁾. SCC'de p53'ün önemini göstermek için p53 yok edilmiş fare deneyleri yapılmış ve bu farelerin UVB ile indüklenen aktinik keratoz (AK) ve SCC oluşumuna yatkın olduklarını göstermiştir. SCC'de p53 mutasyonu meydana gelen ilk mutasyondur⁽³⁾. Bu mutasyon UV hasarı olan normal deride ve prekanseröz lezyonlarda bulunur. Daha sonra diğer mutasyonlar meydana gelir. Bu durum diğer iç organ kanserlerinden farklıdır. Çünkü iç organ kanserlerinde ortaya çıkan p53 mutasyonu geç bir mutasyondur ve genelde invazyon halindeki kanserlerde görülür⁽¹¹⁾.

Keratinositlerin bazal tabakadan başlayıp stratum korneumda sonlanan döngüsü birbiri ile iyi koordine olmuş büyük genler tarafından kontrol edilir. Bu genlerdeki mutasyonlar NMDK oluşumuna neden olabilir. Erken dönemde UV ile indüklenmiş DNA hasarını onarmak için hücre bölünme siklusu durdurulur ve DNA tamir mekanizmaları aktive edilir^(6, 8). Bazen hasar tamir edilemeden hücre siklusu devam eder. Bu durumda yanlış nükleotid kodlayan sekans ya da mutasyona uğramış sekans yeni üretilen DNA'da yer almaya başlar⁽¹²⁾. Zaman içinde genetik mutasyonlar biriktikçe bu durum hücre bölünmesi, ölüm ya da farklılaşma yollarını bozup NMDK gelişimine yola açar. NMDK gelişimine yol açan mutasyonlar tumor supresör genlerdeki mutasyonlar ve onkogenlerdeki mutasyonlar olarak gruplanabilir^(3, 12). Tumor supresör genler normalde hücre büyümesini negatif olarak düzenleyen genlerdir. Genellikle bu mutasyonlar otozomal resesiftir ve etkin bir fonksiyon kaybı oluşturabilmek için iki kromozomun da mutasyona uğraması gerekmektedir⁽⁶⁾. Bu genlerdeki inhibisyon mutasyonları NMDK gelişimine neden olur. Onkogenler ise tumor büyümesini indükleyen genlerdir. Genel olarak otozomal dominantlardır. Bu nedenle tek bir kopyadaki mutasyon yeterlidir. Bu genlerdeki aktivasyon mutasyonları NMDK oluşumunu destekler⁽¹²⁾. Çok sayıda tumor supresör gen ve onkogen fotokarsinogeneze tanımlanmıştır. Bunlar arasında p53, PTCH1, RAS BRM, GADD45, p16, c-Fos, Bcl-2, matriks metaloproteinazlar yer alır^(3, 6, 12).

a) p53:

Bir tumor supresör gen olan P53 mutasyonu NMDK'de en sık görülen, en iyi tanımlanmış mutasyondur. Bu mutasyon tüm NMDK'nin %50-100'ünde bulunur. Buna ek olarak AK'da ve normal görünümlü an-

cak güneşle hasarlanmış deride de bulunur. Bu nedenle UV karsinogenezindeki en erken mutasyonlardan biri olarak kabul edilir⁽¹¹⁾. P53, p21 ekspresyonunu indükleyerek hücre siklusunu durdurur ve DNA hasarının giderilmesi için zaman kazandırır. Hasarlanma çok fazla ise ve tamir edilmeyecek düzeyde ise hücrede Bax/Bcl-2 yolağı ya da Fas/FasL yolağını uyararak apoptozu tetikler⁽¹³⁾. p53'ün fazla ekspresyonu p53 mutasyonunun bir göstergesidir. Hayvan modelleri p53 kaybının hedge hog (HH) ile indüklenen tümörojeneze de katkıda bulunduğunu göstermektedir⁽⁸⁾.

b) RAS onkogenlerinin mutasyonu:

Ras onkogenleri GTP bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir ve Ras Raf/ Mek/ Erk1/Erk2 kinaz yolağının aktivatörüdür⁽⁹⁾. RAS gibi onkogenlerde meydana gelen aktifleştirici mutasyonlar istenmeyen hücre büyüme ve çoğalmaya neden olarak kanser gelişiminde rol alır. RAS mutasyonları NMDK'nin %10-40'ında görülür. Bu mutasyon AK'de de vardır. SCC'de tespit edilen RAS mutasyonları sıklık sırasına göre HRAS, NRAS ve KRAS mutasyonlarıdır⁽⁸⁾. Melanoma nedeniyle BRAF inhibitörü kullananlarda yan etki olarak SCC gelişimi olmaktadır. Muhtemelen bu hastalarda daha önceden mutasyona uğramış Ras içeren keratinosit kök hücreleri vardır ve bunlar insan deri kök hücrelerinin nişlerinde sessiz olarak beklemektedir. Uygun bir stimulus geldiğinde ise (B-Raf inhibitörü gibi) uyarılıp amplifiye olmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu durum fare modellerinde de böyledir. Bir kimyasal olan DMBA uygulaması sırasında H-RAS mutant hücrelerin oluştuğu ancak bunların sessiz bir şekilde deride bekledikleri, TPA tedavisi sonrasında ise bunların uyarılarak farelerde papilloma, keratoakantom (KA) ve SCC meydana getirdikleri gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. RAS mutasyonu karsinogeneze dışında SCC'nin invazyonunda da önemlidir⁽¹¹⁾. Yapılan çalışmalar mutajenik HRAS ile integrin/ bazal membran zon (BMZ) arasında oluşan sinyal mekanizmalarının SCC'nin tumor progresyonunda ve invazyonunda önemli olabileceğini göstermektedir⁽⁹⁾.

c) Pigmentasyon belirleyici genlerde mutasyon:

MC1R (melanokortin 1 reseptör) mutasyonu:

Normalde α -melanosit stimule edici hormone (MSH) MC1R'ye bağlanır ve eumelanin üretilir. Eumelanin keratinosit nükleusunun etrafında ay şeklinde katman oluşturup DNA'yı UV radyasyonundan koruyan kahverengi- siyah pigment molekülüdür. MC1R geni beyaz kişilerde yüksek oranda polimorfizm gösterir ve bunlarda eumelanin yerine fotokoruyucu olmayan feomelanin üretilir. Bu nedenle açık tenli ve sarı saçlı olan

bu kişilerde hem melanoma hem de NMDK daha sık görülür^(8, 16).

Pigmentasyonun diğer belirleyicileri agouti sinyal protein (ASIP) ve tirozinazdır. ASIP MC1R'ye bağlanan α -MSH antagonistidir. Tirozinaz ise melanin üretimindeki hız belirleyici enzimdir. Bunlardaki genetik varyasyon ve mutasyonlar da NMDK riskini anlamlı olarak artırır⁽¹⁷⁾.

NMDK'de pigmentasyon yolağında yer alan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) de önemlidir. MC1R genindeki rs1805007 ve rs 1805008; ASIP genindeki rs4911414 ve rs1015362 SNP'lerinin NMDK ile ilişkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde TYR, OCA2 ve SLC45A2 genlerinde de NMDK ile ilişkili olduğu düşünülen SNP'ler tespit edilmiştir. Bunların net olarak belirlenmesi NMDK açısından genetik risk altında olanların önceden tespit edilebilmesinde önemli olabilir⁽¹⁸⁾.

d) PTCH1 mutasyonu ve Hedgehog yolağının aktivasyonu:

BCC'deki en önemli mutasyon PTCH 1 mutasyonu dur. BCC ile ilgili genetik verilerin bir çoğu bazal hücreli nevus sendromundan gelmektedir. Bu hastalarda 9q22.3 lokusunun önemi tespit edilmiş ve bunun daha sonra sporodik BCC'lerde de önemli olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu lokus bir tumor supresör gen olan PTCH bölgesidir. PTCH geni sonic hedgehog (SHH) yolağının önemli bir reseptörü olan PTCH'i kodlar. Bu sinyalizasyon yolağı embriyonik gelişme, proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisin kontrolünde rol alır⁽²⁰⁾. Normal şartlarda HH sinyalizasyonu aktif olarak baskılanır. Ancak HH sinyal yolağı HH ligandının transmembran reseptör olan PTCH1'e bağlanmasıyla aktive olur, sırası ile 7 transmembran protein olan smoothed (SMO) aktive olur, bunu suppressor of fused (Sufu)'nun inhibisyonu ve bunu da Sufu'nun Gli üzerindeki inhibitör etkisinin kalkması ve hücre aktivasyon ve proliferasyonuna yol açan transkripsiyon faktörlerinin üretilmesi takip eder⁽²¹⁾. BCC'de PTCH1'in fonksiyon kaybettiği ya da SMO'nun aktifleştiği mutasyonlar gerçekleşir. Böylece inhibe olması gereken HH yolağı uygunsuz şekilde aktive olur ve karsinogenez tetiklenir⁽²²⁾. Sporodik BCC'lerin %67-90'ında PTCH1'i inaktive eden mutasyon ya da PTCH1 alellerinin bir ya da ikisinde kayıp vardır. %10-20'sinde ise SMO'yu aktive eden mutasyonlar vardır⁽⁸⁾. BCC'de en sık karşılaşılan mutasyonlar PATCH1 ve p53'nin inaktive edici mutasyonlarıdır. PTCH1 ve SMO mutasyonları da p53 gibi UV imza mutasyonlarıdır⁽²³⁾.

HH sinyalizasyonu birçok diğer moleküler yollarla da etkileşir. Bu yolların düzenlenmesi de karsinoge-

nezde önemli olabilir SHH ekspresyonu RAS, NF-KB ve östrojen reseptörü- α tarafından düzenlenir⁽²²⁾.

e) Fyn mutasyonu:

SCC'deki önemli mutasyonlardandır. EGFR ve bir Src-aile tirozin kinazı olan Fyn'in normal olmayan aktivasyonu SCC'de gösterilmiştir. Fyn'in bağlantılı olduğu yollar PDK-1/Akt/ m-Tor; MEK/ERK ve STAT3'tür. Sonuçta FYN'nin p53 ve Notch1 yolağını baskıladığı ve bu şekilde bu yolları aktive ettiği gösterilmiştir. Bu kinazlar ayrıca c-JUN aracılı mekanizmalar ile p53 mRNA ve protein düzeylerini de azaltıp karsinogenezi destekleme özelliği gösterirler⁽¹⁰⁾.

f) BRM tumor supresör gen mutasyonu:

BRM kromatin yeniden yapılanma kompleksi olan SWI/SNF tarafından ATP hidrolizasyonu için kullanılan alternative bir ATPaz subünitesidir. Bu şekilde kromatin yeniden şekillenmesi için gereken enerjiyi sağlar. NMDK'de BRM mutasyonu gösterilmiş. BRM yok edilmiş farelerde UV ile indüklenen NMDK'de artış gösterilmiştir. Yani BRM UV ile indüklenen deri kanserinden koruyan bir tumor supresyon gen gibi durmaktadır⁽²⁴⁾.

g) NOTCH mutasyonu:

Notch sinyalizasyonu kök hücre idamesi, hücrenin kaderinin belirlenmesi, farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz gibi bir çok gelişimsel ve doku yenilenmesi ile ilgili olayı regüle eder. Notch'un ekstraselüler kısmına bağlanan ligand bir dizi kesme işlemi indükler. Bunların sonucunda Notch'un intraselüler parçası nükleer translokasyon yapar. Bunu takiben Notch RBPJ/CSL ve MAML koaktivatörleri ile birlikte transkripsiyon aktivasyon kompleksi oluşturur⁽²⁵⁾. Notch'a ait aktive edici mutasyonlar birçok kanser türünde rol oynamaktadır. Notch 1 ve 2'nin inaktive edici mutasyonları ise NMDK'lerinin bir çoğunda gösterilmiştir. Notch sinyalizasyonu keratinosit diferansiyasyonunu çeşitli mekanizmalar ile desteklerler. Bunlar hücre siklus inhibitörü p21'in indüklenmesi, kaspaz 3 ve PKC- gamma aktivasyonudur. SCC'de yapılan araştırmalar Notch1 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir⁽²⁶⁾. P53 mutasyonu ya da Fyn ve EGFR tarafından p53 inhibisyonu Notch 1'in baskılanmasına neden olur. Yani EGFR ve Fyn aktivasyonunun onkogenik sonuçlarından birisi p53 ve Notch1'in baskılanmasıdır^(25, 26). Notch fizyolojik olarak Wnt ve SHH sinyalizasyonunu baskılayan bir moleküldür⁽²⁷⁾. Notch mutasyonu olduğunda ise bu yollar baskılanamaz ve Wnt sinyalizasyon artışının ürünü olan beta katenin anormal olarak üretilmeye başlar. Notch ek-sikliği DNA tamir mekanizmalarını baskılayabilir, proa-

poptotik yolları baskılayabilir ve keratinositleri kimyasal mutojenlere hassas hale getirir⁽²⁶⁾.

h) STAT 3 gen mutasyonu:

SCC'de STAT3 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde STAT-/- farelerde UV ile indüklenen SCC gelişiminin baskılandığı görülmüştür. STAT3 ekspresyonunun deneysel olarak artırıldığı farelerde ise antiapoptotik mediator olan Bcl ekspresyonu artmış ve keratinositler UV ile indüklenen apoptoza dirençli hale gelmiştir⁽²⁷⁾.

i) CDKN2A gen mutasyonu:

Sporodik BCC'lerde CDKN2A mutasyonu gösterilmiştir. CDKN2A lokusunda tumor supresörleri p14ARF ve p16INK4a bulunmaktadır. Bu bölgede görülen mutasyonlar diğerlerine göre daha az sıklıktadır⁽²⁸⁾.

Heterozigosite kayıp

(loss of heterozygosity; LOH) çalışmaları:

3p, 9p, 9q, 13q, 17p ve 17q da genetik değişikliklerin olması neoplastik döneme giren AK'larda genomik dengelessnessi gösteren bulgulardır. Ancak bu değişikliklerin neoplastik sürecin devamına nasıl katkı sağladıkları bilinmemektedir^(3, 6). Heterozigosite kaybı SCC'de de görülmektedir. Primer kutanöz SCC'lerin önemli bir oranında 9p de LOH mevcuttur. Hücre döngü düzenleyicisi olan moleküler yapının genleri p16 bölgesinde bulunmaktadır. Kutanöz SCC'de bu bölgede de LOH önemli bir oranda vardır. Bu da muhtemelen AK'dan SCC'ye geçişi sağlayan önemli bir kayıptır. Ayrıca 3p, 2q, 8p ve 13 'te LOH; 3q ve 8q'da da alel ekleme durumu SCC'de gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

j) Vitamin D reseptörü (VDR) mutasyonu:

Çalışmalar vitamin D ve reseptörünün (VDR) epidermal tümör oluşumunun engellenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Fare deneylerinde VDR eksikliği yaratılan farelerin epidermislerinin hem kimyasal hem de UV ile indüklenen tumor gelişimine daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada VDR mutant olan farelerde HH ve beta-kateninin transkripsiyonel aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Bu da gösterir ki VDR ve onun ligandı olan 1, 25 (OH)2D3, UV'ye bağlı epidermal tumor oluşumunda HH ve beta katenin sinyalizasyonunu düzenleyerek tumor supresör etki gösterir⁽³⁰⁾.

3. İnsan papilloma virus (HPV):

Yüksek riskli α -HPV tipleri serviks kanseri ile ilgili iyi tanımlanmış alt tiplerdir⁽³¹⁾. NMDK ile ilişkili HPV'ler ise β -HPV grubundandır. Kutanöz SCC'de hastalar immune kompromize ise %75, değilse %47 oranında HPV DNA'sı tespit edilir. HPV DNA'sı BCC'de

de %52 oranında bulunmaktadır⁽³²⁾. Buna karşın EV dışındaki NMDK olgularında HPV ve NMDK ilişkisi kesin olarak tariflenememiş, spesifik bir alt tip gösterilememiştir⁽³³⁾. Kutanöz β -HPV'lerin Notch sinyalizasyonunu bozarak NMDK gelişimini tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁽³⁴⁾. β -HPV prototipi olan HPV5 ve 8'lerle yapılan çalışmalarda bunlara ait E6 ve E7 proteinlerinin yüksek riskli α -HPV'lerden farklı olarak p53 ve pRB tumor supresör genlerini baskılamadığı ancak indirekt olarak DNp73 birikimi yaparak p53 fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir⁽³⁵⁾. Ayrıca HPV 5 ve 8'in E6 proteinlerinin birçok transkripsiyonel programın koaktivatörü olan p300 degradasyonunu indüklediği, epitelyal farklılaşmayı bozduğu ve proapoptotik Bak degradasyonunu artırıp hücreleri apoptoza dirençli hale getirdiği gösterilmiştir⁽³²⁾.

4. Kimyasal karsinojenler:

Sigara içmenin SCC'yi artırdığı ve bunun doz ile korele olduğu gösterilmiştir. Ancak BCC ile sigara içme arasında bir bağlantı gösterilememiştir⁽³⁶⁾.

Arsenik insanda NMDK riskini artırdığı kesin olarak gösterilen tek kimyasaldır. Arseniğin karsinogenezi nasıl tetiklediği tam olarak bilinmez. Ancak oksidatif stress yaratarak, immün bozukluğa yol açarak, genotoksiteyi promote ederek, DNA tamirini ve sinyal iletimini bozarak karsinogenezi uyardığını destekleyen çalışmalar vardır⁽³⁷⁾. Diğer kimyasallara bağlı deri kanser gelişimi verilerinin tamamı hayvan deneylerine dayanmaktadır. İnsandaki durumun tam olarak aydınlatılabilmesi için geniş epidemiyolojik verilere ihtiyaç vardır⁽¹⁵⁾.

5. İnflamasyon:

İnsanlarda kronik inflamasyonun hem BCC hem de SCC gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren ciddi kanıtlar vardır⁽³⁸⁾. Deride çeşitli fiziksel (örn UV, yara) ve kimyasal (TPA, araziidonik asit) uyananlarla meydana gelen inflamasyonda sikooksijenaz (COX) aracılı prostoglandinler (PG) önemli rol oynar. Artmış PG ekspresyonu deriye kan akımını ve lökosit infiltrasyonunu artırır. ROS üretilmeye başlar, DNA hasarı oluşur ve salgılanan çeşitli büyüme faktörleri ile hücre proliferasyonu kontrolsüz olarak artar^(38, 39). Hayvan deneyleri derideki inflamatuvar olayların baskılanması ile NMDK'lerinin önlenildiğini göstermiştir. NMDK'de PGE2 ve PGF2 alfanın ve COX-2'nin sürekli ekspresyonu tespit edilmiştir. COX-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ilacın uygulandığı farelerde SCC ve BCC'nin azaldığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. İnsanlarda da özellikle yüksek riskli olan bireylerde COX-2 sinyalizasyonunun kesintiye uğratılması NMDK tedavi ve kemoprevensiyonunda önemli bir

yol olarak kullanılabilir. Ancak bunun günlük kullanıma geçmeden önce kar zarar hesabının iyi yapılması gereklidir⁽³⁹⁾.

6. Immüsupresyon:

Bağışıklık sistemi normal çalışan bireylerde karsinogenez sürecine giren hücreler erken farkedilip yok edilirler. Bu nedenle de kanser oluşumu daha başlamadan engellenir. Ancak immune sistemin düzenli çalışmadığı kişilerde ya da antitumor immüneyi baskılayan organ transplantasyonu gibi durumlarda karsinogenez sürecine girmiş hücreler farkedilip yok edilemediği için malign transformasyon devam eder ve NMDK gelişimi meydana gelir⁽⁴¹⁾.

NMDK'ne neden olan hücrelerin kökeni:

BCC'ye neden olan hücrelerin orjinini tespit etmeye yönelik olarak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Fare çalışmalarında aktif SMO mutasyonu ile

epiderminin sürekli indüklendiği deneysel ortamda BCC gelişiminin interfoliküler bazal keratinositlerden olduğu tespit edilmiştir. Mutant SMO ekspresyonunun kıl folikülü kök hücrelerinde olduğu durumlarda ise BCC oluşmaz⁽⁴²⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise yüzeysel BCC lezyonlarının interfoliküler epidermisten, nodüler lezyonların ise kıl folikülü kök hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Yeni bir çalışmada ise PTCH (+) farelerde UV maruziyeti sonucu meydana gelen BCC'nin foliküler bulbustaki kök hücrelerinden, p53 kaybı ile oluşanın ise interfoliküler epiderminin bazal keratinositlerinden köken aldığı gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Bu nedenle BCC'de hastalığın kökeni henüz tam olarak bilinmemektedir.

SCC'de ise kıl folikülü bulbusu ve interfoliküler epiderminin bazal tabakasına yerleşen ve kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeli yüksek olan epidermal kök hücrelerin hastalık oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. *Skin cancer. Prim care* 2015; 42: 645-59.
2. Gandhi SA, Kampp J. *Skin cancer epidemiology, detection and management. Med Clin North Am* 2015; 99: 1323-35.
3. Chen AC, Halliday GM, Damian DL. *Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention. Pathology* 2013; 45: 331-41.
4. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. *New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. Exp Dermatol* 2014; 23 (Suppl 1): 7-12.
5. Watson RE, Gibbs NK, Griffiths CE, Sheraratt MJ. *Damage to skin extracellular matrix induced by UV exposure. Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 1063-77.
6. Grujil FR, Voskamp P. *Photocarcinogenesis- DNA damage and gene mutations. Cancer Treat Res* 2009; 146: 101-8.
7. Schwarz T, Schwarz A. *Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. Eur J Cell Biol* 2011; 90: 560-4.
8. Kraft S, Granter SR. *Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 759-87.
9. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykova JT. *From keratinocytes to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. J Clin Invest* 2012; 122: 464-72.
10. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. *Short term and long term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. Expert Rev Mol Med* 2002; 4: 1-22.
11. Benjamin CL, Ullrich SE, Kripke ML, Ananthaswamy HN. *P53 tumor suppressor gene a critical molecular target for UV induction and prevention of skin cancer. Photochem Photobiol* 2008; 84: 55-62.
12. Shah p, He YY. *Molecular regulation of UV-induced DNA repair. Photochem Photobiol* 2015; 91: 254-64.
13. Gervin CM, McCulla A, Williams M, Ouhtit A. *Dysfunction of p53 in photocarcinogenesis. Front Biosci* 2003; 1: 715-7.
14. Robert C, Arnault JP, Mateus C. *RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. Curr Opin Oncol* 2011; 23: 177-82.
15. Schwarz M, Münzel P, Braeuning A. *Non melanoma skin cancer in Mouse and man. Arch Toxicol* 2013; 87: 783-98.
16. Mumm CD, Draznin M. *Melanocortin-1 receptor: loss of function mutation and skin cancer. Dermatol Online* 2006; 12: 13.

17. Del Bino S, Bernerd F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *Br. J Dermatol* 2013; 169: 33-40.
18. Binstock F, Hafeez C, Metchnikoff C, Arron ST. Single-nucleotide polymorphisms in pigment genes and nonmelanoma skin cancer predisposition: a systemic review. *British J Dermatol* 2014; 171: 713-21.
19. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. *Cancer Res* 2014; 74: 4967-75.
20. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology and management. *Yale J Biol Med* 2015; 88: 167-79.
21. Marini KD, Payne BJ, Watkins PN, Martelotto LG. Mechanisms of Hedgehog signalling in cancer. *Growth Factors* 2011; 29: 221-234.
22. Kudchadkar R, Lewis K, Gonzalez R. Advances in the treatment of basal cell carcinoma: hedgehog inhibitors. *Semin Oncol* 2012; 39: 139-44.
23. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 167-78.
24. Moloney FJ, Lyons JG, Bock VL, Huang XX, Bugeja MJ, Halliday GM. Hotspot mutation of Brahma in non-melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1012-5.
25. Helbig C, Amsen D. Notch signaling: piercing a harness of simplicity. *Immunity* 2015; 43: 831-3.
26. Kluk MJ, Purdie KJ, Watt SA. Notch mutations occur early cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2630-8.
27. Kim DJ, Angel JM, Sano S, DiGiovanni J. Constitutive activation and targeted disruption of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) in mouse epidermis reveal its critical role in UVB-induced skin carcinogenesis. *Oncogene* 2009; 28: 950-60.
28. Puig B, Escamez MJ, Garcia FG, Tell Marti G. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 1439-51.
29. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis* 2005; 26: 1657-67.
30. Bikle DD, Oda Y, Teichert A. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Discov Med* 2011; 11: 7-17. (13).
31. Yamada H, Tabe Y, Ishii K, Yamashita Y, Horii T, Takeda S. Clinical performance evaluation of a high risk human papillomavirus genotyping test "clinic-hipHPV" using cervical scrape specimens. *Clin Lab* 2015; 61: 851-5.
32. Drubin MEM. Human papillomavirus and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 284-90.
33. Rushatamukayanunt P, Morita K, Matsukawa S. Lack of association between high-risk human papillomaviruses and oral squamous cell carcinoma in young Japanese patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4135-41.
34. Vliet-Gregg PA, Hamilton JR, Katzenellenbogen RA. Human papillomavirus 16E6 and NFX1-123 potentiate Notch signaling and differentiation without activating cellular arrest. *Virology* 2015; 478: 50-60.
35. Wallace NA, Robinson K, Galloway DA. Beta human papillomavirus E6 expression inhibits stabilization of p53 and increases tolerance of genomic instability. *J Virol* 2014; 88: 6112-27.
36. Goldenberg A, Ortiz A, Kim SS, Jiang SB. Squamous cell carcinoma with aggressive subclinical extension: 5-year retrospective review of diagnostic predictors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 120-6.
37. Hunt KM, Srivastava RK, Elmetts CA, Athar M. The mechanistic basis of arsenicosis: pathogenesis of skin cancer. *Cancer Letters* 2014; 354: 211-9.
38. Maru GB, Gandhi K, Ramchandani A, Kumar G. The role of inflammation in skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 816: 437-69.
39. Decker KM. Cyclooxygenase-dependent signaling is causally linked to non-melanoma skin carcinogenesis: pharmacological, genetic, and clinical evidence. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 343-61.
40. Akunda JK, Chun KS, Sessoms AR. Cyclooxygenase-2 deficiency increases epidermal apoptosis and impairs recovery following acute UVB exposure. *Mol Carcinogenesis* 2007; 46: 354-62.
41. Forchetti G, Suppa M, Marmol V. Overview on non-melanoma skin cancers in solid organ transplant recipients. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149: 383-7.
42. Youssef KK, van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B. Identification of the cell line-age at the origin of ba-

- sal cell carcinoma. Nat Cell Biol* 2010; 12: 299-305.
43. Grachtchouk M, Pero J, Yang SH, Ermilov AN. Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor population. *J Clin Invest* 2011; 121: 1768- 81.
44. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in *Ptch1* (+/-) mice. *Cancer Cell*. 2011; 18: 114-24.
45. Lapouge G. Identifying the cellular origine of squamous cell tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 7431-6.



BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM: KLİNİK VE PATOLOJİK SPEKTRUM

Dr. Deniz Duman, Dr. Engin Sezer

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet:

Bazal hücreli karsinom (BCC) epiderminin bazal hücrelerinden köken alan ve sık görülen bir deri tümörüdür. Özellikle beyaz ırkta sık görülür, yaşla birlikte görülme sıklığı artış gösterir. Düşük metastaz potansiyeline rağmen, lokal olarak invazif ve destrüktif olarak seyredebilir. Oluşumunda en önemli tetikleyici faktör ultraviyole maruziyetidir. BCC lezyonlarının yaklaşık %70'i baş-boyun bölgesine lokalizedir. Klinik olarak en sık görülen alt tipleri nodüler ve yüzeysel BCC olup bu iki grup tüm BCC'lerin yaklaşık %90'unu oluşturmaktadır. BCC'nin histopatolojik uygun tanı ve alt tiplendirmesi prognozun belirlenmesi yönünden de önem kazanmaktadır. İnfiltratif, morfeaform, mikronodüler, metatipik BCC ve bazoskuamöz karsinomun nüks oranlarının diğer formlara göre daha yüksek olduğu akıldta tutulmalıdır.

Summary:

Basal cell carcinoma (BCC) is a common skin cancer that originates from the basal cells of the epidermis and skin appendages. However the metastatic potential of BCC is very low, it may cause local invasion and destruction of the neighbouring structures. The most important factor in pathogenesis is exposure to ultraviolet light. Anatomically approximately 70% of BCC lesions occur on the face and head region. In clinical and practice, nodular and superficial BCCs are the the most commonly seen subtypes, which together constitute about 90% of all cases. Histopathological appropriate diagnosis and subgrouping of BCC is important for the prognosis of this skin tumour. It should be kept in mind that infiltrative, morpheaform, metatypical BCCs and basosquamous carcinoma have a higher recurrence rate compared with other histopathological subtypes.

Bazal Hücreli Karsinomun Klinik Özellikleri

Bazal hücreli karsinom (BCC) epiderminin bazal tabaka hücreleri ve deri eklerinden köken alan sık görülen bir deri kanseri türüdür. BCC düşük metastaz potansiyeli göz önüne alınarak "epitelyoma" olarak da adlandırılmış olmakla birlikte; bu tümörlerin lokal olarak invazif ve agresif davranışlı olabilecekleri, ayrıca kemik dahil çevre dokularda destrüksiyona yol açabilecekleri göz önüne alındığında "karsinom" teriminin kullanımı daha uygundur.

BCC'nin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Amerikan Kanser Enstitüsü'nün 2006 rakamlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yıl içerisinde tedavi edilen iki milyondan fazla melanom-dışı deri kanserlerinin büyük çoğunluğunu BCC'nin oluşturduğu düşünülmektedir⁽¹⁾. Geçirilmiş BCC öyküsü olan bireylerde yeni BCC lezyonlarının ortaya çıkma olasılığı normal topluma göre daha yüksektir. BCC tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ında sonraki 5 yıl içerisinde ikinci bir BCC saptanma oranı yaklaşık olarak %40'tır^(2,3).

BCC özellikle beyaz ırkta daha fazla görülmektedir. Zencilerde ve diğer koyu tenli toplumlarda çok daha nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri rakamlarına göre, bir bireyin hayat boyu BCC geliştirme riski %30'dur ve görülme sıklığı yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara kıyasla yaklaşık %30 daha fazladır ve özellikle yüzeysel tipe erkeklerde daha sık rastlanmaktadır⁽⁴⁻⁶⁾. Coğrafi dağılıma bakıldığında, ekvatora daha yakın bölgelerde BCC görülme sıklığı daha fazladır. BCC insidansı yaşla birlikte artış gösterir; 55-75 arası hastalarda 20 yaş altına kıyasla BCC görülme olasılığı 100 kat daha fazladır. Son yıllarda 40 yaş altı popülasyonda ve özellikle kadınlarda BCC insidansında artış vardır⁽⁷⁾.

Risk Faktörleri

BCC gelişimi açısından risk faktörlerine bakıldığında; hem çevresel, hem genetik faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Ultraviyole (UV) maruziyeti en önemli risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri arasında kronik arsenik maruziyeti, radyasyon tedavisi, uzun süreli immünespresif tedavi ve bazal hücreli nevus sendromu sayılabilir

Çevresel tetikleyici faktörler arasında en önemli güneş maruziyetidir. Kişinin güneşlenme alışkanlıklarının yanısıra cilt fototipi ve diğer irksal özellikleri de önem taşımaktadır: Açık tenli, renkli gözlü, kızıl saçlı, Kuzey Avrupa orijinli olmak; ileri yaş, çocukluk çağında çillenme ve güneş yanığı öyküsü riski artıran özelliklerdir⁽⁸⁾. BCC gelişim riski açısından çocukluk çağındaki maruziyet erişkin döneme kıyasla daha önemlidir. Güneş ışığına aralıklı ve yoğun maruziyet, kronik düşük doz maruziyetten daha fazla oranda risk yaratır. Diğer yandan, 4 yıllık randomize çalışmada, güneşten koruyucu ve anti-oksidan kullanımının skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişimini %40 oranında azaltmakla birlikte, BCC gelişimi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Solaryuma girmek de doğal ultraviyole ile benzer şekilde BCC riskini artırmaktadır⁽¹⁰⁾.

Arsenik ile kontamine içme suyu ve arsenik içeren deniz ürünleri tüketimi, arsenik içeren ilaç kullanımı gibi arsenik maruziyetinden 30-40 yıl sonra multisentrik yüzeysel BCC lezyonları ortaya çıkabilmektedir. Solid organ transplantasyonu sonrası, HIV enfeksiyonu gibi kronik immünespresyon durumlarında ve iyonizan radyasyona maruziyet sonrası da bireylerde BCC görülme sıklığı artmaktadır^(11, 12).

Bazal hücreli nevus sendromu (Gorlin sendromu) nadir görülen otozomal dominant bir sendrom olup bir tümör baskılayıcı gen olan PTCH1 (human patched gene1) geninde bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Gelişimsel anomalilerin yanısıra genellikle 35 yaşından

önce erken ve multipl BCC'lerin ortaya çıkışı ile karakterizedir. Bu sendromda görülen anomaliler arasında; makrosefali, frontal çıkıntı, hipertelorizm, palmar ve plantar pitting, bifid kaburgalar, falks serebri kalsifikasyonu, kemik kistleri (özellikle mandibulada) ve medulloblastoma gelişimi sayılabilir. Erken yaşta ve özellikle gövde lokalizasyonunda ortaya çıkan multipl BCC varlığında bazal hücreli nevus sendromu akla gelmelidir.

Yaşam alışkanlıkları ile BCC gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında; sigara içmenin BCC gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte yapılan bir meta-analizde aynı ilişki doğrulanmamıştır^(13, 14).

BCC-Klinik Alt Tipleri

Bazal hücreli karsinomların yaklaşık %70'i yüz bölgesine lokalizedir. Bu durum güneş maruziyetinin BCC oluşumundaki rolü ile ilgilidir. Yaklaşık %15'i gövdeye lokalizedir, çok daha nadir oranda da penis, vulva ve perianal bölge yerleşimli olarak karşımıza çıkabilir. Gövde lokalizasyonu 40 yaş altı genç hastalarda daha sıktır.

Bazal hücreli karsinomlar klinikopatolojik özelliklerine ve biyolojik davranış patternlerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Farklı kaynaklarda değişik sınıflamalar söz konusu olmakla birlikte; çoğunlukla klinik olarak nodüler BCC, yüzeysel BCC, morfeiform BCC, pigmente BCC ve bazoskuamöz BCC şeklinde 5 farklı alt gruba ayrılmaktadır. Bazı kaynaklarda hem nodüler, hem yüzeysel formların pigmente olabileceği belirtilerek pigmente BCC ayrı bir alt grup olarak adlandırılmamaktadır. Bazoskuamöz tip ise bazı otörler tarafından nadir görülen tiplerden biri olarak sınıflandırılmaktadır.

Nodüler BCC yüz bölgesinde en sık görülen tip olup tüm BCC'lerin yaklaşık %60'ı klinik olarak nodüler tiptedir (Şekil 1A). Nadiren gövde ve ekstremitelere de lokalize olabilir. Bunlar genellikle pembemsi veya deri renginde, parlak papüler bir lezyon şeklinde ortaya çıkar. Yüzeyinde telanjiektaziler izlenebilir. Ortası ülser olabilir. Sınırları daha kabarıklık, parlak ve bombelidir. Nodüler BCC'nin ülser formu İngilizce'de "rodent ulcer" (kemirgen ülseri) olarak isimlendirilir. Zaman zaman spontan olarak kanayıp sonra kendiliğinden krutlanır. Kistik BCC nodüler formun daha yumuşak, jöle-benzeri içerikli görünümdeki halidir. Mikronodüler formu histopatolojik olarak daha agresif seyirli olup derin infiltrasyon yapabilir ve klinikte daha plak-benzeri olarak izlenebilir⁽¹⁵⁾. Ülserasyon eğilimi azdır. Lezyon dokununca serttir ve gerildiğinde sarı-beyazımsı bir renk mevcuttur. Sınırları genellikle keskindir.

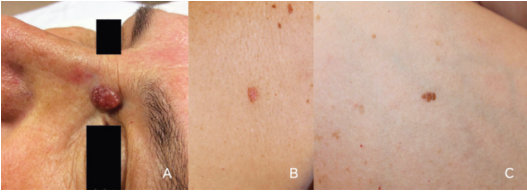
Yüzeysel BCC genellikle gövde üst kısımları veya omuzlara yerleşir ve daha genç hastalarda daha sık gö-

rülür. Tek veya multipl olabilir. Multipl olmaları sık rastlanan bir durumdur. Bu lezyonlar yavaş büyürler ve minimal invazif kapasiteleri vardır. Klinik olarak eritemli, sınırları belirgin, çoğunlukla beyazımsı skuamli makül, yama veya plak şeklinde izlenir. Yüzeysel BCC üzerinde zaman içerisinde nodülökistik komponent gelişebilir. Her zaman olmamakla birlikte ipliksi görünümde keskin bir sınır izlenebilir (Şekil 1B). Nodüler tipe kıyasla erozyon ya da ülserasyona nadiren rastlanır. Çoklu yüzeysel BCC varlığında arsenik maruziyetinden şüphelenilmelidir.

Morfeiform (sklerozan) BCC genellikle yüz orta kısmına lokalizedir. Tüm BCC'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Deri renginde, balmumu-benzeri, fibrotik, skarı andıran bir görüntüsü vardır. Ülserasyon, kanama, krutlanma beklenmez. Genellikle klinikte tanınması en zor olan klinik tiptir. Tedavi sonrası rekürrens sıktır. Bu nedenle tedavide altın standart Mohs mikrocerrahidir. Bu tümör perinöral yayılım yolu ile kutanöz sinir invazyonu yapabilir.

Pigmente BCC kahverengi, mavi veya grimsi bir pigmentasyon gösterir. Pigmentasyon tüm lezyonda veya lezyonun bir kısmında izlenebilir (Şekil 1C). Pigmentasyon varlığı dışında, klinik ve histolojik olarak nodüler veya yüzeysel tipe benzeyebilir. Klinikte en önemli ayırıcı tanısı melanomdur. Lezyonun tamamının pigmente olmayıp bazı alanlarda tipik BCC görüntüsü varlığı ayırmada yardımcı olabilir. Ancak bazı olgularda kesin tanı histopatolojik inceleme ile mümkündür.

Bazoskuamöz BCC diğer klinik formlardan daha agresif bir davranış patternine sahiptir. Nadir görülen bir alt türdür. Histopatolojik olarak hem BCC, hem SCC özellikleri sergiler. Klinik davranışı ise SCC ile benzerlik gösterir.



Şekil 1. Bazal hücreli karsinom klinik alt tipleri: A) Nodüler B) Yüzeysel C) Pigmente

Bazal Hücreli Karsinomun Histopatolojisi

Nodüler BCC

Histopatolojik olarak en sık rastlanılan alt tip olan nodüler bazal hücreli karsinomda değişen boyutlarda bazaloid hücre adaları gözlenir (Şekil 2A). Tümör hücreleri periferde palizad yapısı gösterirken merkezde geli-

şigüzel yerleşimlidir. Hücreler küçük, uniform yapıda, bazofilik, yuvarlak ve oval şekilli ve hiperkromatik nüveli, sınırları belirsiz minimal sitoplazma içerir. Skuamöz hücreli karsinomdan farklı olarak interselüler köprüler belirsizdir. Mitotik figür ve apoptotik hücrelere sıklıkla rastlanılır. Bazal hücreli karsinomu diğer kutanöz deri eki neoplazmalarından ayıran önemli bir ipucu ise musinöz stroma gösteren retraksiyon artefaktlarıdır. Kolloidal demir boyası ile konfirme edilebilen musin depozitleri tümör lobüllerinde yer alarak kistik görünümüne neden olabilmektedir.

Nodüler adacıklar retiküler bir konfigürasyon kazandığı zaman adenoid BCC olarak adlandırılıp prognoza herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (Şekil 2B). Kongo kırmızısı veya amiloid P proteinin immun boyası ile de gösterilebilen amiloid depozitine spesimenlerin yarısından fazlasında rastlanıldığı bildirilse de spesifik bir bulgu olmayıp spesifik bir bulgu olmayıp bir çok selim ve malin deri tümöründe rastlanılabilmektedir^(16, 17). Uzun süreli lezyonlarda distrofik kalsifikasyon görülebilmektedir. Nodüler BCC, trikoepiteliyoma ve trikoblastoma gibi deri eki tümörleriyle karışabilmekle birlikte Merkel hücre popülasyonunun olmaması (CK20 negatifite), CD34 pozitif stromal hücrelerin yokluğu ve tümörün epidermisle bağlantısı bazal hücreli karsinoma lehinedir^(18, 19).

Mikronodüler BCC

Morfolojik olarak nodüler bazal hücreli karsinoma benzerlik gösteren bu histopatolojik alt tipte bazaloid proliferasyon gösteren lobüllerin daha küçük boyutta ve yuvarlak adacıklardan oluştuğu gözlenir (Şekil 2C). Nodüler formdan farklı olarak minimal palizadlanma gösterir ve retraksiyon artefaktına daha seyrek rastlanılır. Yüksek nüks oranı nedeniyle nodüler bazal hücreli karsinom ile ayırım önem kazanır⁽²⁰⁾.

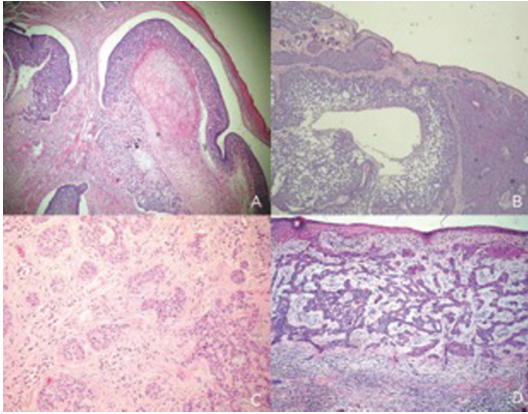
İnfiltratif/morfeiform BCC

Düzensiz, kıvrımlı kontürler içeren bazaloid neoplastik hücre topluluklarından oluşur (Şekil 2D). Nodüler bazal hücreli karsinomdan farklı olarak palizadlanma, retraksiyon artefaktı ve musin depoziti minimaldir ve yüksek nüks oranıyla korelasyon gösteren perinöral invazyona daha sık rastlanılır⁽²¹⁾. Morfeiform alt tipte ise mevcut bulgulara ek olarak mevcut bulgulara ek olarak kollajen demetleri sklerotik görünümde ve prognoz olarak infiltratif formla benzerlik gösterir (Şekil 3A).

Yüzeysel BCC

Multifokal bazal hücreli karsinom olarak da adlandırılan histopatolojik formda epidermis alt yüzeyi ile

bağlantılı, ayrı yerleşimli palizadlanma gösteren tomurcuklar şeklinde tümör proliferasyonu gözlenir (Şekil 3B). Benin fibröz histiositoma (dermatofibroma) zemininde dermal infiltrasyon nedeniyle epidermal indüksiyona sekonder benzer bir histopatolojik tabloya rastlanabileceği akıldan tutulmalıdır⁽²²⁾. Bu noktada klinik bulgular (sınır konturlarının kabarık olduğu plak lezyonunun varlığı) ve dermiste fibohistiositik infiltrasyonun yokluğu yüzeysel bazal hücreli karsinoma lehinedir. Tümör adacıkları arasındaki fibröz stroma, lenfositik infiltrasyon ve vaskülarizasyon artışı kimi ölçülerce regresyon alanları olarak değerlendirilir⁽²³⁾.



Şekil 2. Bazal hücreli karsinom histopatolojik alt tipleri: A) Nödüler B) Adenoid C) Mikronödüler D) İnfiltratif

Metatipik BCC

Skuamöz hücre diferansiyasyonu gösteren bazal hücreli karsinoma formu olup, neoplastik hücreler daha büyük, soluk ve kısmen eozinofilik görünümündedir. Nükleus oranı yüksek grupta kabul edilir. Bazoskuamöz karsinomdan farklı olarak skuamöz hücreli karsinomda görülmesi beklenen interselüler köprüler ve tek hücre keratinizasyonu izlenmez.

Bazoskuamöz karsinom

Bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomun birliktelik gösterdiği histopatolojik görünüm için kullanılan bir terminoloji olup, prognostik yönden skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilir ve agresif metastatik potansiyel gösterir. BER-EP4 immunohistokimyasal boyama bazal hücreli karsinom komponentine işaret ederek, komşuluk gösteren skuamöz hücreli karsinom komponentinden ayrılabilir⁽²⁴⁾.

İnfundibulokistik BCC

Tümöral proliferasyon, keratinöz materyal içeren infundibuler kist-benzeri yapılar içerir⁽⁹⁾. Kalsifikasyonun

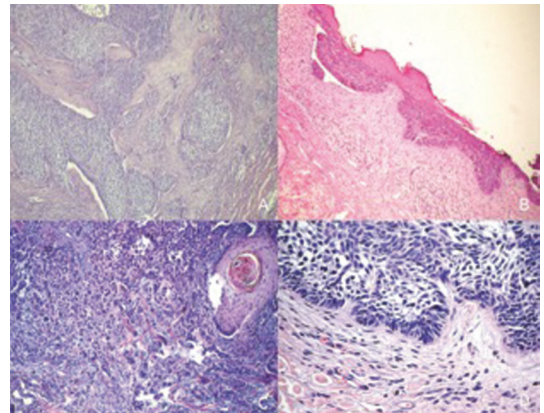
sık izlendiği bir BCC formudur. Trikoepiteliyoma ve bazaloid foliküler hamartoma ile benzerlik gösterebilmekle birlikte, papiller mezanşimal cisimciklerin yokluğu ve tümörün vertikal oryantasyon göstermemesi ayrıca tanıda yardımcıdır⁽²⁵⁾.

Pinkus'un fibroepiteliyoması

Epidermisle bağlantılı ince, uzun, dallanan ve trabeküller bazaloid hücre topluluklarından oluşur. Çevreleyen stroma çoğu zaman fibromüsinöz özelliktedir. Kistik varyant da tanımlanmaktadır⁽²⁶⁾.

Ender rastlanılan histopatolojik alt tipler

Pleomorfik bazal hücreli karsinom çok büyük boyutta bazaloid dev hücrelerin izlendiği bir form olup, prognoz konvansiyonel bazal hücreli karsinomdan farklıdır (Şekil 3C)⁽²⁷⁾. Saydam hücreli bazal hücreli karsinom ve yüzük hücreli bazal hücreli karsinomda sırasıyla lizozom birikimine sekonder berrak görünümde hücreler ve lateral olarak kompresyon gösteren nüve oluşumu ile karakterizedir (Şekil 3D)^(28, 29). Matrikal diferansiyasyon gösteren formda ise konvansiyonel bazal hücreli karsinoma ek olarak nüvelerini kaybeden gölge hücreler izlenir⁽³⁰⁾. Karsinosarkom olarak adlandırılan metaplastik bazal hücreli karsinomda ek olarak stromal pleomorfik sarkomatöz komponent izlenir. Sebace, foliküler, ektrin ve apokrin yapılarla adneksal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinomda ise prognoz konvansiyonel formdan farklıdır.



Şekil 3. Bazal hücreli karsinom histopatolojik alt tipleri: A) Morfeaform B) Yüzeysel C) Pleomorfik D) Saydam hücreli

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society Cancer Facts and Figures 2010. (<http://www.cancer.org/lacs/groups/content/>)
2. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; 60:118.
3. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER ve ark. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 1992; 267:3305.
4. Chuang TY, Popescu A, Su WP, Chute CG. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:413.
5. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999; 375:781.
6. Green A, Battistutta D, Hart V ve ark. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1034.
7. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM ve ark. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 1995; 294:681.
8. Zanetti R, Rosso S, Martinez C ve ark. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-center case-control study. *Br J Cancer* 2006; 94:743.
9. Green A, Williams G, Neale R ve ark. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal cell and squamous carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354:723-9.
10. Wehner MR, Shive ML, Chren MM ve ark. Indoor tanning beds and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e5909.
11. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348:1681-91.
12. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM ve ark. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:350-60.
13. Milan T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003; 149:115-23.
14. Leonardi-Bee j, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148:939-46.
15. Wrone DA, Swetter SM, Egbert BM ve ark. Increased proportion of aggressive-growth basal cell carcinoma in the Veterans Affairs population of Palo Alto, California. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 907-10.
16. Bozdoğan O, Erkek E, Atasoy P, Koçak M, Birol A, Caydere M. Bcl-2-related proteins, alpha-smooth muscle actin and amyloid deposits in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(6): 423-427.
17. Bettencourt MS, Prieto VG, Shea CR. Trichoepithelioma: 1 a 19-year clinicopathological re-evaluation. *J Cutan Pathol* 1999; 26 (8): 398-404.
18. Wiedemeyer K, Harschuh W. Trichoblastomas with Merkel cell proliferation in nevi sebacei in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome—histological differentiation between trichoblastomas and basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(7): 612-615.
19. Costache M, Bresch M, Böer A. Desmoplastic trichoepithelioma versus morphoeic basal cell carcinoma: a critical reappraisal of histomorphological and immunohistochemical criteria for differentiation. *Histopathology* 2008; 52(7): 856-876.
20. Bartos V, Pokorny D, Zacharova O, Haluska P, Doboszova M, Adamicova K, Pec M, Pec J. Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriatic* 2011; 20(2): 67-75.
21. Shuweiter M, Böer A. Spectrum of follicular and sebaceous differentiation induced by dermatofibroma. *Am J Dermatopathol* 2009; 31(8): 778-785.
22. Kazlouskaya V, Malhotra S, Navarro R, Wu KN, Shvartsbeyn M, Shengli C, Gui J, Elston DM. Dermal changes in superficial basal cell carcinoma, melanoma in situ and actinic keratosis and their implications. *J Cutan Pathol* 2013; 40(12): 1014-1020.

23. Beer TW, Shepherd P; Theaker JM. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous cell carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000; 37(3): 218-223.
24. Roldan-Marin R, Leal- Osuna S, Lammoglia-Ordiales L, Toussaint-Caire S. Infundibulocystic basal cell carcinoma: dermoscopic findings and histologic correlation. *Dermatol Prac Concept* 2014; 4(3): 51-54.
25. Ackerman AB. Nevoid basal cell carcinoma syndrome versus generalized basaloid follicular hamartoma syndrome. *J Cutan Pathol* 2009; 36(5): 603-604.
26. Marusic Z, Kos M, Labinac-Peteh L, Perkovic Becic M, Vranic S, Luzar B. Cystic fibroepithelioma of Pinkus two new cases and cystic changes in classical fibroepithelioma of Pinkus. *Bosn J Basic Med Sci* 2014; 14(4): 205-208.
27. Meehan SA, Egbert BM, Rouse RV. Basal cell carcinoma with tumor epithelial and stromal giant cells: a variant of pleomorphic basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1999; 21(5): 473-478.
28. Barr RJ, Alpern KS, Santa Cruz DJ, Fretzin DF. Clear cell basal cell carcinoma: an unusual degenerative variant. *J Cutan Pathol* 1993; 20 (4): 308-316.
29. Roh MR, Kwon JE, Lee KG, Lee JH. Signet-ring cell basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2010; 37 (11): 1188-1189.
30. Ali F, Brown A, Gotteald L, Thomas J. Basal cell carcinoma with matrical differentiation in a transplant patient: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2005; 32 (6): 445-448.



SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM: KLİNİK VE PATOLOJİK SPEKTRUM

Dr. Özgür Timurkaynak^(*), Dr. Cuyan Demirkese^(**)

(*) Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

(**) Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom, epidermis veya deri eklerinin keratinize hücrelerinden köken alan, bazal hücreli karsinomdan sonra ikinci en sık gözlenen derinin malign tümörlerindedir. Lokal olarak büyümenin yanı sıra bölgesel lenf nodları ve uzak bölgelere metastaz yapabilme yeteneğinde sahip, olup, farklı klinik ve histopatolojik özellikler gösterebilen bir tümördür. Bu derlemede, skuamöz hücreli karsinom klinik ve patolojik özellikleri açısından ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler; *Skuamöz Hücreli Karsinom, Klinik, Patoloji, Deri*

Summary:

Cutaneous squamous cell carcinoma, is the second most common skin cancer seen after basal cell carcinoma, which originates from keratinizing cells of the epidermis or its appendages. Lesions can be locally invasive and have the potential to metastasize to regional lymph nodes, or rarely to distant organs. In this review, squamous cell carcinoma of the skin has been evaluated regarding its clinical and pathological features.

Key words; *Squamous cell carcinoma, Clinical feature, Pathological feature, Skin*

KLİNİK ÖZELLİKLER

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişiminde kronik aktinik hasar en önemli etyolojik faktör olduğundan, beyaz ırkta ve güneş temasının fazla olduğu vücut bölgelerinde daha çok gözlenir⁽¹⁾. Yüz, boyun, kollar ve eller en sık gözlemlendiği bölgelerdir⁽¹⁾. Bacak lezyonları kadınlarda daha sıktır⁽¹⁾. İmmünsüpresyon durumlarında erüptif olarak ortaya çıkabilmesi haricinde genellikle aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gibi bir öncül lezyondan gelişmektedir⁽¹⁾. (Şekil 1). Siyah ırkta ise güneş gören ve görmeyen bölgelerde görülme sıklığı eşittir⁽²⁾. Erkeklerde, ileri yaş grubunda, açık renk saç ve açık tenli kişilerde daha çok rastlanır⁽¹⁾. Çocukluk döneminde ve adolesan çağda genellikle tümör sendromları ve immünsüpresyon eşikliğinde gözlenir⁽³⁾.



Şekil 1. Bacak yerleşimli Bowen Hastalığı

Klinik görünümü genellikle sert, eritemli keratotik bir papül veya plak şeklindedir⁽⁴⁾ (Şekil 2). Pigmente,

ülser, düzgün yüzeyle, kalın boynuzsu şekilli, verrüköz, hatta periungual bölgede abseleşmiş formları da mevcuttur⁽⁴⁾ (Şekil 3). İlerlemiş formlarda akıntılı ve kötü kokulu pürülan bir eksuda oluşabilir⁽⁴⁾. Sınır düzensizliği vardır⁽⁴⁾. Büyüdükçe sertleşip kabarılaşabilir^(1,4) (Şekil 4). Başlangıçta lokalize, eleve ve serbestçe hareket ettirilebilen bir tümörken, ilerleme gösterip derin dokulara invaze oldukça daha difüz, deprese ve fikse bir hale gelir⁽¹⁾. Baş boyun bölgesinde hemen yanı başındaki lenf nodlarının ağrısız büyümesi tümör metastazını akla getirir.



Şekil 2. Nodüler keratotik yüzeyle SHK



Şekil 3. Kulakta ülsere ve keratotik SHK

Kutanöz SHK'ların sadece %2'si ölümcül olabilirken genellikle iyi bir prognoza sahiptir⁽⁵⁾. Ancak morbidite oranları yüksek olmaktadır ki, bunun en önemli sebebi, genel olarak baş boyun bölgesine yerleşimli bu tümör-



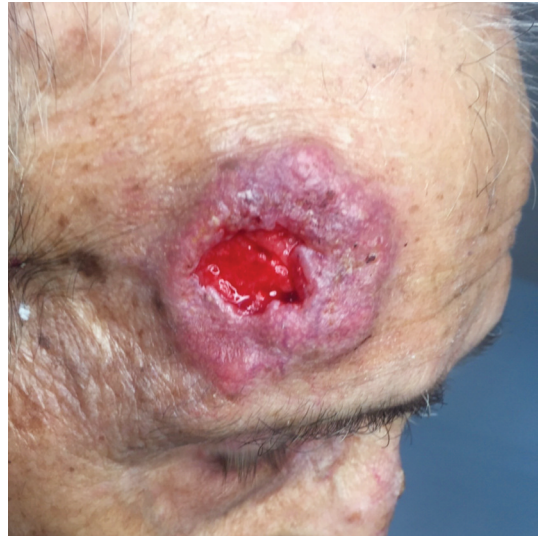
Şekil 4. Alt dudakta aktinik keratoz zemininde mikroinvaziv SHK lerin, ilerlemiş vakalarında, temiz cerrahi sınırların sağlanmasının zorluğudur. Cerrahi sonrası nüks oranları %3.5- 28 arası değişmektedir⁽⁶⁾.

Oral skuamoz hücreli karsinom

Erkeklerde daha sıktır⁽⁷⁾. Damak ve dil en fazla rastlanan lokalizasyonlardır⁽⁷⁾. En çok eritroplaki lezyonlarından gelişir ve semptomatiktir⁽⁷⁾. Başlangıç inatçı sert bir kızamık yama veya granüler kadifemsi bir plak gibi olup zamanla sert ve nodüler hal alır. Ağız tabanı, dilin ventrolateral kesimleri ve yumuşak damak yüksek riskli bölgelerdir. Peritonsiller abse şeklinde bulgu veren türleri de vardır⁽⁷⁾.

Alt dudağın skuamoz hücreli karsinomu

Alt dudak SHK'ları üst dudaktan daha sıktır⁽⁷⁾. Daha çok erkeklerde gözlenir. Sertleşmiş bir aktinik keilit veya skuamli bir lökoplaki gibi başlar ve nodüler yapı kazanır (Şekil 5). İnatçı dudak çatlamlarında, lokalize



Şekil 5. Alında ortası ülsere düzgün yüzeyle fikse nodüler yapıda SHK

skuamli krutlu alanların izlenmesi durumunda, beyazımsı yama tarzında vermillon sınırın izlendiği sınır çizgisinin ortadan kalktığı durumlarda veya endure bir aktinik keratoz üzerinde ülser alan görüldüğünde şüphelenilmelidir. Altta bir his kusuru ve ağrı olması ise perinöral invazyonu düşündürür⁽⁷⁾. Siyah ırkta diskoid lupus lezyonlarında da gelişebildiği bildirilmektedir⁽²⁾.

Genital skuamöz hücreli karsinom

Vulvar, servikal, penil ve perianal tutulumlar olabilmektedir⁽⁷⁾. Vulvar bölgede en sıklıkla labium majoranın anterior kısmında küçük bir verrüköz papül veya eritemli eroziv plak olarak başlar. Aseptomatik olabilirler ancak daha çok kanama ve kaşınmaya neden olurlar⁽⁷⁾. Vulvar bölgede öncül lezyon liken skleroz olabilir. HPV 16 ise servikal SHK'lardan öncelikli olarak sorumludur. Penil lezyonlar sünnetsiz erkeklerde, daha siktir⁽⁷⁾. Kadifemsi bir plak olarak gözlenen Queyrat eritroplazisi penil SHK öncüsüdür. Penil lezyonlarda yine öyküde kondilom, fimozis ve liken sklerozis varlığı olabilmektedir⁽⁷⁾.

Subungual skuamöz hücreli karsinom

Kızarıklık, şişme, lokalize ağrı ile kendini belli eder⁽⁸⁾. Terminal falankslar, özellikle başparmakların tırnak kıvrımları tutulur⁽⁸⁾. Metastaz oranı düşüktür⁽⁸⁾.

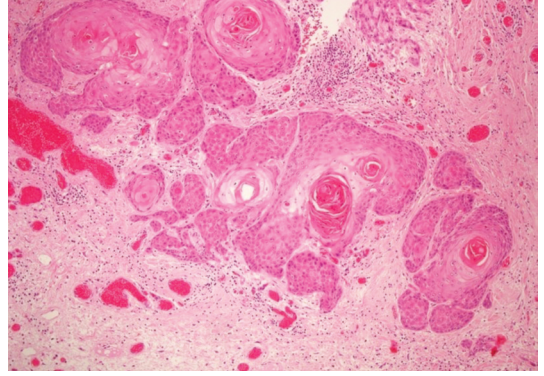
Skar dokusunun skuamöz hücreli karsinomu

Genelde alt ekstremitede pyogenik veya kronik venöz ülser zemininde gelişir⁽⁸⁾. Marjolin ülseri, bu alt tip için kullanılan bir diğer isimdir⁽⁸⁾. Bu alt tür için en sık sebep yanık zemini kabul edilirken, aslında hidradenitis süpürativa, akne konglobata, pilonidal sinüs, sifiliz, lupus vulgaris, osteomyelit sinüsleri, amputasyon güdüğü, dekübitus ülserleri, epidermolizis bulloza skarları, granüloma inguinale, Crohn hastalığına bağlı iyileşmemiş yaralar da diğer sebeplerdendir⁽⁸⁾. Tanıda gecikmeler olur. Bu bölgede skar üzerinde noduler bir yapı geliştirir. Kronik sinüs yapıları geliştiği zaman ise bu nodularite izlenmeyebilir. Bu durumda ağrıya artış, kanama ve di-renej tek başına SHK gelişimini akla getirmelidir.

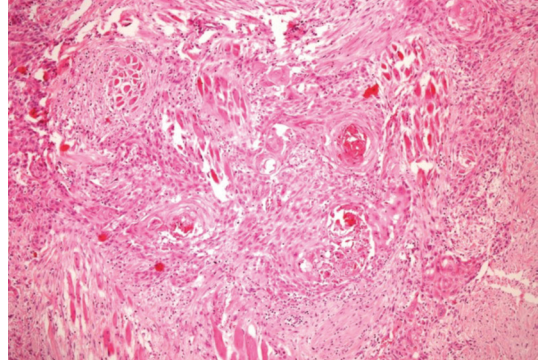
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

SHK, epidermis kökenli malign invaziv bir tümör olduğundan, premalign kabul edilen Bowen hastalığı ve aktinik keratozdan ayırımı önemlidir⁽⁹⁻¹⁰⁾. Genellikle displazi gösteren bir skuamöz epitelden gelişerek, bazal membranı aşip dermisin doğru proliferer olur. Değişen oranlarda mitotik aktivite ve diferensiasyon gösteren atipik skuamöz hücre adaları veya tabakaları halinde gözlenir (Tablo 1). Diferensiasyon keratinizasyon ve des-

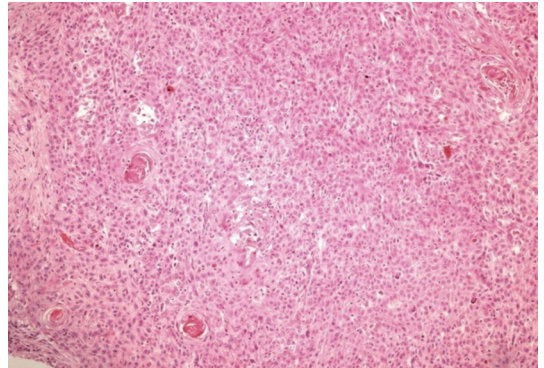
mozom oluşumu yönündedir⁽¹⁾. İyi diferansiyer tümörlerde keratin incileri (horn pearls) denen skuamöz hücrelerin konsantrik iç içe tabakaları ve ortalarında barındırdıkları keratinden oluşan yapılar gözlenir⁽¹⁾. Keratin incileri içinde keratohyalin granülleri ya hiç yoktur ya da çok azdır. Evreleme de diferensiasyon derecesine göre yapılır. (Şekil 6-9). Bunun için Broder'ın sınıflaması kullanılır (Tablo 1)⁽¹⁻¹¹⁾.



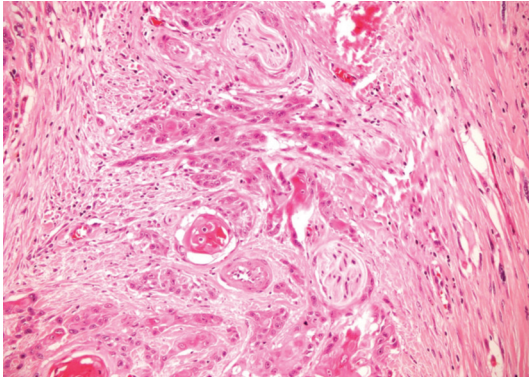
Şekil 6. İyi diferansiyer skuamöz hücreli karsinom: Tümör hücrelerinde hafif sitolojik atipi ve belirgin keratinizasyon (HEX100)



Şekil 7. Orta derecede diferansiyer skuamöz hücreli karsinom: Çizgili kas dokusu içinde infiltratif büyüme paterni oluşturan, fokal keratinizasyon alanları içeren, sitolojik atipisi daha belirgin olan tümör (HEX100)



Şekil 8. Az diferansiyer skuamöz hücreli karsinom: Difüz infiltrasyon oluşturan, skuamöz hücre kökeni zor anlaşılan, sitolojik atipisi belirgin hücrelerden oluşan tümör (HEX100)



Şekil 9. Perinöral invazyon gösteren skuamöz hücreli karsinom (HEx200)

Tablo 1. Broder'in sınıflaması⁽¹¹⁾

Broder	Diferensiasyon	Mikroskopi
Evre 1	İyi/orta diferensiyasyon	Keratinizasyon bol, nükleer anaplazi az, < %25 indifferensiyasyon hücre
Evre 2	Orta diferensiyasyon	Keratinizasyon %50, nükleer anaplazi mevcut, < %50 indifferensiyasyon hücre
Evre 3	Orta/az diferensiyasyon	Keratinizasyon < %25, nükleer anaplazi belirgin, < %75 indifferensiyasyon hücre
Evre 4	Az diferensiyasyon (Şekil 9)	Yoğun nükleer anaplazi, keratinizasyon az, > %75 indifferensiyasyon hücre

SHK'da Rekürrens ve Metastaz Riskini Yükselten Patolojik Faktörler

SHK'da patoloji raporu yüksek risk gruplarının ayırt edilebilmesi için prognostik parametreler içermelidir (Tablo 2). Cerrahi sınırlara mesafe mutlaka ölçülerek verilmelidir. Parakeratoz veya skuam Breslow ölçümlerine dahil edilmemeli ve ülser mevcudiyetinde ülser tabanından yapılmalıdır. İnsizyonel biyopsi materyalinin klinik olarak mikroinvazyon değerlendirmesi açısından yetersiz olduğu durumlarda dar sınırla eksizyonel biyopsi yapılmalıdır.

HİSTOLOJİK ALT TİPLER

Berrak hücreli skuamöz hücreli karsinom

Keratinositlerin sitoplazmaları glikojen birikimine bağlı soluk/berrak görünür⁽¹⁾. Sitoplazmik sınırlar belirgindir⁽¹⁾. Berrak hücre formasyonu ile giden böbrek hü-

reli karsinom metastazı, berrak hücreli hidradenokarsinom, sebace karsinom vb. tümörlerle karışabilir. Genellikle baş boyun bölgesinde erişkin erkeklerde gözlenir⁽¹⁾.

Tablo 2. SHK'da rekürrens ve metastaz riskini yükselten klinik ve patolojik faktörler⁽¹²⁾

Klinik

Tutulmuş alanı / boyut

Yüksek riskli anatomik bölgede* (Yüzün maske bölgesi) yüzün orta kesimi, göz kapakları, kaşlar, periorbital, burun, dudaklar, çene, mandibula, preaurikular ve postaurikular, şakak kulak ≥ 6 mm olmak
Orta derecede yüksek riskli anatomik bölgede* (yanaklar, alın, saçlı deri, boyun ve pretibial bölge) ≥ 10 mm olmak

Düşük riskli anatomik bölgede ≥ 20 mm (Gövde ve ekstremiteler (pretibial bölge, eller, ayaklar, tırnak ünitesi ve ayak bilekleri hariç)

Düzensiz sınırlı olmak

Nüks tümör olmak

İmmünsüpresyon varlığı

Kronik inflamatuvar bir zemin veya radyoterapi zemininde gelişmiş olmak

Hızlı büyüme

Nörolojik semptom varlığı

Patoloji

Az diferensiyasyonlu tümör*

Akantolitik, adenoskuamöz, desmoplastik histolojik alt tipler

Derinlik ≥ 2 mm ve Clark Evre IV ve V olmak

Perinöral, lenfatik veya vasküler tutulum varlığı*

(*Tablo 2016 yılındaki NCCN tarafından yapılmış yeni düzenlemelerin eklenmiş haliyle düzenlenmiştir, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_guidelines.asp#squamous)

İğsi hücreli (sarkomatoid) skuamöz hücreli karsinom

Fasiküler yapılar oluşturan iğsi atipik hücreler içerir⁽¹⁾. Bu nedenle sarkomlar ve atipik fibrosantom ile ayırıcı tanı içine girer. Bu durumda ayırım için immunohistokimya uygulanmalıdır. İğsi hücreli SHK, sıklıkla saçlı deri ve yüzde gözlenir. Kötü prognozudur⁽¹⁾.

Taşlı yüzük hücreli (müsin üreten) skuamöz hücreli karsinom

Nadirdir⁽¹⁾. Tümör hücrelerinin sitoplazmalarında müsin içeren büyük vakuoller bulunur. Bu vakuoller hücrenin çekirdeğini kenara iterek taşlı yüzük görünümü oluştururlar⁽¹⁾.

Desmoplastik skuamöz hücreli karsinom

Stromasında yoğun fibrotik değişikliklerle karakterize bu nadir SHK formunda, tümör hücreleri sıkışmış,

birkaç sıralı dizi veya küçük adacıklar halinde gözlenir⁽¹⁾. İnvazyon, rekürens ve metastaz sıktır. Erişkin erkeklerde güneşe maruz baş boyun bölgesinde sıklıkla da kulakta gözlenir⁽¹⁾.

Bazoskuamöz karsinom (metatipik bazal hücreli karsinom)

Bazı yazarlar bazoskuamöz karsinom ve metatipik bazal hücreli karsinomu sinonim olarak kullanırlar. Ancak bazoskuamöz karsinomdan kastedilen aşikar skuamöz diferansiasyon gösteren bir bazal hücreli karsinom, yani hem skuamöz hem de bazal hücreli karsinom morfolojisini içiçe gösteren bir tümördür⁽¹³⁾. Oysa metatipik bazal hücreli karsinomda, tümör hücreleri klasik bazal hücreli karsinoma göre irileşir, periferik palizadlanma özelliğini kaybeder, mitotik aktivite artar, ancak aşikar skuamöz diferansiasyon görülmez⁽¹³⁾. Her iki tümör bu morfolojik farklılığa rağmen benzer prognoza sahiptirler⁽¹³⁾.

Akantolitik (adenoid, psödoglandüler) skuamöz hücreli karsinom

Hızlı büyür^(1, 14). Güneş gören yerlerde daha sık olmakla beraber, oral kavite ve konjunktivada gözlenebilir. Aktinik keratoz zemininden gelişebilir. Akantoliz belirgindir ve psödoalveolar veya psödoglandüler yapılar oluşturur. Metastaz oranları %2-14 arasındadır^(1, 14).

Psödoasküler skuamöz hücreli karsinom

Akantolitik formun bir alt tipidir^(1, 15). Akantoliz o kadar fazladır ki yarıklar oluşturarak vasküler bir tümörü taklit eder⁽¹⁶⁾. Meme ve tiroid neoplazmlarıyla birlikteliği tanımlanmıştır. En çok erkeklerde, baş boyun bölgesinde soliter deri renkli pembemsi nodül ve ülsere lezyonlar olarak gözlenir. Oral formları tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Rekürens ve metastaz sıktır⁽¹⁵⁾. Mortalite %30 civarındadır⁽¹⁾.

Adenoskuamöz/ Mukoepidermoid skuamöz hücreli karsinom

Nadir görülmekle birlikte agresiftir^(1, 16). Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz oranı sıktır. Glandüler diferansiasyon gösteren bir alt tiptir. Bazen skuamöz hücreler, münis üreten hücrelerle içiçe görülür. 17 Kadın erkek oranı eşittir⁽¹⁾. Çapı 0,5 cm ile 6 cm arasında değişen ele ve bir plak halinde gözlenir. Yüzün orta kısmı en sık olmak üzere baş boyun bölgesinde sıktır⁽¹⁶⁾. Tükürük bezi kaynaklı olabilir⁽¹⁾. Nadiren elde de bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

VARYANTLAR

Verrüköz karsinom

İyi diferansiye SHK varyantı olarak kabul edilir⁽¹⁾. Dev Buschke Lowenstein tümörü, oral florid papillomatosis ve epitelioma cuniculatum aslında birer verrüköz

karsinoma subtipi olarak kabul edilir^(1, 18). Kronik iritasyon alanlarında yavaş büyüyen karnibahar gibi yapılar oluşturur⁽¹⁾. Alttaki kemik dokuya kadar bile invaze olabilecek şekilde endoekzofitik büyüme gösterir⁽¹⁾. Daima iyi diferansiye olup ekspansif büyüme paterni sergiler⁽¹⁸⁾. Stromasında yer alan yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon klasik bulgusudur⁽¹⁾. Larinks, glans penis, skrotum, vulva, saçlı deri, yüz, sırt, tırnak yatağı ve ayak tabanında çıkabilir^(1, 19-21). HPV, liken planus, liken sklerozis (Şekil 10) ve hidradenitis supürativa (Şekil 11) zeminlerinde gelişebilir⁽²²⁾.



Şekil 10. Liken skleroz zemininde verrüköz karsinom



Şekil 11. Hidradenitis supürativa zemininde verrüköz karsinom

Keratoakantoma

Spontan gerileme özelliği ile benign olarak kabul edilse de, farklı genetik programa sahip bir SHK alt tipidir^(1, 23). Haftalar içerisinde birkaç santimetreye ulaşabilmesi karakteristik bulgusudur. Güneş gören bölgelerde daha ziyade yetişkinlerde gözlenen ortası keratotik krater şekilli kenarları kabark, çoğu zaman simetrik nodüler yapılar oluşturur⁽¹⁾ (Şekil 12). Soliter veya birden fazla sayıda gözlenebilir. Sebace neoplazmlar ve gastrointestinal tümörlerle beraber olunca Muir –Torre Sendromu varlığından bahsedilebilir⁽²⁴⁾.



Şekil 12. Ortası krater şekilli keratoakantom

AYIRICI TANI

Keratoakantom, hiperkeratotik veya hiperplastik aktinik keratoz ve psödoepitelyamatöz hiperplaziler ayırıcı tanıya girer^(1,25). SHK nadiren porokarsinom ve mikrokistik adneksiyal karisnom ile de karışabilir⁽¹⁾.

SONUÇ

SHK histopatolojik alt tiplerine ve diferansiyasyonuna göre değişken klinik ve prognostik özellikler gösterebilen bir tümördür. Bu histopatolojik farklılıkların ve tü-

mörle ilgili prognostik parametrelerin tespiti, hasta açısından doğru risk değerlendirmesi için şarttır. Çoğu SHK'un, invaziv olmayan aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gibi prekanseröz lezyonlardan, fazla güneş maruziyeti nedeniyle geliştiği bilinmelidir. Tedavisiz bırakılmaları durumunda, zamanla bu lezyonlar invaziv SHK'a ilerleme gösterecektir. Mikroskopik olarak immünohistokimyasal boyaların da yardımı ile bu alt tiplerinin belirlenmesi ve buna ek olarak patoloji raporlarında diferansiyasyon derecesinin, derinliğin, büyüme paterninin, perinöral, lenfatik veya vasküler tutulumun olup olmadığının belirtilmesi önem arz eder. Klinisyen tarafından ise, bu patolojik verilerin yanı sıra, tümörün yerleştiği bölge, tümörün birincil veya nüks tümör olup olmadığı, immünsüpresyon varlığı, önceden radyoterapi alınmış bir bölgede veya kronik inflamatuvar bir hastalık alanında gelişmiş olup olmaması durumu, tümör büyüme hızı, nörolojik semptomların varlığı gibi prognostik belirteçler değerlendirilerek hasta için en uygun tedavi yöntemi belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brenn T, McKee PH. Tumors of the surface epithelium, In: McKee PH, Calonje E, Granter SR (Eds), *Pathology of the Skin with clinical correlations. Volume 2, 3rd ed, London, Elsevier Mosby, 2005, 1199-1227.*
2. Hubbell CR(1), Rabin VR, Mora RG. Cancer of the skin in blacks. V. A review of 175 black patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(2 Pt 1):292-8
3. Khosravi H, Schmidt B, Huang JT. Characteristics and outcomes of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in children and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):785-90.
4. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344(13):975-83.
5. Brougham ND(1), Dennett ER, Cameron R, et al. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol.* 2012;106(7):811-5.
6. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer.* 2010 Jun;46(9):1563-72.
7. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma. In: Wolff K, Goldmith LO, Katz SI, et al (Eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed, New York, McGraw Hill, 2008, 1031-1032.*
8. Odom RB, James WD, Berger TG. Epidermal nevi, Neoplasms, and cysts. In: Odom RB, James WD, Berger TG (Eds), *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology. 9th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, 833-834*
9. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):23-4.
10. Chute CG, Chuang TY, Bergstralh EJ, et al. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease. A population-based study. *JAMA* 1991; 266(6):816-9.
11. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res.* 1987;95(3):229-49.
12. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, et al. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):127-37.
13. Wermker K, Roknic N, Goessling K, et al. Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. *Neoplasia* 2015;17(3):301-5.
14. Mardi K, Singh N. Acantholytic squamous cell carcinoma of the oral cavity: A rare entity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18(Suppl 1):128-30.
15. Vidyavathi K, Prasad C, Kumar HM, et al. Pseudo-vascular adenoid squamous cell carcinoma of oral cavity: A mimicker of angiosarcoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16(2):288-90
16. Nappi O, Wick MR, Pettinato G, et al. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(5):429-38.
17. Revercomb CH, Reitmeyer WJ, Pulitzer DR. Clear cell variant of mucoepidermoid carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(4):642-4.
18. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1-2
19. Schell BJ, Rosen T, Rady P, et al. Verrucous carcinoma of the foot associated with human papillomavirus type 16. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:49-55.
20. Triaridis S, Christoforidou A, Zarampoukas T, et al. Verrucous carcinoma of the larynx presenting as a hairy lesion. *J Postgrad Med.* 2014;60(2):209-10.
21. Nomikos M, Barmountis P, Papakonstantinou E, et al. A giant verrucous carcinoma of the penis presenting with urinary sepsis and angina. *Case Rep Med.* 2014;2014:207026.
22. Ertem M, Bakar Ö, Özveri E, Yılmaz S. İki verrüköz karsinom olgusu ve cerrahi yaklaşım. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009; 25(2): 68-71.
23. Wagner VP, Martins MD, Dillenburg CS, et al. Histogenesis of keratoacanthoma: histochemical and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(3):310-7.
24. Cimen S, Aslan G, Lebe B, et al. Penile keratoacanthoma associated with urothelial carcinoma of the bladder in Muir-Torre syndrome. *Urol Oncol* 2007;25(4):326-8.
25. Miller SJ, Moresi JM, Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous carcinoma, In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, *Dermatology 1st ed, Mosby, Edinburgh, 2003, 1677-1697.*



BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA DERMOSKOPI

Dr. Özgür Timurkaynak, Dr. Sedef Şahin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet:

Dermoskopi, melanom ve non-melanom deri kanserlerinin erken tanısında önemli bir rol üstlenir. Tek başına değerli bir invaziv olmayan tanı aracı olmanın yanı sıra, ameliyat öncesi tümör sınırlarının belirlenmesinde, topikal tedavilere cevabın monitorizasyonunda ve tedavi sonrası takiplerde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom başta olmak üzere keratinosit displazisi gösteren tümörlerde temel tanusal dermoskopik ip uçlarından bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler; Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, dermoskopi, tanı, takip

Summary:

Dermoscopy significantly improves the early diagnosis of melanoma and non-melanoma skin cancer (NMSC). Besides its value in the non-invasive diagnosis of skin cancer, it has been used in the preoperative evaluation of tumor margins, monitoring of the outcomes of topical treatments and post-treatment follow-up. We have highlighted some important dermoscopic clues in the diagnosis of basal cell carcinoma and tumors displaying keratinocytic dysplasia, mainly squamous cell carcinoma.

Key words; Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, dermoscopy, diagnosis, follow-up

Giriş

Işığın, stratum korneum yüzeyindeki yansıma, kırılma ve saçılması ile dermatolojik lezyonların bazı detayları çıplak gözle seçilemeyebilir. Bu noktada dermoskopi, gerek melanositik, gerekse non-melanositik, hatta inflamatuvar deri lezyonlarının doğru tanısının konulması ve böylelikle gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesi ile doğru tedavi sağlanması konusunda çok değerlidir^(1, 2). Bunların haricinde, cerrahi öncesi sınırların belirlenmesi ve cerrahi/topikal tedavi sonrası takip gibi konularda da oldukça yardımcı, ucuz ve invaziv olmayan bir tanı ve takip aracıdır⁽³⁾.

Bu konuda eğitim almış bir klinisyen pigmente lezyonla karşılaştığında öncelikle melanositik/non-mela-

nositik ayırımını yaparak, her birinin ayrı bir histopatolojik karşılığı olduğu bilinen dermoskopik detayları yakalayıp en olası klinik tanıya daha rahat gidebilecektir.

Bazal Hücreli ve Skuamöz Hücreli Karsinomda Dermoskopi

Günümüzde bazal hücreli karsinom (BHK) dermoskopik bulguları ile en iyi tanımlanmış deri tümörlerinden biridir⁽⁴⁾. Skuamöz hücreli karsinom (SHK) için ise, dermoskopik bulgular daha az spesifiktir, ancak yine de bazı bulguların varlığı ile henüz patolojik incelenme yapılmadan bile tümörün differansiyasyon derecesi hakkında fikir verebilir. BHK tanısında %93 özgüllüğe sahip iken SHK'da %79 duyarlılık ve %87 özgüllüğe sahiptir⁽⁴⁻⁶⁾.

Konuyu terminolojik olarak daha iyi anlamak için öncelikle temel dermoskopik yapıları hatırlamak gerekir.

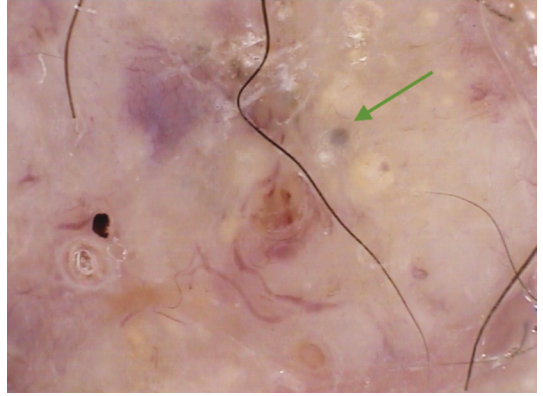
Tablo 1. Melanositik lezyonlarda Dermoskopik kriterler⁽⁷⁾.

DERMOSKOPIK ÖZELLİK	HISTOPATOLOJİK KARŞILIK
Pigment ağ yapısı	Melanositik pigmentasyon veya reteler boyunca uzanım gösteren keratinositler içindeki melanin
Psödo-ağ yapısı	Yüzdeki adneksal yapılar ve folliküler açıklıklar korunarak oluşmuş epidermis veya dermisteki pigmentasyon
Negatif pigment ağ yapısı	Daha az pigmente, elonge rete uzantılarına eşlik eden genişlemiş papiller dermis içindeki büyük melanositik yuvalar
Psödotodlar, ışınal uzantılar, ışınal yapı	Epidermiste paralel uzanımı olan tümoral agregatlar (Spitz/Reed nevüs veya radyal büyüme evresindeki melanoma)
Dallanmış ışınal uzantılar	Pigmente rete uzantı kalıntıları ve epidermis ve papiller dermisteki köprüleşen yuvaların kalıntılarıdır
Siyah noktalar	Üst epidermis veya stratum korneum içindeki melanositik agregatlar ve melanin granülleri
Kahverengi globüller	Üst dermisteki melanin yuvaları
Multipl mavi-gri nokta yapıları	Üst dermisteki melanin veya melano-fajlar
Kaldırım taşı globül yapısı	İri dermal melanosit yuvaları
Leke	Stratum korneum, epidermis ve üst dermis içindeki melanin agregatları
Yapısız alanlar	Epidermis veya dermiste melanin pigmentinin azaldığı alanlar
Mavi-beyazımsı tül	Kompakt ortokeratoz, akantoz ve belli oranlarda hipergranüloz ile yüzeyel dermis içindeki yüksek derecede pigmentli tümör hücreleri

Tablo 1'deki kriterlerin dışlanması durumunda söz konusu lezyonun melanositik olmadığına karar verilir⁽⁷⁾. Bu noktada Tablo 2'deki kriterlerin en az 1 tanesinin varlığı ile bazal hücreli karsinom tanısı düşülmelidir. Menzies 2000 yılında pigmente BHK için ilk tanısal kriterleri getirmiştir⁽⁸⁾. Buna göre pigment ağ yapısı yokluğunda; dallanan damarlar (Şekil 1), büyük mavi-gri ovoid yapılar (Şekil 2), multipl mavi-gri noktalar (Şekil 3), ülserasyon (Şekil 4), yaprak benzeri alanlar (Şekil 5) ve tekerlek benzeri yapılardan (Şekil 6) en az birinin gözlenmesinin tanısal olduğunu belirtmiştir.



Şekil 1. BHK'da dallanan damarlar



Şekil 2. BHK'da ovoid mavi-gri globül



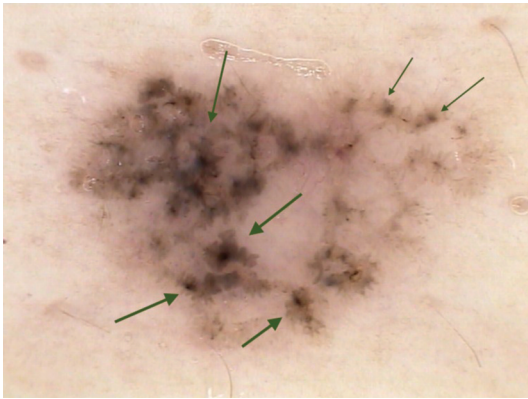
Şekil 3. BHK'da mavi-gri nokta



Şekil 4. BHK'da ülserasyon



Şekil 5. BHK'da yaprak benzeri alanlar



Şekil 6. BHK'da tekerlek benzeri alanlar

Tablo 2. Bazal hücreli karsinomda klasik dermoskopik kriterler^(5, 8, 9).

Dermoskopik Bulgu	Görülme yüzdesi	Histopatolojik tanım
Klasik dallanan damarlar	%57,1	Tümör yüzeyinde ağaç gibi dallanma gösteren telenjektazi
Büyük mavi-gri oval yuvalar	%47,5	Pigmente bir tamör gövdesine bağlı olmayan, globüllerden daha büyük, iyi sınırlı, ovoid pigment yuvalanmaları
Ülserasyon	%39,2	Sıklıkla üzerinde pıhtılaşmış kan bulunan epidermal kayıp. Yakın zamanda bir travma hikayesinin olmaması gerekir.
Multipl mavi-gri globül	%26,1	Çok sayıda mavi-gri nokta yapılarından (melanofaj) ayırt edilmesi gereken, çok sayıda pigment kümeleri
Yaprak benzeri alanlar	%15,9	Akçağaç yaprağına benzer şekilde, kahverengi ya da gri-mavi, yapraksı genişleme ve uzantılar
Tekerlek benzeri alanlar	%9	Genellikle daha koyu renkli (koyu kahverengi, siyah ya da mavi) bir santral eksende birleşen, tekerlek çubukları görünümünde, iyi sınırlı, sıklıkla ten rengi bazen de mavi/gri olabilen radyal uzantılar

Tablo 3. Bazal hücreli karsinom subtiplerine göre diğer dermoskopik kriterler ve tanımları^(5, 9).

Dermoskopik kriterler	Tanım	Tansal Yaklaşım
İnce dallanan damarlar	Dallanma sayısı az olan dağılmış, ince, net seçilen, uzamış damarlar	Morfeiform BHK Nevoid BHK İnfiltratif BHK
Kısa dallanan damarlar	Düzensiz dağılımlı (≤ 1 mm) çaplı, kıvrımlı, az sayıda, fazla belirgin dallanması olmayan beyazımsı kırmızımsı bir zemin üzerinde gözlenen damarlar	Süperfişyel BHK (erken evredeki dallanan damarlar) Morfeiform BHK Pinkus tümörü
Çoklu sayıda küçük erozyonlar	Lezyon yüzeyi boyunca dağılmış, kahverengi, epidermisi parsiyel veya total ortadan kaldıran ≤ 1 mm çaplı, ≥ 5 yüzeyel erozyonlar	Süperfişyel BHK (erken evredeki ülserasyon)
Konsantrik yapılar	Düzensiz şekilli ortaları daha koyu globül benzeri değişik renklerde (mavi, gri, kahverengi, siyah) yapılar	Pigmente BHK (erken evredeki yaprak benzeri alanlar) Süperfişyel BHK
Net seçilen (fokuslu) multipl mavi/gri noktalar	Belirgin çoklu sayıda ama tümör genelinde aralıklı yerleşmiş mavi/gri nokta odakları	Pigmente BHK (erken evredeki çoklu mavi/gri globüller) Nevoid BHK İnfiltratif BHK
Pembe-beyaz alanlar	Yapısız pembe beyaz alanlar	Süperfişyel BHK Pinkus tümörü
Kısa beyaz ışınal yapılar (Kristal/kri-zalit benzeri yapılar)	Sadece polarize dermoskopi gözlenebilen ortogonal kısa ve kalın birbirini çaprazlayan çizgiler	Süperfişyel BHK Pinkus tümörü

Histopatolojik Alt Tiplerine göre BHK Dermoskopisi

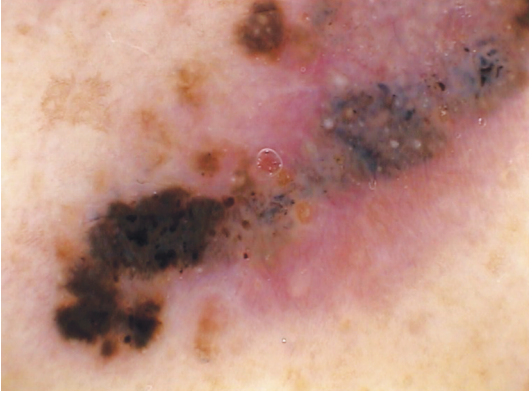
Noduler BHK

Özellikle bu alt tipte, vasküler yapılar çevre normal dokunun vasküler yapılarından belirgin bir fark gösterdiğinden tümörün sınırları dermoskopiyle rahatlıkla belirlenebilir. Dallanan damarlar, noduler BHK için %78.6 oranında bildirilmiştir^(10, 11).

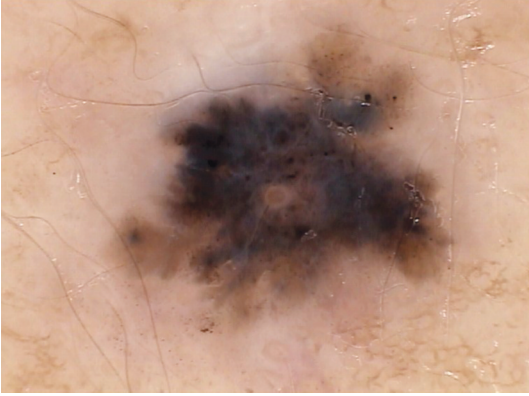
Pigmente BHK

BHK fokal veya yaygın olarak pigmente alanlar içerebilir⁽¹¹⁾. Lezyonun vaskülarizasyon derecesi hem klinik hem dermoskopik görünümü değiştirerek lezyonun kahvemsimsi, morumsu veya daha siyahımsı görünümüne neden olur⁽¹¹⁾. Vasküler yapılardan fakir olanlar seboreik keratozları (Şekil 7) veya melanositik lezyonları taklit edebilir (Şekil 8)⁽¹¹⁾. Pigmentasyon derecesi arttıkça ise, özellikle yüksek derecede pigmentli çeşitlerinde %40.6 oranında

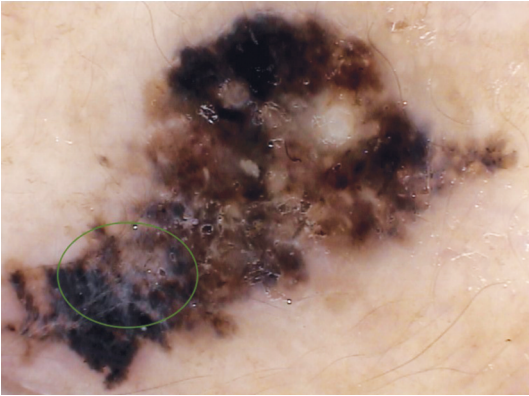
melanositik lezyonları taklit edecek şekilde dallanmayan kısa damar yapıları, mavi-beyaz tül veya multipl kahve, siyah nokta veya globül gözlenebilir⁽⁵⁾. (Şekil 9).



Şekil 7. Pigmente seboreik keratoz



Şekil 8. Pigmente BHK

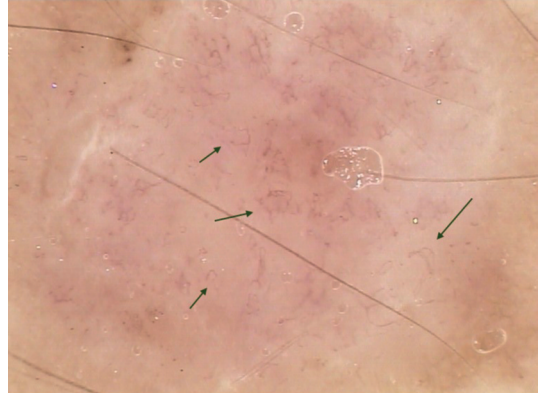


Şekil 9. Melanom taklitçisi pigmente BHK'da tül görünümü

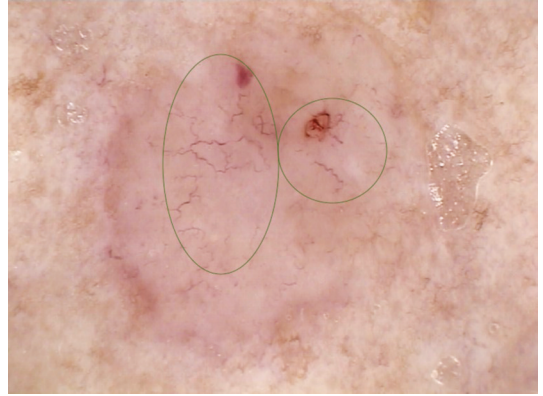
Süperfisyal BHK

Klinik prezentasyonu da sadece eritemli küçük bir makül olabileceğinden ayırıcı tanısına birçok inflamatuvar, enfeksiyöz veya tümoral durum girer⁽¹¹⁾. Periferik pembe homojen sınırın içerisinde mikrolineer, firkete benzeri ince az dallanması olan telengiektatik ince da-

marlar izlenir⁽¹¹⁾. (Şekil 10). Zeminde kırmızı-beyaz bir zemin %100 oranında bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Şeffaf veya opak yapısız alanlar izlenebilir⁽¹⁰⁾ (Şekil 11).

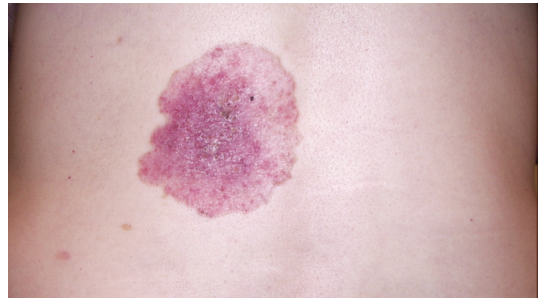


Şekil 10. Süperfisyal BHK



Şekil 11. BHK'da şeffaf yapısız alanlar

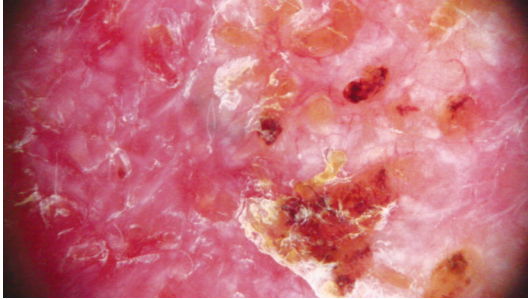
Dermoskopik inceleme ile bu ayrımı yapabiliyor olmak, bu BHK türü için, cerrahi tedavi yöntemleri yerine, topikal tedavi seçenekleri olan topikal imiquimod⁽¹²⁾, veya fotodinamik tedavi yönteminin öncelikli olarak seçilebilmesine olanak kılar^(10,13). (Şekil 12, 13) Dermoskopi bu noktada tedavi takibinin yapılmasında da yardımcı olur⁽¹³⁾. (Şekil 14, 15)



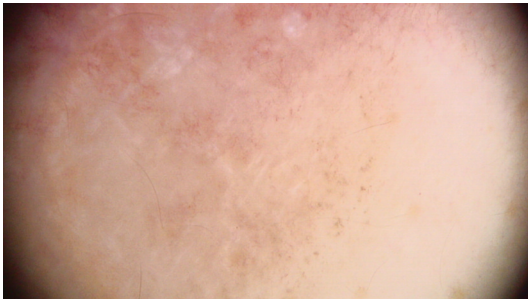
Şekil 12. Süperfisyal BHK'un tedavi öncesi klinik görünümü



Şekil 13. Süperfişyel BHK'un topikal imiquimod sonrası klinik görünümü



Şekil 14. Süperfişyel BHK'un tedavi öncesi dermoskopik görünümü



Şekil 15. Süperfişyel BHK'un topikal imiquimod sonrası dermoskopik görünümü

Morfeiform BHK

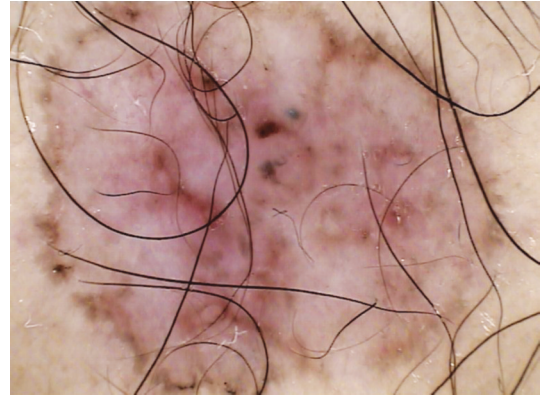
Bu alt tip hem klinik hem de dermoskopik olarak fakir özelliklere sahiptir⁽¹¹⁾. Pigmente yapılardan yoksun olabilir ve normal deri ile arasındaki sınırların belirlenmesi zordur⁽¹¹⁾. İrregüler vasküler yapılar izlenebilir⁽⁹⁾. Histopatolojik olarak gözlenen fibrosis karşılığı olan dermoskopik bulgusu nedeniyle beyazımsı bir zemin yapısı gözlenebilir⁽⁹⁾. (Şekil 16).



Şekil 16. Morfeiform BHK'da fibrosis karşılığı olan beyazımsı bir zeminde dağınık ince damarlar

İnfiltratif BHK

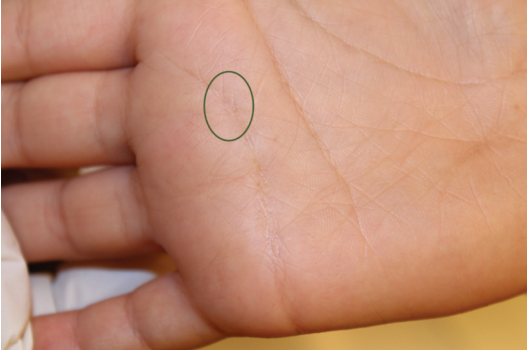
Bu alt tip için, yakın zamanda stellat paternde merkezden çevreye ışımsal uzanım gösteren beyaz çizgiler (Şekil 17), stellat damar ve stellat yüzey kıvrımları tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾. Patognomonik olmamakla beraber, özellikle tümör stromasında kollajen barındıran daha agresif türlerde bu özellik daha sık gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. Bu özelliğe merkezi bir ülserasyon, yüzeyel BHK'da (%25), yüzeyel ve nodüler BHK'da (%11), nodüler BHK'da (%45) ve infiltratif BHK'da (%50) oranında eşlik eder⁽¹⁴⁾.



Şekil 17. BHK'da genellikle invaziv karakter belirten beyaz ışımsal uzanım

Nevoid BHK

İnce dallanan damarlar ve multipl mavi-gri veya kahve-gri nokta ve globüller gözlenir⁽⁹⁾. Palmar çukurcuklara dermoskopla bakıldığında nokta damar yapıları fark edilir⁽⁹⁾. (Şekil 18).



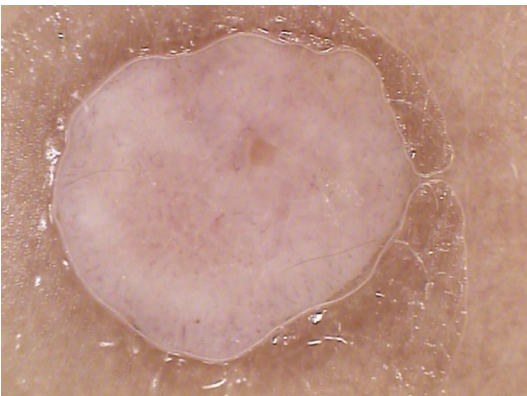
Şekil 18. Nevoid BHK' da palmar çukurcuk

Pinkus Tümörü

Nadir görülen bu BHK alt tipi, genellikle eksize edilmesine gerek görülmeyen benign lezyonları taklit eder⁽¹⁵⁾. (Şekil 19). Kısa, net seçilen dallanan damarlar ve nokta şekilli damarlar ve küçük yüzeysel erozyonlar barındırır⁽¹⁵⁾. (Şekil 20).



Şekil 19. Pinkus tümörü klinik görünüm



Şekil 20. Pinkus tümörü pembe beyaz zeminde kısa ve noktasal damarlar

Bazoskuamoz Karsinom

Bazoskuamoz Karsinom (BSK), BHK'un agresif bir varyanti kabul edilir⁽¹⁶⁾. Klinik ve patolojik olarak hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom özellikleri taşır⁽¹⁶⁾. Periferel dallanan damarlar (%73), keratin yapıları (%73), beyaz yapısız alanlar (%73), yüzeysel skuam (%68), ülserasyon veya kanamaya bağlı krutlar (%68), beyaz yapılar (%64), mavi-gri leke (%59) ve keratin kitlesi içinde kanama odakları (%55) oranında bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. (Şekil 21).



Şekil 21. Bazoskuamöz hücreli karsinomda mikroülserasyon, sarımsı keratin yapıları, beyaz yapısız alanlar

Skuamoz Hücreli Karsinom Tanısında Dermoskopi

Keratinosit displazisi; bir uçta aktinik keratoz ve Bowen hastalığının yer aldığı in situ (intraepidermal) skuamoz hücreli karsinom diğer uçta ise invazif skuamöz hücreli karsinomun yer aldığı bir yelpaze içinde değerlendirilir⁽¹¹⁾. Bu yelpaze içerisinde bazal hücreli karsinom için görmeye alışık olmadığımız keratinizasyona ait olan sarımsı renkte tıkaçlar, skuam ve krut yapıları daha fazla oranda karşımıza çıkar^(6,11).

Kanamaya odakları, beyaz halkalar, beyaz yapısız alanlar ve perivasküler beyaz halo SHK için tanımlanmış diğer dermoskopik kriterlerdir^(6,11) (Tablo 4).

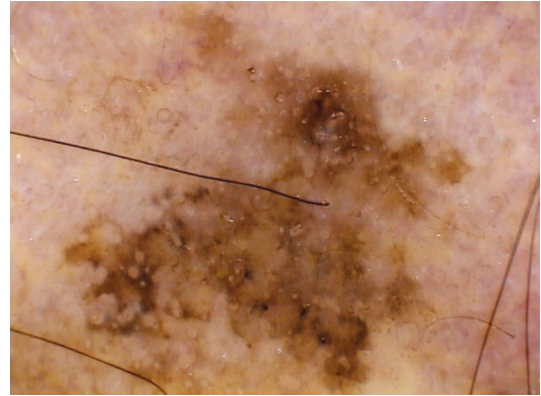
Tablo 4. İn situ (İntraepidermal) ve İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinomda Dermoskopik Kriterler⁽⁹⁾.

Dermoskopik kriterler	Tanım	Tanımsal Yaklaşım
Eritem	Hipopigmentasyon bulgusu olmadan yapısız kırmızı alanlar	Aktinik keratoz Evre 1
Kırmızı psödo-ağ	Ağ yapısı taklit eder şekilde; folliküler açıklıklara karşılık gelen, küçük yuvarlak beyaz alanlar içeren, yapısız kırmızı alanlar	Aktinik keratoz Evre 1
Çilek paterni	Çileği taklit eder şekilde; keratin dolu folliküler açıklıklara karşılık gelen, iç kısmı daha sarımsı etrafı beyazımsı yuvarlak yapılar içeren, yapısız kırmızı alanlar	Aktinik keratoz Evre 2
Kırmızı patlayan yıldız	Patlayan bir yıldız taklit eder şekilde; ortadaki sarımsı beyazımsı skuamli yapıyı çevreleyen ışınal dağılımlı kırmızı çizgiler veya firkete damarlar	Aktinik keratoz Evre 2 İntraepidermal karsinoma
Noktasal ve glomerüler damar	Sıklıkla kümeler halinde, klasik nokta damarlardan daha büyükçe yakın yerleşimli girintili morfolojide olan kırmızı noktasal damarlar	İntraepidermal karsinoma
Firkete damar	Genellikle etrafında beyaz bir hale içeren, keratinize tümörlerde gözlenen kıvrımlı firkete şeklinde damarlar	SHK
Lineer düzensiz damarlar	Dağınık halde, lineer veya hafif kıvrımlı, düzensiz yapı ve şekildeki kırmızı yapılar	SHK
Targetoid kıl follikülleri	Folliküler açıklıklar içerisindeki keratotik tıkaçlara karşılık gelen ortada sarı açık kahve renkte etrafında beyaz halka yapısı oluşturabilen değişik büyüklükte yuvarlak yapılar	Aktinik keratoz Evre 2 SHK
Rozetler	4 yapraklı yoncaı taklit edecek şekilde; folliküler açıklıklara karşılık gelen, hayali bir çizgi ile birleştirildiğinde romboid yapı oluşturan, 4 birbirine yakın yerleşimli beyaz küçük noktacı	Aktinik keratoz Evre 1-2
Beyaz yapısız alanlar	Tümör yüzeyinde geniş yer kaplayabilen ve iri targetoid kıl follikülleri ile beraber olabilen herhangi bir yapı içermeyen beyaz alanlar	SHK
Sarı-açık kahve opak skuamler	Tümör yüzeyinde fazla yer kaplamayan sarı-açık kahve renkte skuamli veya keratotik yapıda sarı beyaz opak yapısız alanlar	İntraepidermal karsinoma
Erozyonlar	Yüzeyel kanama odaklıklarına karşılık gelen sıklıkla sarı opak yapılara eşlik eden küçük dağınık kırmızı-kahve yapısız alanlar	İntraepidermal karsinoma SHK

Aktinik Keratoz

Henüz skuamöz hücreli karsinoma dönüşüp, invazif bir karakter kazanmamış halde iken aktinik keratoz (AK) tanısının konulabilmesi, hasta prognozu ve teda-

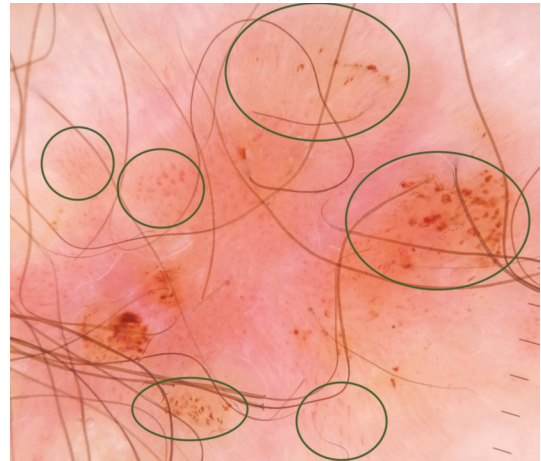
vinin şeklinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Pigmente olmayan aktinik keratozlarda sıklıkla tanı klinik olarak rahatlıkla konulabilirken, özellikle yüz yerleşimli pigmentli formları klinik olarak lentigo maligna ile rahatlıkla karışabilir (Şekil 22). AK tanısında dermoskopi %98 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahiptir⁽¹⁷⁾. En erken evrelerinde (Evre 1) sadece palpasyonla klinik tanı konulurken dermoskopi sıklıkla kırmızı bir psödo-ağ yapısı ve tek tek skuamler izlenir, Evre 2 olarak da adlandırılan gözle daha rahat seçilen ve elle palpe edilen formlarında eritemli bir zeminde beyazımsı sarımsı keratotik genişlemiş folliküler açıklıklar yani çilek paterni izlenir⁽¹⁸⁾. Daha ileri evre (Evre 3) kalınlaşmış keratotik yapıdakilerde ise beyazımsı sarımsı bir zeminde genişlemiş ve sarı tıkaç yapıları oluşturmuş yapılar izlenir⁽¹⁸⁾.



Şekil 22. Pigmente aktinik keratoz

Bowen hastalığı

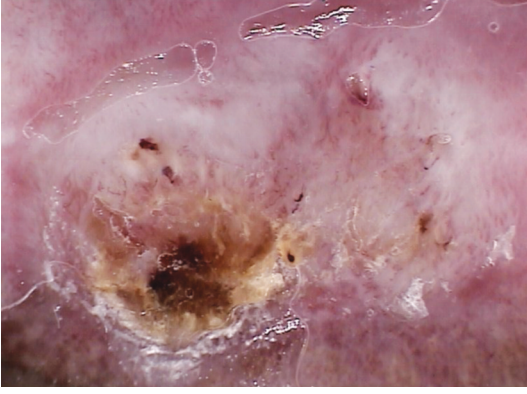
Tipik olarak bir böbrek glomerülünü taklit eden tortiozite gösteren fokal glomeruler damar yuvaları izlenir⁽¹¹⁾. Skuam yapıları ve keratoz Bowen hastalığında da gözlenebilen diğer yapılarıdır⁽¹¹⁾. Pigmente çeşidi ise lineer kahve veya gri noktalar ve/veya kıvrımlı damarlar veya yapısız kahverengi alanlar izlenebilir⁽¹⁹⁾. (Şekil 23).



Şekil 23. Bowen hastalığında lineer glomerüler damarlanmalar

İyi Orta Diferansiye SHK

Daha ekzofitik bir klinik görünümle beraber dermoskopide beyaz halkalar, skuam, beyaz halo alanları, beyaz yapısız alanlarla giden bir dermoskopiye sahiptir^(6, 9, 20). (Şekil 24).



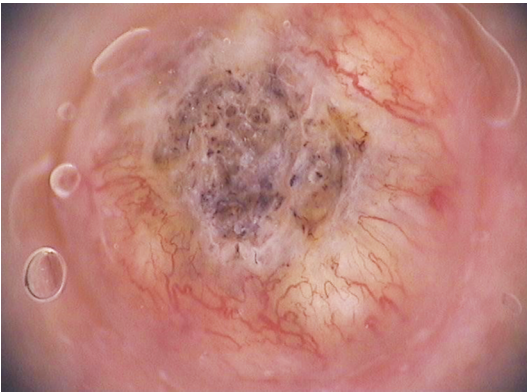
Şekil 24. Aktinik keratoz zemininde gelişen mikroinvaziv SHK'da sarı-açık kahve opak skuamlar, homojen beyaz yapısız alanlar, eritem

Kötü Diferansiye SHK

Klinik olarak daha yassı lezyonlara giden, ağırlıklı olarak kırmızı rengin hakim olduğu skuam ve keratin yapısının gözlenmediği, kanama ve/veya yoğun vaskülarizasyon alanlarının (Tümör yüzeyinin > %50'si) izlendiği bir dermoskopiye sahiptir⁽²¹⁾. Ağırlıklı olarak kırmızı rengin gözlendiği durumlarda, histopatolojik olarak o tümörün kötü diferansiyasyona sahip olduğu ihtimali 13 kat daha fazladır⁽²¹⁾.

Keratoakantom

Santral keratin ve periferik yerleşimli lineer düzensiz ve periferik beyaz bir hale içeren firkete damarlar tipik bulgudur^(11, 20) (Şekil 25).



Şekil 25. Keratoakantomda santral keratin tıkaç, santrale doğru dallanan firkete damarlar ve etraflarında beyaz hale

Sonuç

Melanom dışı deri kanserlerinin doğru tanısında, tedavi seçimi ve takiplerinde dermoskopinin önemi her geçen gün daha da artmaktadır. Özellikle erken tanı koymaya olanak tanınması ve birçok tümörün henüz invaziv olmadan tanınabilmesini sağlaması nedeniyle dermatolojik muayenenin önemli bir parçası haline gelmiştir. Günümüzde, non-melanom deri tümörleri tedavisinde topikal tedavi seçeneklerinin artması ile tedaviye cevabın en ucuz ve invaziv olmayan yoldan değerlendirilmesine de oldukça önemli bir düzeyde olanak sağlar. Dermoskopi tekniğini, günlük dermatoloji pratiğinin bir parçası haline getirmek, hem hekim ve hem de hasta açısından büyük yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(5): 679-93.
2. Lallas A, Argenziano G, Apalla Z, et al. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(5):609-14.
3. Lallas A, Argenziano G, Zendri E. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(5):541-58.
4. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136:1012-1016.
5. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(1):67-75.
6. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1386-92.
7. Malvehy J, Puig S, Braun RP, Marghoob AA, Kopf AW: Structures and colors, In Malvehy J, Puig S, Braun RP, et al (Eds), *Handbook of Dermoscopy, 1st ed*, New York, Informa Healthcare USA, 2009, 1-7.
8. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136(8):1012-6.
9. Lallas A, Argenziano G, Zendri E, et al. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(5):541-58.
10. Emiroglu N, Cengiz FP, Kemeriz F. The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2015; 90(3):351-6.
11. Bowling J: Non-melanocytic lesions, In Bowling J (Ed), *Diagnostic Dermatology, 1st ed*, Oxford, Wiley-Blackwell, 2012, 78-88.
12. Micantonio T, Fagnoli MC, Piccolo D. Letter: Changes in dermoscopic features in superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod. *Dermatol Surg* 2007; 33(11):1403-5.
13. Lacarrubba F, D'Amico V, Nasca MR. Use of dermoscopy and videodermoscopy in therapeutic follow-up: a review. *Int J Dermatol* 2010; 49(8):866-73.
14. Pyne JH, Fishburn P, Dicker A, et al. Infiltrating basal cell carcinoma: a stellate peri-tumor dermoscopy pattern as a clue to diagnosis. *Dermatol Pract Concept* 2015; 30;5(2):21-6.
15. Reggiani C(1), Zalaudek I, Piana S, et al. Fibroepithelioma of Pinkus: case reports and review of the literature. *Dermatology* 2013;226(3):207-11.
16. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of basosquamous carcinoma. *Br J Dermatol* 2013;169(2):358-64.
17. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2012;148(10):1159-64.
18. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol* 2014;32(1):80-7.
19. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, et al. Dermoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):597-604.
20. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):589-97.
21. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1308-15.



MALİGN DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Dr. Emel Öztürk Durmaz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet:

Malign deri eki tümörleri son derece nadir görülen, potansiyel olarak invazyon, lenfojen ve hematojen metastaz riski taşıyan neoplazmlardır. Tüm deri kanserlerinin % 1-2'sini oluştururlar ve genellikle ileri yaştaki hastalarda tanılandırırlar. Çoğunun belirleyici bir klinik özelliği yoktur ve tanı histopatolojik inceleme ve immünfloresan boyama teknikleri ile konur. Bu makalede malign deri eki tümörleri hakkında bilinenler mevcut literatür ışığında gözden geçirilmektedir.

Summary:

Malignant adnexal tumors are extremely rarely encountered neoplasms with the potential risk for invasion and lymphohematogeneous dissemination. They constitute 1 to 2 % of all skin cancers and are usually diagnosed in elderly patients. Most of them lack distinguishing clinical features and the diagnosis primarily relies on histopathology and immunohistochemical techniques. This manuscript highlights the known facts about malignant adnexal skin tumours based on relevant scarce literature.

DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Adneksal neoplazmlar benign veya malign davranış gösterebilen, nadir görülen, heterojen, bir grup primer deri tümörüdür^(1, 2). Embriyolojik ve histolojik olarak folliküler, sebace bez, ektrin veya apoktrin bez diferensiyasyonlarına göre sınıflandırılırlar^(1, 3-6). Ancak bu ayırım her zaman keskin değildir ve bazı tümörler mikst tipte diferensiyasyon gösterebilirler^(2, 5). Olgu serilerinde en sık yaşlı erkek hastalarda ve baş-boyun-gövde lokalizasyonunda gözlenmektedirler^(4, 6, 7). Genellikle tek lezyon şeklinde ve sporadik olarak ortaya çıkmaktadırlar, ancak çok sayıda gözlendikleri veya ailesel özellik taşıdıkları zaman karmaşık genetik sendromlar için ipucu oluşturabilmektedirler^(1, 2). Çoğu adneksal tümör asemptomatik papül veya nodül şeklinde ortaya çıkmaktadır ve klinik tanı zordur. Lezyonların anatomik yerleşimleri ve dağılımları klinik tanıya yardımcı olabilmekle birlikte, kesin

tanı çoğu zaman histolojik inceleme ve immünfloresan boyama teknikleri ile konmaktadır^(2, 7).

MALİGN DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Teorik olarak her bir benign adneksal neoplazmın malign eşdeğeri bulunmaktadır^(2, 5, 8-10). Malign adneksal tümörler ise selim eşdeğerlerine göre son derece nadir görülen, potansiyel olarak invazyon, lenfojen ve hematojen metastaz riski taşıyan neoplazmlardır ve tüm deri kanserlerinin % 1-2'sini oluştururlar^(1, 2, 6, 8-10). Genellikle ileri (> 50 y) yaştaki hastalarda tanılandırırlar^(1, 7, 8). Çoğunun yine belirleyici bir klinik özelliği yoktur ve tanı histopatolojik inceleme ve immünfloresan boyama teknikleri ile konur^(1, 11). Lezyonun mikroskopik sınıflaması hem prognozunun belirlenmesi, hem de uygun tıbbi-cerrahi tedavi açısından önemlidir. Ancak bazı lezyonlarda benign-malign ayırımının yapılması ve malign adneksal

tümörün kesin tanısının verilmesi çok zor olabilmektedir⁽¹¹⁾.

Genel olarak benign adneksal tümörler simetri, keskin sınırlılık, ülserasyon yokluğu, V-şekilli dikey oryantasyon, normal nükleositoplazmik oran, uniform çekirdek görünümü, belirsiz nükleoluslar, stroma-stroma yarıklarının varlığı, uniform tümöral epitel hücreler etrafında yoğun fibrotik stromal reaksiyon varlığı ve nekroz, atipi, mitoz, vasküler ve perinöral invazyon yokluğu gibi özellikleri ile malign eşdeğerlerinden ayrılabilir^(2, 8, 11, 12).

Malign adneksal tümörler klinik olarak daha büyük boyutlu, asimetrik büyüme gösteren, sınırları girintili-çıkıntılı, yüzeyi ülseratif lezyonlardır ve rekürans eğilimi gösterirler⁽⁸⁻¹⁰⁾. Histolojik olarak ise sınırların düzensiz olması, infiltratif büyüme paterni, yatay oryantasyon, neoplastik hücrelerin solid adacıklar halinde düzensiz organizasyonu, infiltrasyon, nekroz, atipik ve fazla sayıda mitoz varlığı, sitolojik/ nükleer atipi, hücre sel ve nükleer pleomorfizm, nükleer hiperkromazi, belirgin nükleoluslar, multinükleasyon, artmış nükleositoplazmik oran, perinöral, ekstrakutanöz ve anjiyolenfatik invazyon, tümör ile ilişkili sklerotik stromada azlık ve uzak metastaz gibi özellikler en önemli malignite ipuçlarıdır^(2, 8-13).

Malign adneksal tümörlerde genel tedavi yaklaşımı geniş güvenlik sınırı ile cerrahi eksizyon ve lenfadenopati varlığında bölgesel lenf bezi disseksiyonudur^(3, 8). Mohs mikrografik cerrahi tekniği uygulanabilir⁽³⁾. Lenfosintigrafi ve sentinel lenf bezi disseksiyonunun gerekip gerekmediği konuları hakkında tartışmalar sürmektedir^(3, 9, 10). Post-operatif radyoterapi yerel reküransı engelledebilmektedir. Kemoterapinin etkinliği yine tartışmalıdır. Operasyon sonrası hastalar rekürans ve metastaz açısından yakın olarak takip edilmelidir⁽³⁾.

FOLLİKÜLER DİFERENSIYONGÖSTEREN MALİGN DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Pilomatriks Karsinoması

Giriş

Pilomatriks (matriks) karsinoması pilomatrikomaya benzer matriks kornifikasyonu gösteren nadir bir karsinomadır^(9, 14). Selim eşdeğerinde olduğu gibi pilomatriks karsinomasında da β -katenin kodlayan CTNNB1 geni mutasyonları sık görülmektedir. Bu bulgu pilomatrikoma ve pilomatriks karsinomasının ortak bir erken patogeneze sahip olduklarını ve konvansiyonel pilomatrikomalarda matriks karsinoması riski bulunduğunu telkin etmektedir⁽¹⁵⁾. Ancak pilomatriks karsinoması de novo olarak da görülebilmektedir⁽⁵⁾.

Klinik özellikler

Matriks karsinoması tipik olarak yetişkin hastalığıdır ve daha sık erkeklerde görülmektedir. Lezyonlar tipik olarak baş-boyunda (sıklıkla retroauriküler bölgede) oluşurlar⁽⁵⁾. Nadir olarak üst ekstremiteler ve kalçalarda da görülebilmektedir⁽⁹⁾. UV ışınları ile patojenik bağlantı gösterilememekle birlikte çoğu matriks karsinoması güneş hasarlı deride gelişir⁽¹⁵⁾.

Patoloji

Pilomatrikomaya benzer şekilde pilomatriks karsinomaları da bazaloid matriks hücreleri ve kornifiye hücreler barındırırlar. Pilomatrikomanın aksine, bazaloid matriks hücreleri belirgin nükleer polimorfizm gösterirler ve infiltratif patern özellikle eksizyonel biyopsilerde barizdir. Skuamöz kornifikasyon da belirgin olabilir ve lezyonun bazı parçaları fokal bazaloid matriks hücreleri barındırarak SCC'yı andırabilir⁽¹⁵⁾.

Matriks karsinoması mikroskopik olarak matriks diferensiyasyonu gösteren BCC'dan da ayırdedilmelidir. Bu tür BCC'lar tipik BCC morfolojisinin yanısıra ufak matriks kornifikasyonu odakları (hayalet hücrelerle birlikte) barındırırlar⁽¹⁵⁾.

Tedavi

Matriks karsinoması düşük-dereceli adneksal karsinomadır; yerel rekürans riski bulunur, ancak metastaz potansiyeli düşüktür^(9, 14). Negatif cerrahi sınır ile geniş ve komple eksizyon tercih edilen tedavi yöntemidir⁽⁵⁾.

Trişilemmal karsinoma

Giriş

Son derece nadir görülen folliküler malign deri eki tümörüdür⁽⁹⁾.

Klinik özellikler

Trişilemmal karsinoma genellikle yaşlı hastalarda görülmektedir⁽¹⁵⁾. Her 2 cinsiyet de etkilenebilmektedir. Lezyonlar yüz, saçlı deri ve kulak gibi güneşe maruz kılın deri bölgelerinde görülmekte ve UV ışınlarının patogeneze önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Lezyon tipik olarak 0.3 cm çaplı, deri rengi veya pembe renkli papül veya ekzofitik/ polipoid nodül şeklinde ortaya çıkar. Klinik görünüm BCC, SCC veya keratoakanatomayı andırır. Trişilemmomanın aksine trişilemmal karsinoma Cowden sendromu ile ilişkili değildir⁽¹⁴⁾.

Patoloji

Trişilemmal karsinoma, kılın dış kök kılıfına benzer glikojen içeren berrak hücrelerden oluşan lobüler, inva-

zif bir lezyondur⁽¹⁵⁾. Berrak hücrelerin etrafında kalın, PAS-pozitif bazal membran bulunması tanısal önem taşır⁽¹⁴⁾. Bu karsinomaların çoğuna keratinizasyon eşlik eder ve berrak hücreli SCC olarak sınıflanan lezyonlarla belirgin örtüşme gösterirler⁽¹⁵⁾. Pagetoid yayılım gözlemlenebilir⁽¹⁴⁾.

Tedavi

Trişilemmal karsinoma SCC'ya göre daha düşük-de-receli ve daha iyi prognozlu bir karsinomadır. Ancak agresif yerel büyüme, rekürans ve metastaz riskleri bulunur⁽¹⁴⁾. Bu lezyonlar SCC'ya eşdeğer kabul edilerek o şekilde tedavi edilmelidir⁽¹⁵⁾.

Malıgn proliferen pıllar tümör

Giriş

Yıllardır proliferen pıllar tümör veya proliferen pıllar kist olarak bilinen bu antite için Ackerman daha doğru olan proliferen folliküler-kistik neoplazm (PFKN) terimini önermiştir. Bu terim mikroskopik olarak folliküler istmus, istmik (pıllar) kist veya katagen folliküle benzer ani keratinizasyon paterni gösteren bir gurup nodüler veya nadiren kistik neoplazmı içerir⁽¹⁵⁾. Geçmişte PFKN mikroskopik olarak SCC'yı taklit edebilecek selim, ancak nadiren yerel destrüktif davranış gösterebilen bir lezyon olarak kabul edilmiştir⁽⁹⁾. Yakın zamanda bu kavram tekrar gözden geçirilmiş ve PFKN'ın hem selim hem de malıgn neoplazileri içeren bir şemsiye terim olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre 'selim' PFKN'a proliferen folliküler-kistik akantoma, malıgn PFKN'a proliferen folliküler-kistik SCC ismi verilmesi önerilmiştir. Bazı PFKN'da karsinoma özelliklerinin (klinik olarak yerel destrüktif davranış, mikroskopik olarak nükleer atipi, moleküler olarak ploidi) bulunması, bu hipotezi bir miktar haklı kılmaktadır. Ancak çoğu PFKN'ın mikroskopik olarak keskin sınırlı olması ve klinik olarak iyi seyirli olması henüz bu lezyonun SCC varyantı olarak sınıflanmasının erken olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁵⁾.

Malıgn proliferen pıllar tümör, travma veya kronik inflamasyon ile dejenerasyona uğrayan pıllar tümörden veya proliferen trişilemmal kistten köken alan nadir bir neoplazmdir^(8,14,16). Ayırım histopatolojik olarak yapılır⁽¹⁴⁾.

Klinik özellikler

PFKN her iki cinsiyeti de etkilemekte, ancak tipik olarak yaşlı kadınların saçlı derisinde görülmektedir^(1, 16, 17). Genellikle birkaç cm'yi aşmayan bir nodül şeklinde ortaya çıkar; ancak 20 cm'yi aşan ekzofitik lezyonlar da bildirilmiştir. Kabaca, olguların % 90'ının saçlı deride oluşması bu bölgedeki kıl follikülü yoğunluğuna bağlı

olabilir. Lezyonlar genellikle keskin sınırlıdır, ama multinodüler olabilirler. Lezyon kenarlarının düzgün olması ve eksizyon sırasında komşu dokulardan rahatça ayrılmaları keskin sınır ve iyi huyluluk göstergesidir⁽¹⁵⁾.

Patoloji

PFKN derin retiküler dermis veya subkutiste yerleşim gösteren, keskin sınırlı büyük nodüldür. Düşük büyütmeye hem solid hem de kistik paternler belirgindir ve kistik alanlar istmik (pıllar) diferensiasyon gösterir. Lezyonel keratinositler çoğunlukla yoğun eozinofilik sitoplazma barındıran istmik keratinositlerdir ve hem solid hem de kistik alanların merkezlerinde ani kompakt keratinizasyon ve çok az granüler tabaka gözlenir. Nadiren matris keratinizasyonu telkin eden hayalet hücreler, keratinize alanlarda sekonder kalsifikasyon ve fokal nekroz görülebilir⁽¹⁵⁾.

Sitolojik atipi derecesi lezyon alanlarında ve lezyonlar arasında değişkendir⁽⁸⁾. Neoplastik hücreler sıklıkla büyük veziküler çekirdek, belirgin nükleolus, bir miktar nükleer hiperkromazi ve mitotik figürler barındırırlar, ancak aşırı anaplastik nükleer özellikler genellikle bulunmaz. Bazı PFKN olguları düşük dereceli SCC'lardır⁽¹⁵⁾. Belirgin sitolojik atipi, nükleer polimorfizm, yüksek ve atipik mitotik aktivite, aşırı nekroz, düzensiz sınırlar, stromal dezmoplazi, komşu dokulara invazyon, lenfovasküler invazyon ve metastaz malıgnite bulgularıdır^(14, 16).

İmmünohistokimyasal olarak malıgn proliferen pıllar tümörler, benign eşdeğerlerine göre Ki-67 ve p53 ile belirgin boyanma gösterir. Malıgn proliferen pıllar tümörlerin SCC'dan ayırımında ise SCC'nın aksine CD34 ile belirgin boyanma göstermesi önemlidir⁽¹⁶⁾.

Tedavi

Bazı PFKN olguları gerçek karsinomalardır. Eğer bir lezyon tamamen çıkarılabildiyse, keskin sınırlı ise ve sitolojik atipi göstermiyorsa ek cerrahi tedavi muhtemelen gerekli değildir. Eğer bir lezyonda keskin sınır yoksa, belirgin sitolojik atipi veya nekroz mevcutsa ve parçalanmış olarak çıkarılabildiyse karsinomayı ekarte etmek için komple eksizyon gereklidir⁽¹⁵⁾.

PFKN olgularında klinik morfoloji ve prognoz açısından korelasyon zayıftır. Literatürde belirgin sitolojik atipi gösteren olguların iyi prognoz gösterebildiği; tersine infiltratif büyüme paterni olmayan lezyonların metastaz ile hasta ölümüne neden olabildiği bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Yerel rekürans, lenf nodlarına ve viseral organlara metastaz nadir de olsa bildirilmiştir^(9, 17). Bu nedenle hastaların yakın takibi önerilmektedir⁽¹⁶⁾.

SEBASE DİFERENSİYASYON GÖSTEREN MALİGN DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Sebase karsinoma

Giriş

Sebase karsinoma terimi sebase diferensiyasyon gösteren adenokarsinomaları kapsar. Sebase karsinoma olasılıkla en sık görülen malign adneksal karsinomadır⁽¹⁾.

Klinik özellikler

Sebase karsinoma teorik olarak sebase bezlerin bulunduğu her deri bölgesinde görülebilir⁽¹⁴⁾. Ancak tarihsel olarak yerleşim açısından oküler ve ekstra-oküler alt tiplere ayrılmaktadır⁽⁸⁾. Oküler tip sebase karsinomlar daha sık görülmektedir^(8, 14).

Sebase karsinoma orta yaşlı ve yaşlı kadın hastalarda daha sık tanılandırılmaktadır. Tipik klinik lezyonlar ülser veya kabuklu olabilen ve nadiren sarımsı renk değişikliği gösteren, ağrısız, eritematöz papül, plak ve nodüllerdir^(6, 14). Sıklıkla non-melanoma karsinomalardan ayırdedilemeyecek bir eritemli ya da inci parlaklığında patern sergilerler⁽¹⁵⁾. Lezyon çoklukla soliterdir, nadir olarak multisentrik patern gözlenebilir⁽¹⁴⁾. Oküler lezyonlar genellikle üst gözkapağı sınırında veya palpebral konjunktivada gözlenir ve sıklıkla blefarit, şalazyon veya oküler rozase yanlış tanısı alırlar^(8, 14). Ekstraoküler sebase karsinomalar ise sıklıkla baş-boyun, daha az sıklıkla ise gövdede ve ekstremitelerde görülürler^(1, 8, 14, 18).

Sebase karsinoma Muir-Torre sendromunda görülebilir; ancak tek başına tanı koydurucu değildir⁽¹⁵⁾. Muir-Torre sendromunda sebase karsinoma, olguların % 30'unda görülmektedir⁽¹⁴⁾.

Patoloji

Sebase karsinoma asimetrik, sınırları keskin olmayan, nekrotik ve infiltratif alanları bulunan lezyondur. Nodüler sebase karsinomada hücreler geniş yuvalar veya lobüller oluştururlar⁽¹⁵⁾. İnfiltratif sebase karsinomalarda testere ağzı şeklinde yuvalar ve ince kordonlar gözlenir⁽¹⁴⁾. Sebase karsinoma, özellikle oküler lezyonlarda yüzey epidermis veya konjunktivayı pagetoid tarzda infiltre edebilir ve Bowen hastalığı veya melanoma yanlış tanısı alabilir^(9, 14). Klinik ve mikroskopik olarak keratoakantomayı andıran, krateriform veya kistik değişiklik gösteren sebase karsinomalar Muir-Torre sendromunda görülebilmektedir⁽¹⁴⁾.

Sebase karsinomada sebase diferensiyasyon ve nükleer atipi derecesi değişkendir⁽¹⁵⁾. Bazı olgular belirgin sebase diferensiyasyon gösterirken diğerlerinde sebase diferensiyasyon fokaldır ve skuamöz veya bazaloid tipte neoplastik hücreler hâkimdir⁽¹⁴⁾.

Oil red O veya Sudan black gibi lipid boyaları geçmişte sitoplazmik yağı boyamaları nedeniyle sebase diferensiyasyonu doğrulamak için kullanılmışlardır. Ancak bu tür boyaların rutin pratik uygulanmaları zordur, çünkü konvansiyonel formalinle fikse, parafine gömülü örneklerde lipid ekstrakte edildiğinden donmuş (frozen) kesitler gerektirirler⁽¹⁵⁾. Sebase diferensiyasyonun doğrulanmasında en önemli test EMA (epitelyal membran antijeni) immunoperoksidaz boyamadır. EMA gerçek sebase diferensiyasyon varlığında kaba vaküollü paternde sitoplazmaları boyar. Sebase karsinomlar EMA ile belirgin boyanırken, SCC'lar zayıf boyanır; BCC'lar ise boyanmaz^(8, 14).

Tedavi

Hem oküler hem de ekstraoküler tipte sebase karsinoma agresif, bariz yerel rekürans ve metastaz potansiyeli bulunan, ölümcül olabilecek adneksal karsinomalar^(8, 9, 14, 18). Muir-Torre sendromu ile ilişkili sebase karsinomalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir⁽⁹⁾.

Sebase karsinomalarda primer tedavi geniş güvenlik sınırı ile cerrahi eksizyondur. İlerlemiş oküler lezyonlarda oküler enükleasyon gerekebilir. Belirgin lenfadenopati varsa lenf nodu eksizyonu da önerilmektedir. Profilaktik lenf bezi eksizyonu ve postoperatif adjuvan kemoterapi veya radyoterapi verilmesi konuları yayın sayısının azlığı nedeniyle tartışmalıdır⁽¹⁸⁾.

EKRİN-APOKRİN DİFERENSİYASYON GÖSTEREN MALİGN DERİ EKİ TÜMÖRLERİ

Giriş

Tübüler ve duktular diferensiyasyon gösteren ter bezi kökenli karsinomalar derinin malign tümörleri içinde yaklaşık % 0.005 % sıklıkla görülmektedir⁽¹²⁾. Nadir görülmeleri nedeniyle tanı, sınıflama ve tedavileri tartışmalıdır⁽¹⁹⁾. Bu tür karsinomalar de novo olarak veya diğer benign adneksal neoplazmlar üzerinde sekonder olarak oluşabilirler. Benign neoplazmlar üzerinde oluşan karsinomaların terminolojisi problemlidir; çünkü tarihsel olarak benign lezyonun isminin başına 'malign' sıfatının takılması yoluyla isimlendirilmişlerdir⁽¹⁵⁾.

Klinik özellikler, Patoloji, Alt tipleri ve Tedavi

Genellikle ileri yaştaki hastalarda, baş-boyun veya ekstremitelerde, yavaş seyirli ağrısız, özgül olmayan papül, plak ve nodüller şeklinde ortaya çıkmaktadırlar⁽¹²⁾. Benign neoplazm üzerinde oluşan karsinomalarda hasta, stabil, kronik bir plak veya nodülün yakın zamanda hızlı (bazen patlayıcı tarzda) büyüme gösterdiğini ifade ede-

cektir. Ülserasyon ve kanama sıklıkla eşlik eden bulgulardır⁽¹⁵⁾.

Primer kutanöz ter bezi kökenli adneksal karsinomaların histopatolojik olarak en önemli ayırıcı tanısı meme, akciğer gibi dokulardan deriye metastaz yapmış sekonder adenokarsinomlardır. İmmünohistokimyasal olarak p63, CK 15 ve D2-40 boyalarının her üçü ile birden boyanan lezyonların primer adneksal karsinomu temsil edebileceği bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

* **Mikrokistik adneksal karsinoma (MAK):** En iyi bilinen ve üzerinde en çok geniş seri yayımlar bulunan mikrokistik adneksal karsinoma (MAK), sklerozan ter bezi duktusu karsinomu olarak da isimlendirilen düşük dereceli bir adneksal karsinomadır⁽¹⁴⁾. Tipik olarak genç veya orta yaşlı yetişkinlerde, özellikle kadınlarda görülür^(5, 10). Özellikle beyaz hastalarda saptanır^(5, 21). En sık lokalizasyonu dudaktır, ancak glabella, nasolabial kıvrım, çene ve yanaklarda da görülebilir^(10, 14). Tipik lezyon yavaş büyüyen, soliter, indüre, deri rengi, genellikle asemptomatik plak veya nodüldür^(5, 21). USA'dan bildirilen en geniş seride sol taraf baskınlığı bulunması, UV maruziyetinin (araba sürme sırasında) diğer non-melanoma deri kanserlerinde olduğu gibi karsinogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁵⁾. İmmünsupresyon ve radyoterapi de patogeneze suçlanmaktadır^(5, 10, 21).

MAK siringomatöz karsinomunun yakın akrabasıdır ve bifazik ya da multifazik diferensiyasyon göstermesi ile ayırılabilir⁽¹⁵⁾. Siringomatöz karsinomadaki gibi duktal komponenti bulunur, ancak folliküler ve bazen sebasse diferensiyasyon eşlik eder⁽²¹⁾. Folliküler komponenti infundibular ve istmik keratinizasyon gösteren ufak kistik (mikrokistik) odaklardan oluşur ki süperfisyel folliküler keratinizasyon desmoplastik trikoepilyoma veya trikoadenomadaki ile benzerdir. Folliküler dış kök kılıfına benzer alanlar da bulunabilir. Retiküler dermise yaygın infiltrasyon ve tumor hücrelerinin perinöral yayılımı sık görülen bulgulardır. Nükleer atipi çok bariz değildir. Desmoplastik trikoepilyoma ve MAK'ın örtüşen bulguları bulunmakla ve her ikisinde de süperfisyel folliküler keratinizasyon gözlenmekle birlikte folliküler germinatif (bazaloid) hücreler trikoepilyomunun özelliğidir ve MAK'ta bulunmaz⁽¹⁵⁾.

MAK yerel olarak agresif bir tümördür, invazyon ve rekürans (% 50) riski yüksektir^(10, 14, 21). Ancak metastaz şansı düşüktür⁽¹⁴⁾. En sık kullanılan tedavi metodu Mohs' mikrocerrahisidir^(5, 14, 21).

* **Apokrin adenokarsinoma:** Cinsiyet ve ırk ayrımı göstermeyen ve en sık aksilla ve nadiren anogenital bölge, göz kapağı, kulak ve saçlı deride görülen nadir bir

malign deri eki tümürüdür^(8, 10). Kulakta (seruminöz karsinoma) ve göz kapağında (Moll bezi karsinoma) varyantları tanımlanmıştır⁽⁸⁾.

Histolojik olarak tümör hücreleri bol eozinofilik sitoplazma, veziküler nükleus ve belirgin nükleolus barındırır ve dekapitasyon sekresyonu gösterirler⁽⁸⁾.

* **Siringomatöz karsinoma:** Distal duktular diferensiyasyon gösteren nadir bir karsinoma tipidir⁽¹⁰⁾. Hemen her zaman de novo bir karsinoma olarak gözlenmiştir. Hem ektrin, hem de apokrin kökenli olabilir⁽¹⁵⁾.

Düşük büyümede düzensiz sınırlı ve infiltratif bir patern arzeder. Neoplazm merkezlerinde kutikulu duktusların yer aldığı, soluk hücrelerin oluşturduğu ufak yuvalar ve tübüllerden oluşur. Nükleer atipi orta derecedir ve sınırın değerlendirilemediği yüzeysel biyopsiler yanlışlıkla siringoma tanısı alabilir⁽¹⁵⁾.

* **Porokarsinoma (malign ektrin poroma):** De novo olarak veya varolan poroma üzerinde görülebilir^(10, 14). Ektrin veya apokrin orijinli olabilir ve genellikle tümörün kökeninin belirlenmesi mümkün değildir⁽¹⁵⁾. Genellikle yaşlı hastalarda alt ekstremitelerde verrüköz 1-10 cm çaplı papül veya nodül şeklinde görülür^(5, 10, 14). Nadir olarak baş-boyun veya gövde tutulumu da görülebilir^(5, 14).

Neoplazm dermisi infiltre eden eozinofilik veya soluk küboidal hücre yuvalarından oluşur ve duktal diferensiyasyon genellikle belirgindir⁽¹⁴⁾. Sitolojik atipi derecesi değişkendir⁽¹⁵⁾. İHK olarak CEA, CK7 ve S100 ile pozitif boyanma gösterir⁽¹⁰⁾. Porokarsinoma intraepidermal büyüme gösterebilir ve bazı olgularda pagetoid tipte intraepidermal yayılım gözlenebilir^(10, 12, 14).

Porokarsinomalar yerel rekürans, nodal ve uzak metastaz riski olan agresif tümörlerdir^(5, 10, 13). Güvenlik sınırı ile geniş yerel ekzizyon önerilen tedavi şeklidir⁽⁵⁾.

* **Hidradenokarsinoma (malign nodüler/ berrak hücreli hidradenoma, malign berrak hücreli akrosiproma, malign berrak hücreli ektrin karsinoma, primer mukoeptidermoid kutanöz karsinoma):** Genellikle de novo oluşmakla birlikte, nadiren varolan hidradenoma üzerinde de gelişebilir^(3, 10). Apokrin veya ektrin orijinli olabilir⁽¹⁵⁾. Çoğunlukla yaşlı yetişkinlerde, baş-boyun ve ekstremitelerde yavaş büyüyen ülser papül veya nodül şeklinde ortaya çıkar^(3, 5, 14). Bölgesel lenfadenopati bulunabilir⁽³⁾.

Histolojik olarak belirgin berrak hücre değişikliği dikkat çekicidir⁽¹⁵⁾. Keskin sınır bulunmaması, nükleer atipi bulguları, yüksek mitotik aktivite, infiltratif büyüme paterni ve anjiyolenfatik invazyon malignite kriter-

leri arasında sayılmaktadır^(3,10,19). Tümör LMWK, EMA ve CEA ile pozitif boyanma gösterir⁽¹⁰⁾.

İyi diferensiyel hidradenokarsinomalarda prognoz genellikle iyidir^(3,10). Anaplastik varyantlar agresif davranarak lenf bezlerine, akciğere ve kemiğe metastaz yapabilir^(3,14). Eksizyon sonrası rekürans riski % 50, metastaz riski % 60'dır^(3,5). En iyi tedavi en az 2 cm güvenlik sınırı ile geniş eksizyon ve lenfadenopati varsa lenf nodu disseksiyonudur⁽¹⁹⁾.

*** Spiradenokarsinoma (malign spiradenoma) ve silindrokarsinoma (malign silindroma):** Nadiren de novo olarak, sıklıkla varolan selim eşdeğerleri üzerinde değişken bir latent süreç sonrası ortaya çıkabilen zayıf diferensiyel karsinomalar^(10,14,22). Her iki lezyon da son derece nadirdir ve uzun süreli stabil lezyonlar üzerinde ani büyüme, renk değişikliği, ülserasyon ve ağrı hissi gelişimi sonrası ileri safhalarda tanı alırlar^(2,5,10,13,14).

Spiradenokarsinoma her 2 cinsiyette de görülür ve ortalama 62 yaşında saptanır. Lezyonlar genellikle baş-boyun, gövde veya ekstremitelerde oluşur. Ortalama boyutu 7.5 cm'dir⁽⁵⁾.

Histolojik olarak infiltrasyon ve belirgin nekroz ile karakterize polypoid neoplazmdir. Bazaloid, skuamöz ve berrak hücre adalarından oluşan bir patern gösterir⁽⁴⁾.

Rekürans sıklığı⁽⁵⁾. Lenf bezlerine ve viseral organlara metastaz yapabilir, ancak ölümcül olma riski düşüktür⁽¹⁰⁾. Halihazırda en iyi tedavisi geniş yerel eksizyondur⁽⁵⁾.

Silindrokarsinoma ise 50-96 yaş arası bayan hastalarda daha sık görülmektedir^(2,5,10,14).

Yerel olarak agresif bir tümördür, invazyon ve yayılma potansiyeli bulunur^(5,6). Lenf bezlerine, mide, tiroid, karaciğer, akciğer ve kemiğe metastaz bildirilmiştir. En iyi tedavi geniş cerrahi eksizyon ve radyoterapidir⁽⁵⁾.

*** Adenoid kistik karsinoma:** Mikronodüler BCC'yı andıran, ancak siriiform (ağ-benzeri) glandüler diferensiyasyon varlığı ve miksoid stroma azlığı ile ayırılabilen, rölaf olarak diferensiyel olmayan ve nadir görülen bir karsinomadır. İlk önceleri ekrim tipi karsinoma olarak yorumlanmış olan bu lezyonun günümüzde apokrin kökenli olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır⁽¹⁵⁾. Genellikle yaşlı kadın hastalarda, saçlı deri veya göğüste ortaya çıkar^(10,14).

Histolojik olarak atipik basaloid hücrelerle döşeli tübüloalveolar yapılar, bazofilik globüller ve bazal membran-benzeri materyalden oluşan silindirler dikkat çekicidir^(4,14). Perinöral infiltrasyon en tipik histolojik özelliklerinden biridir⁽¹⁴⁾. Primer kutanöz adenoid kistik kar-

sinomalar genellikle metastatik lezyon şeklinde yanlış yorumlanabilmektedir⁽¹⁵⁾.

Adenoid kistik karsinoma belirgin yerel invazif davranış ve % 70 oranında rekürans gösterir. Çoğu olgu uzun yıllar deride yavaş büyüyerek sebateder⁽¹⁵⁾. Ancak lenf bezlerine ve parenkimal organlara metastaz nadirdir⁽¹⁰⁾.

*** Primer kutanöz musinöz ekrim adenokarsinoma (PCMC):** Yaşlı yetişkinlerde baş-boyun, yüz, aksilla ve gözkapağı gibi lokasyonlarda nodül şeklinde görülebilen düşük dereceli bir neoplazmdir^(10,14,23). Erkeklerde ve siyah ırkta daha sık görülmektedir^(14,23).

Histolojik olarak tümör keskin sınırlı, lobüler bir dermal lezyondur. Sıklıkla subkutan dokuya ekstansiyon gözlenir, ancak epidermis ile bağlantısı yoktur⁽¹⁰⁾. Tümör içerisinde monoton, polygonal epitel hücre yuvaları barındıran PAS-pozitif, diastaz-dirençli multiloküler musin göllerinden oluşur^(10,14). Tümör hücrelerinde hiperkromatik çekirdekler, belirsiz nükleolus, soluk eozinofilik veya temiz sitoplazm, hücre membranı gözlenir. Sekretuar burunlar gözlenebilir⁽¹⁰⁾. Mitotik figürler nadirdir^(10,14). Solid tümör tabakaları ve lineer şekilde dizilmiş tekli neoplastik hücreler görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri EMA, LMWK, CEA 19, GCDFP-15, CK7, ER ve PR ile pozitif boyanır⁽¹⁰⁾.

PCMC yerel rekürans gösterebilen (% 29.4), ancak yavaş büyüyen bir tümördür. Uzak metastazlar (% 9.6) nadirdir^(10,14,23). En az 1 cm güvenlik sınırı ile geniş total eksizyon önerilen tedavi şeklidir. Hastaların rekürans ve metastaz açısından düzenli takibi önerilmektedir⁽²³⁾.

*** Papiller adenoma ve adenokarsinoma:** Papiller adenoma, Armed Forces Institute of Pathology tarafından yayınlanan bir raporda agresif digital ekrim papiller adenoma olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁵⁾. Papiller adenoma/adenokarsinoma orta yaşlı erkeklerde daha sık görülmektedir⁽²⁾. Bu nadir neoplazmlar el-ayak parmakları, el ayası, ayak tabanı gibi akrall, ekrim kökenli telkin eden yerlerde, < 2 cm çaplı, soliter nodüler/ kistik kitle şeklinde oluşurlar^(10,14). Bazı lezyonlar büyüktür ve birkaç cm'ye ulaşabilir. Ülserasyon nadirdir⁽¹⁴⁾.

Histopatolojik olarak bu neoplazmlar alışılmadık şekilde hücrelidir. Solid ve papiller alanlar içerirler, nadir olarak da kistik olabilirler. Bazen siriiform bir patern de görülebilir. Bu spektrumdaki bazı lezyonlar siriiform veya tübüler konfigürasyon gösterebilir ve 'tübülopapiller' karsinoma olarak adlandırılabilirler. Lezyonun yapısından bağımsız olarak hücrelerin nükleusları hiperkromatik, sitoplazmaları az, mitotik figürleri barizdir. Hem tek hücre, hem de kütle nekrozu bulunabilir. Etraftaki stroma sıklıkla sklerotiktir. Malign lezyonlarda

vasküler invazyon veya kemik infiltrasyonu gözlenebilir⁽¹⁵⁾. Mikroskopik paterne bakarak lezyonun klinik seyirini tahmin etmek zordur⁽¹⁴⁾.

Bu neoplazmlara agresif sıfatı yakıştırılmasının nedeni komple olmayan eksizyon sonrası yerel rekürans gözlenmesi; bazı olguların kemiği erode ve komşu yumuşak dokuyu infiltre edebilmeleri; ve bazı olguların metastaz yapabilesidir⁽²⁾. Yerel rekürans olguların %

50'sinde, metastaz ise % 14'ünde gözlenir^(2,10). Metastaz hematogen yolla olur ve en sık akciğere metastaz gözlenir⁽¹⁵⁾. Bu nedenlerle standard tedavi papiller adenoma/adenokarsinomunun negatif cerrahi sınırlarla komple cerrahi eksizyonu ve gerekiyorsa amputasyondur. Evrelendirme için sentinel lenf bezi biyopsisi yapılması da önerilmektedir^(10,14). Tüm hastalar yerel rekürans ve metastaz açısından takip edilmelidir^(2,10).

KAYNAKLAR

1. Kamyab-Hesari K, Balighi K, Afshar N, Aghazadeh N, Rahbar Z, Seraj M, Rayati M. Clinicopathological study of 1016 consecutive adnexal skin tumors. *Acta Med Iran* 2013; 51 (12): 879-85.
2. Rajalakshmi V, Selvakumar S, Rajeswari K, Meenakshisundaram K, G V, Ramachandran P. Case series of skin adnexal tumours. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (9): FC07-10.
3. Kishore R Malignant adnexal tumour-eccrine hidradeno carcinoma a case report. *Indian J Surg Oncol* 2014; 5 (1): 85-8.
4. Pantola C, Kala S, Agarwal A, Amit S, Pantola S. Cutaneous Adnexal Tumours: A Clinicopathological descriptive study of 70 cases. *World J Pathol* 2013, 2: 13.
5. Storm CA, Seykora JT. Cutaneous adnexal neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (Suppl): S33-49.
6. Güerrissi JO, Quiroga JP. Adnexal carcinomas of the head and neck. *Indian J Plast Surg* 2008; 41 (2): 229-34.
7. Sharma A, Paricharak DG, Nigam JS, Rewri S, Soni PB, Omhare A, Sekar P. Histopathological study of skin adnexal tumours-institutional study in South India. *J Skin Cancer* 2014; 2014: 543756.
8. Vijayan P, Nayak R, Ilias LM, Ponniah A. Spectrum of malignant skin adnexal tumors – a single institution study of 17 cases with clinicopathological correlation. *Int J Res Med Sci* 2015; 3 (8): 1889-94.
9. Alsaad KO, Obaidat NA, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms--part 1: an approach to tumours of the pilosebaceous unit. *J Clin Pathol* 2007; 60 (2): 129-44.
10. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms--part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007; 60 (2): 145-59.
11. Tirumalae R, Roopa M. Benign vs. Malignant Skin Adnexal Neoplasms: How Useful are Silhouettes? *Indian J Dermatol* 2013; 58 (1): 30-3.
12. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3rd, Su WP. Adnexal carcinomas of the skin. I. Eccrine carcinomas. *Cancer* 1985; 56 (5): 1147-62.
13. Cotton D. Troublesome tumours. I: Adnexal tumours of the skin. *J Clin Pathol* 1991; 44 (7): 543-8.
14. Sharma A, Paricharak DG, Nigam JS, Rewri S, Soni PB, Omhare A, Sekar P. Histopathological study of skin adnexal tumours-institutional study in South India. *J Skin Cancer* 2014; 2014: 543756.
15. Timothy H McCalmont. Chapter 111: Adnexal Neoplasms. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JW, eds. *Dermatology. Third edition, volume II, China, Elsevier Limited, 2012: 1829-49.*
16. Altıç Ö, Keleş MM, Kurt A. A rare cutaneous adnexal tumor: malignant proliferating trichilemmal tumor. *Case Reports in Medicine* 2015 (2015); Article ID 742920, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/742920>
17. Ye J, Nappi O, Swanson PE, Patterson JW, Wick MR. Proliferating pilar tumors: a clinicopathologic study of 76 cases with a proposal for definition of benign and malignant variants. *Am J Clin Pathol* 2004; 122 (4): 566-74.
18. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3rd, Su WP. Adnexal carcinomas of the skin. II. Extraocular sebaceous carcinomas. *Cancer* 1985; 56 (5): 1163-72.
19. Singal R, Garg LN, Pande P, Sharma NS, Singh B, Kenwar DB, Mittal A, Gupta S. Giant axillary swelling along with multiple ulcers: primary malignant adnexal tumor-a rare distinct clinicopathologic entity. *J Cancer Res Ther* 2011; 7 (3): 379-81.
20. Mahalingam M, Nguyen LP, Richards JE, Muzikansky A, Hoang MP. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from metastatic adenocarcinoma to skin: an immunohistochemical reappraisal

using cytokeratin 15, nestin, p63, D2-40, and calretinin. *Mod Pathol* 2010; 23 (5): 713-9.

21. Friedman PM, Friedman RH, Jiang SB, Nouri K, Amonette R, Robins P. Microcystic adnexal carcinoma: collaborative series review and update. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (2 Pt 1): 225-31.
22. Yalavarthi S, Rangarao S P, Kumar S S, Supriya M. Diagnostic dilemma in a malignant cutaneous ad-

nexal tumor. *Indian J Pathol Microbiol* 2013; 56 (3): 331-3.

23. Hemalatha AL, Kausalya SK, Amita K, Sanjay M, Lavanya MS. Primary mucinous ecrine adenocarcinoma – a rare malignant cutaneous neoplasm at an unconventional site. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (8): FD14-5.



DERİNİN NADİR GÖRÜLEN KANSERLERİ

Dr. Yeliz Erdemoğlu, Dr. İkbal Esen Aydınöz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet:

Derinin nadir görülen kanserleri, poliklinik pratiğinde dermatologları zorlayan vaka gruplarıdır. Hastalığa spesifik muayene bulguları yoktur ve rutinde sık görülen diğer deri hastalıklarını kolaylıkla taklit eder dolayısıyla klinik şüphe olmadıkça kolay atlanabilirler. Yine bu hastalar, ilk olarak dermatoloji uzman doktorlarına başvurmayabilirler. Bu nedenle diğer branş doktorları tarafından da gözden kaçabilmekte ve tanı konma süresi ve dolayısı ile prognoz olumsuz etkilenmektedir. Tanı sonrası süreç, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu bölümde Dermatofibrosarkoma protuberans, memenin paget hastalığı, meme dışı paget hastalığı ve son olarak da Merkel hücreli kanseri risk grupları, etyoloji, muayene bulguları açısından tanıtılmak ve bu vesile ile hastalıkların farkındağını arttırmayı hedefledik. Ek olarak tanı ve tedavi yaklaşımlarında güncel gelişmeleri derleyerek sadece dermatologlara değil, aynı zamanda diğer branş hekimlerine de faydalı olmayı amaçladık.

Summary:

Rarely seen cancers of the skin are challenging diseases for dermatologists in clinical practice. These diseases have no specific clinical findings and they mimic other commonly seen skin diseases in routine clinical practice therefore they are easily missed out if there is no clinical suspicion. Again the patients may not seek medical advice from dermatologists at first. For this reason, these diseases may be overlooked by other specialists and time taken to diagnose and prognosis of the disease are adversely affected. Process after the diagnosis should be handled with a multidisciplinary approach. In this section, we aim to present risk groups, etiology and clinical findings of dermatofibrosarcoma protuberans, paget's disease of the breast, extramammary paget's disease and Merkel cell carcinoma and raise the awareness for these diseases. Additionally, by compiling the latest developments for diagnosis and treatment, we intend to be helpful for not only dermatologists but also for the physicians of other specialties.

Giriş

Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) nadir görülen, lokal olarak agresif seyredebilen bir kutanöz yumuşak doku sarkomudur. Hastalık düşük veya orta dereceli bir malignite olarak değerlendirilmektedir. Dermatofibrosarkom protuberans olgularının yaklaşık yüzde 85-90'ı düşük dereceli, %10-15'i ise yüksek dereceli

fibrosarkomatöz değişim gösterir⁽¹⁾. DFSP-FS olarak adlandırılır⁽¹⁾. İlk kez Hoffmann tarafından 1925'te tarif edilmiştir⁽²⁾.

Epidemiyoloji:

Dermatofibrosarkom protuberans nadir görülen bir tümördür ve yumuşak doku sarkomlarının %1'ini oluş-

turmaktadır. Genellikle genç ve orta yaş grubunda ortaya çıkar, ancak çocuklar ve yaşlılar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında tanımlanmıştır⁽²⁾. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar insidansın 0.8-5/1000000 arasında değiştiği bildirilmektedir⁽²⁾. Tümör cinsiyet ayrımı göstermeksizin kadın ve erkeklerde benzer sıklıklarda görülmektedir. Pigmente DFSP veya Bednar tümörü daha da nadirdir. Bu varyant daha çok siyah ırkta görülür ve DFSP olgularının %5'ten daha az bir kısmını oluşturmaktadır⁽³⁾.

Etyoloji

Dermatofibrosarcoma protuberans başlangıçta dermiste yerleşim gösterir ancak zamanla subkütan yağlı doku, fasya, kas ve kemiğe doğru derin yayılım gösterir. Tümörün köken aldığı dermal mezenkimal hücre tipi halen tartışmalıdır. Geçmişte fibroblastik, histiositik veya nöroektodermal hücrelerin kaynak olduğu düşünülürken, tümöral hücrelerde CD34 pozitifliğinin bulunmasıyla, hücre kökeni konusunda yeni bir anlayış ortaya çıkmıştır. CD34 pozitif hücreler iğ şeklindedir; normal deride damar, follikül ve ter bezlerinin çevresinde bulunur. Ayrıca, bu antijen interstisyel dermal ve subkütan dendritik hücreler üzerinde de bulunmaktadır. Söz konusu dendritik hücrelerin doğrudan cilt ile ilişkili hale gelmiş, dolaşımdaki hematopoietik progenitör hücrelerden köken aldıkları ve DFSP'nin de bu CD34 pozitif hücrelerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir⁽⁴⁾.

Olguların %10-20'sinde travma suçlanmaktadır, ancak DFSP çoğunlukla de novo gelişim gösterir. Nadiren, DFSP önceden var olan yanık veya aşı skarları ile dövme üzerinde ortaya çıkabilir⁽⁵⁻⁶⁾.

DFSP'de erişkin hastalarda halka kromozomlar, pediatrik olgularda ise translokasyonlar bulunur⁽⁷⁾. Olguların %90'ında translokasyon t(17; 22) bulunur⁽⁸⁾. Tüm olgularda olmasa da çoğunlukla COL1A1-PDGFB gen füzyonu izlenir. Bu moleküler tanısal bir test olarak da kullanılmaktadır.

Klinik Bulgular

Tümör başlangıçta yavaş büyüme gösteren, deri üzerinde, sert, asemptomatik bir nodül veya yama lezyon şeklindedir. Erken lezyonların kenarı morumsu-kırmızı veya mavi olabilir. Lezyonlar zamanla yavaş bir büyüme gösterir, mor veya kırmızımsı-kahverengi, birkaç cm çaplı, çok nodüllü bir kitleye dönüşür⁽⁷⁾. Bazen sklerodermiform ya da telenjektatik atrofik bir plak da yapılabilir. Bednar tümörü olarak adlandırılan pigmente varyant tipik olarak kahverengidir ve düzensiz bir yüzeye sahiptir⁽³⁾. Nodül subkütan dokuya sıkıca yapışıklık gösterir⁽²⁾. Nodüllerin ortaya çıkmasıyla birlikte büyüme ge-

nellikle hızlanır; tümörde pürülan akıntı, ülser ve kanama dışında ağrı ortaya çıkar. Tedavi edilmezse, DFSP çok büyük boyutlara ulaşabilir ve hastalığa adını veren büyük "protüeran/tümsek" nodüller görülebilir. Fibrosarkomatöz değişim gösteren DFSP göreceli olarak hızlı büyür ve metastaz riski taşır. Klinik seyir ve prognoz farklı olmasına rağmen DFSP ve DFSP-FS klinik olarak benzer özellikler gösterir, ayırım için titiz bir histopatolojik inceleme gereklidir⁽⁷⁾.

DFSP hastaların %50-60'ında gövdede, %20-30'unda proksimal ekstremitelerde, %10-15'inde baş ve boyun bölgesinde görülür. Omuz ve pelvik bölge sıklıkla tutulur⁽²⁾. El ve ayak tutulumu çok nadirdir⁽²⁾.

DFSP, hamilelikte hızlı büyüme gösterebilir⁽⁹⁾. DFSP'in metastaz riski düşüktür, ancak, lokal nüks %20-50 olmak üzere oldukça fazladır⁽¹⁰⁾. Metastaz ortalama %5 olarak bildirilmektedir, düşük dereceli DFSP'ta bu oran yüzde 1'e yakındır⁽¹⁰⁾. Bölgesel lenf nodlarına metastaz son derece nadirdir; literatürde sadece birkaç olgu bildirimini vardır⁽¹⁰⁾. Fibrosarkomatöz transformasyon 'de novo' olarak veya tipik bir DFSP'in tekrarlayan nüksleri sırasında da ortaya çıkabilir⁽⁷⁾. Bu olgularda lokal nüksü %75, metastaz riskini %20 olarak bildiren çalışmalar vardır⁽¹¹⁾. Akciğerler, kemik vb. uzak hematogen metastazlar, tekrarlayan lokal nüksleri olan hastalarda bildirilmiştir⁽¹²⁾.



(Şekil-1, internetten faydalanılmıştır. www.lookfordiagnosis.com)

Ayırıcı Tanı

Dermatofibrosarkom protüeransın klinik ayırıcı tanısı evresine ve lokalizasyonuna göre değişiklikler gösterir. DFSP'nin plakları ve atrofik formları klinik olarak keloid, büyük dermatofibroma, dermatomyofibroma ve

morfea ve morfeaform bazal hücreli karsinoma ile ayırıcı tanıya girer. Konjenital ve çocukluk çağında ortaya çıkan DFSP, atrofik ve/veya hipopigmente olduğunda anetoderma, mavimsi kırmızı renk gösterdiğinde vasküler malformasyonlar veya tümörlerle de karışabilir⁽²⁾.

DFSP'nin nodüler formu ise nörofibrom, leiomyom, epidermal kist, melanom, bazal hücreli karsinom, kelooid, desmoid tümör, dermatofibrom, lipom, nodüler fasiit, sarkoidoz ve sarkom grubundan Kaposi sarkomu, fibrosarkom/fibromiksoid sarkom, liposarkom, leiomyosarkom, anjiyosarkom ve metastatik deri karsinomları ile ayırıcı tanı gerektirir.

Büyük hücreli fibroblastom olarak adlandırılan tümörün, DFSP'e benzer morfolojisi, birebir aynı kromozom translokasyonu ve CD34 pozitifliği nedeniyle, DFSP'nin juvenil formu olduğu düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Tanı

DFSPnin çoğunlukla yavaş ve ağrısız bir büyüme paterni göstermesi ve nadir görülmesi tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Kesin tanı, insizyonel biyopsi ve histopatolojik incelemeye ek olarak immünohistokimyasal boyama ile konur⁽⁸⁾. Histopatolojik olarak subepidermal alanda muntazam iğsi hücreler ve vasküler alanlar izlenir. Çoğunlukla iğsi hücreler hasır örgüsüne benzer bir pattern oluşturur. CD34 ve stromelinin pozitifliği tipiktir, dermatofibromdan ayırmada yardımcıdır. S100 negatifliği Bednar tümörünü melanomdan ayıran en önemli göstergelerden biridir⁽⁷⁾. Fibrosarkomatöz alanlarda CD34 pozitifliği azalır⁽⁷⁾.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, önceden tanısı konulmuş ve nüks eden hastalarda tanı koymak için yeterli olabilir. COL1A1-PDGFB gen füzyonu DFSP tanısının konulmasında moleküler bir test olarak kullanılabilir de şimdilik rutin kullanımı yoktur⁽⁸⁾. Çalışmalar olguların %93'ünde PDGFB pozitifliği bulunduğunu göstermektedir; CD34 ve nestin pozitifliği ile birlikte değerlendirildiğinde tanı aracı olarak faydalı olacağı anlaşılmaktadır⁽¹⁴⁾.

Tümörün sınırlarını ve derinliğini öğrenmek için yumuşak doku rezolüsyonu yüksek manyetik rezonans görüntüleme faydalıdır⁽¹⁵⁾. Multinodüler geniş lezyonlar ve nükslerle seyreden olgularda, fibrosarkomatöz transformasyon varsa, metastaz riskini değerlendirmek üzere görüntüleme çalışmaları gereklidir. Lenf nodu metastazlarını saptamak için ultrasonografi, akciğer metastazı için akciğer filmi ve tomografisi, kemik tutulumunu araştırmak için tümöral alana bilgisayarlı tomografi, ve uzak metastazlar açısından pozitron emisyon tomografisi planlanmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Tedavide geniş eksizyon tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalar nüks riskinin, rezeksiyon alanının genişliğiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir⁽¹⁶⁾. Son yaklaşım, cerrahi eksizyonun 2-3 cm payla ve fasyaya kadar yapılmasının olguların çoğunda iyi sonuç verdiği yönündedir⁽¹⁷⁾. Ancak lokal nüks oranları gene de yüksektir. Geniş eksizyon nedeniyle hastaların %20'sinde greft veya fleple onarım gerekli olmaktadır. Özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşim götüren tümörlerde bir başka yöntem Mohs'cerrahisidir; bu yöntem dokunun korunması amacıyla mükemmel bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır⁽¹⁸⁾. Ayrıca nüks oranları da düşüktür. Ancak, pekçok patolojik iğsi tümörlerde donmuş kesitlerde sınır değerlendirmesinin güvenilir olamayacağını düşündüğünden dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır⁽¹⁸⁾.

Postoperatif radyoterapi cerrahi sınırların yeterince güvenli olmadığı olgularda nüks riskini azaltmak için tedaviye yardımcıdır⁽¹⁹⁾. Total 50-70 Gy olarak uygulanan radyoterapi yan etki açısından düşük bir doz olmakla beraber tedavi sonrasında bazı hastalarda görülen agresif seyir nedeniyle dikkatli klinik takip gereklidir⁽²⁰⁾.

DFSP'te kemoterapinin faydası bilinmemektedir; nükslerle seyreden veya metastatik hastalığı olan ancak cerrahi tedavi uygulanamayan DFSP olgularında kullanımı onaylanan tek ilaç Imatinib mesilattır⁽¹⁹⁾. Bu ilaç, genetik translokasyon sonucu DFSP'de uyarılmış olan PDGFB tirozin kinazı inhibe eder. Sonuç olarak gen defektini saptanmayan olgular tedaviye cevap veremeyeceğinden ilaça başlamadan önce gen defektini araştırmak üzere revers-transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve flöresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışılması önerilmektedir⁽¹⁾.

Tedavi sonrası nüks ilk 3 yılda sık görüldüğünden hastalar bu süre içerisinde 6 aylık aralarla daha sonra yıllık aralarla takip edilmelidir⁽¹⁵⁾.

Memenin Paget Hastalığı

Giriş

Memenin Paget hastalığı (MPH), meme başı ve areolada görülen, olguların neredeyse tamamında memenin in situ veya invaziv duktal karsinomuyla ilişkili, nadir görülen bir hastalıktır. İlk kez 1874 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji

Memenin Paget hastalığı, meme kanserinin nadir görülen bir prezantasyonudur. İnsidans 0.64-1.31 /100 000⁽²¹⁾. Olguların %10'unda in situ intraduktal, %90'in-

da infiltratif meme kanseri bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde MPH, yeni tanı alan meme kanseri olgularının %1-3'ünü oluşturmaktadır⁽²²⁾. Bazı epidemiyolojik veriler, MPH insidansının zaman içinde azaldığını göstermektedir⁽²¹⁾. Bu azalma, muhtemelen duktal in situ karsinomlara mamografi ile erken tanı konmasından kaynaklanmaktadır⁽²¹⁾.

Hastalık büyük bir çoğunlukla kadınlarda, daha nadir olarak erkeklerde 5. ve 6. dekatta ortaya çıkar^(23,24). Meme kanseri ile karşılaştırıldığında Paget hastalığının 10 yıl daha geç meydana geldiği anlaşılmaktadır. Irksal farklılık saptanmamıştır.

Etyoloji

Memenin Paget hastalığı, meme karsinomunun malin hücrelerinin intraepidermal yayılımı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Süt kanallarının lümen epitelinden kaynaklandığı düşünülen Paget hücreleri epidermise gelerek çoğalır; meme başı ve areolanın kalınlaşmasına neden olur. Bu görüş epidermotropizm teorisi olarak isimlendirilmiştir⁽²⁵⁾. İkinci görüş ise intraepidermal transformasyon teorisidir; Paget hücrelerinin meme başı epidermisinde mevcut hücrelerin dejenerasyonu veya transformasyonu ile ortaya çıktığını kabul etmektedir. Epitelyal Paget hücreleri ve altında yerleşim gösteren memenin duktal karsinom hücreleri ortak genetik değişiklikler gösterir, olguların %85'i c-erb B-2 pozitifdir. Paget hücrelerinin kaynağı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Süt bezlerinin kök hücreleri veya meme başı epitelinde normalde de bulunan Toker hücrelerinden köken alabileceği tartışılmaktadır⁽²⁶⁾. Bazı olgularda tanı konulduğunda meme karsinomu klinik olarak tespit edilemeyebilir, ama radyolojik bulgular vardır. Nadiren altta yatan bir duktal meme kanseri yoktur⁽²⁷⁾. Böyle olgularda hastalığın Toker hücrelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir⁽²⁸⁾. Ektopik meme dokusu veya politel zemininde gelişmiş MPH olguları da bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Bazı araştırmacılar, prostat kanseri tedavisi için verilen östrojenin hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşünmektedir.

Klinik

Hastalık, meme başında pembe veya kırmızı eritemli zeminde, sulantılı, eroziv veya skuamli/kabuklu keskin sınırlı bir lezyon şeklinde başlar. Kabuk kaldırıldığında erode yüzey görülür. Malin hücreler zamanla areolaya yayılarak infiltre bir plak oluşturur. Seyrek olarak kanlı bir akıntı izlenebilir. Meme ucunun çekilmesi nadir görülür ama ilerlemiş hastalığa işaret ettiğinden önemli bir bulgudur. Erkeklerde MPH melanomu taklit edecek şekilde pigmente bir lezyon olarak ortaya çıkabilir⁽³⁰⁾. Has-

talık, kural olarak tek taraflıdır ancak bilateral tutulum seyrek olarak görülür⁽³¹⁾.

Ağrı, yanma ve /veya kaşıntı benzeri yakınmalar, hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Hatta, histopatolojik tanı öncesi bu belirtiler 6-8 ay boyunca devam edebilir⁽³³⁾. Bu nedenle, belirgin bir lezyon görülmesine de yakınmaları olan hastalar yakından takip edilmelidir. MPH eşlik eden kitle genellikle merkezde bulunur ancak olguların %40'ında memenin periferinde çok merkezli yerleşim gösterebilir⁽³²⁾.



Ayrırcı Tanı

Ayrırcı tanıda psöriasis, tinea korporis, kontakt dermatit, meme başının duktal adenomu, eroziv adenomatozu, berrak hücreli hiperplazisi ya da radyasyon dermatiti gibi benign hastalıklar yanında Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, yüzeysel yayılan melanom gibi malin hastalıklar da düşünülmelidir⁽³³⁾. Pigmente lezyonları melanomdan klinik ve histopatolojik olarak ayırabilmek zordur⁽³⁰⁾.

Özellikle 50 yaşından sonra kadın hastalarda, tek taraflı, tekrarlayan veya yerel steroid tedavisine cevap vermeyen meme başı ve areolanın egzematize lezyonlarında MPH düşünülmelidir. Memenin Paget hastalığında meme başı areola kompleksi tutulur, dolayısıyla meme başını tutmayan herhangi bir lezyon MPH değildir⁽³²⁾. Dikkatli bir öykü ve fizik muayeneden sonra, tekrarlayan egzemayı açıklayacak atopik dermatit gibi bir hastalık yoksa hasta yakından takip edilmeli ve geç kalmandan biyopsi alınmalıdır.

Tanı

Kesin tanı, subkütan yağlı dokuyu da içerecek şekilde insizyonel veya panç biyopsi ve histopatolojik ince-

leme ile konur. Histopatolojik olarak, epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz ve akantoz, özellikle epidermisen alt tabakalarında yoğunlaşan, tek tek ya da grup halinde intraepitelyal Paget hücreleri görülür. Bu hücreler tipik olarak, büyük ve ovoid görünümündedir. Sitoplazmaları genelde solgun ve berraktır, bazen eozinofilik görünür, polimorf hiperkromatik çekirdek ve belirgin çekirdekçiklere sahiptir. Birçok durumda, Paget hücreleri çevre keratinositlerden ayrılmış, bir vakuol içindeymiş gibi gözükmektedir. Paget hücreleri iğsi, anaplastik, akantolitik, ve pigmente olmak üzere farklı özellikler gösterebilir⁽³⁴⁾.

Tanıda immünohistokimya da önemli bir yer tutmaktadır. Sitokeratin 7 (CK7), MPH için spesifik ve %100 duyarlı bir işaretleyici olarak kabul edilmektedir. Sitokeratin 20 (CK20) ise MPH'de negatifken meme dışı Paget hastalığında %33 pozitif boyanmaktadır⁽³⁵⁾. Meme başı sürüntüsünün sitolojik incelemesi bazı olgularda tanı koydurucu olabilir⁽³⁶⁾.

Yeni kullanım alanına giren reflektans konfokal mikroskopisi de MPH'nin erken tanısında kullanılabilecek bir başka yöntemdir. Ancak, az sayıda merkezde bulunması kullanımını sınırlandırmaktadır⁽³⁷⁾.

Tanı konduktan sonra altta yatan duktal meme kanserini saptamaya yönelik araştırmalar planlanır. Öncelikle meme muayenesi yapılır. Ele gelen kitle MPH olgularının %50'sinde mevcuttur ve genelde meme başı-areola kompleksinden 2 cm uzaklıktadır⁽²²⁾. Tanı konulmuş olguların %50-70'inde mamografide çeşitli bozukluklar saptanır; subareolar mikrokalsifikasyonlar, yapısal bozukluk, meme başı ve areolada asimetrik kalınlaşma görülebilir⁽¹⁸⁾. Görüntülerin kılavuzluğunda meme biyopsisi yapılmalıdır. Olguların %20'sinde kitle olmaksızın mamografik anomali saptanabileceği unutulmamalıdır⁽³⁸⁾.

Hastaların bir kısmında tanı yöntemleri yetersiz kalır; MPH tanısı alan olguların %25'inde eşlik eden meme kanseri bulunmasına rağmen memede ele gelen kitle ya da mamografik anomali görülmez⁽²¹⁾. Düzenli ve bilateral mamografik inceleme, in situ veya invaziv meme kanserinin erken tanısında en önemli tanı yöntemidir, ancak mamografinin negatif olması durumunda manyetik rezonans görüntüleme yapılması erken tanı için gerekli görülmektedir⁽³⁹⁾. MR, fizik muayene ya da mamografide bulgu vermeyen invaziv meme kanserinde sensitif bir görüntüleme yöntemidir; fakat in situ duktal karsinomda duyarlılığı düşüktür. Sonuç olarak görüntüleme bulguları ne olursa olsun, klinik olarak şüphelilezyonlarda biyopsi yapılmalıdır⁽³⁵⁾.

Eğer MPH tanısı konulmasına rağmen altta yatan bir meme kanseri saptanmıyorsa, hastalık Tis (Paget) olarak evrelendirilir.

Tedavi

MPH'de standart tedavi mastektomi ve lenf nodu diseksiyonudur⁽⁴⁰⁾. Bir süredir invaziv ya da in-situ meme kansinomlarında meme koruyucu cerrahi tedavinin geniş yer bulması, bunun MPH'de de kullanılmasına olanak sağlamıştır. Ancak, koruyucu cerrahi ile nüks oranlarının mastektomiye göre daha fazla olması dikkatle takip edilmesi gereken bir konudur. Meme koruyucu cerrahi, kitle tespit edilemeyen ve mamografisi negatif hastalarda tercih edilmektedir⁽⁴¹⁾. Konservatif tedavi uygulanan olgularda radyoterapi de kombine edilmektedir ancak, radyoterapinin hastalığı her zaman kontrol edemediğini kabul etmek gerekir. Prognozu dolayısıyla tedavi kararını etkileyen en önemli bulgu, eşlik eden ve altta yatan karsinomun evresidir. MPH tanısı, meme kanserinin evresini değiştirmemektedir. Bugün hala, tedavi seçeneklerini evreye göre karşılaştırmalı olarak değerlendiren, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İnvaziv hastalığı olan tüm olgularda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır⁽⁴²⁾. Kemoterapi ve hormon tedavisi eşlik eden meme kanserinin evresine ve kabul edilen tedavi kılavuzlarına göre ek olarak uygulanır⁽²³⁾.

Prognoz

Memenin Paget hastalığında prognoz meme kanserinin evresine bağlıdır. Buna göre ele gelen kitlesi olan MPH'de 5 yıllık sağkalım %20-60 iken, kitlenin eşlik etmediği MPH'de bu oran %75-100'dür^(24, 33). Gerçi MPH tanısı konduğunda kitle saptanamayan hastaların %20'sinde in situ karsinom vardır, %30'unda ise daha sonra invaziv karsinom gelişir. Sadece duktal karsinoma in situ olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90-100'dür⁽²³⁾. MPH'ye eşlik eden metastatik meme kanserinde olgularında 10 yıllık sağkalım %33 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde prognoz daha kötüdür.

Meme Dışı Paget Hastalığı

Giriş

Meme dışı Paget hastalığı (MDPH), apokrin bezlerin yoğun olduğu bölgelerde ortaya çıkan, nadir görülen bir intraepitelyal karsinomdur. Primer olarak derinin bir adenokarsinomu olabileceği gibi, alt gastrointestinal veya ürogenital sistem karsinomlarının deriye yayılımına sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Hastalık sıklıkla vulva, penis, skrotum, perianal bölge veya aksilla gibi apokrin ter bezlerinden zengin vücut bölgelerinde gö-

rılmektedir. İlk kez 1889'da Radcliffe Crocker tarafından tariflenmiştir.

Epidemiyoloji

Genellikle beyaz ırkta, 60 yaş ve üzerinde görülmektedir. Kadınlarda risk erkeklere göre birkaç kat fazladır⁽⁴³⁾.

Etyoloji

MDPH, çoğunlukla primer olarak ortaya çıkar ancak hangi hücrelerden köken aldığı bugün hala tartışmalıdır. Paget hücreleri olarak adlandırılan neoplastik hücreler, ektrin/apokrin ter bezlerinin epidermal veya dermal kısmından kaynaklanabilir veya epidermal pluripotent keratinosit kök hücrelerin apokrin fenotiplere farklılaşması sırasında, malign transformasyona uğrayarak ortaya çıkabilir^(44, 45). Hastalık patogenezinde suçlanan bir başka hücre grubu da meme ve vulvada bulunan, Toker hücreleridir^(46, 47).

Hastalık epidermal adenokarsinoma olarak başladığında primer MDPH olarak tanımlanır. Daha nadir görülen, sekonder MDPH ise hastalığın bulunduğu alanda, dermal ektrin veya apokrin ter bezlerinden kaynaklanan bir adenokarsinom veya aynı alanda yerleşim gösteren bir gastrointestinal veya genitouriner adenokarsinomdan epidermise göç eden malin hücreler tarafından ortaya çıkar⁽⁴⁴⁾.

Olguların %20-50'sinde hastalık adneksiyel adenokarsinom ile, %10-30'unda ise iç organ malignitesi ile ilişkilidir⁽⁴⁴⁾. MDPH, en sık vulvada görülür; buna rağmen vulvar MDPH, bütün vulvar neoplazmların %1'inden azını oluşturmaktadır⁽⁴³⁾. Perianal MDPH, %25-35 alta yatan kolorektal karsinom ile ilişkilidir. Penoskrotal MDPH ise ürogenital sistem kanserlerine eşlik etmektedir. Direkt epitel bağlantısı olmadan, uzak organlardan köken alan MDPH olguları tartışmalı olsa da çok nadir olarak bildirilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Klinik Bulgular

Başlangıç aşamasında iyi sınırlı, pembe, kırmızı veya kahverengimsi kırmızı bir maküler lezyon görülür. Hafif kabuklanma ve sulantı göstermesi nedeniyle egzemaya benzer⁽⁴⁵⁾. Tek ya da çok odaklı, keskin sınırlı ve kenarları hafif kalkık plaklar yavaş büyüme gösterir. Katlantı bölgelerinde bulunan lezyonlar masere bir görünüm kazanabilir, ekskoryasyon ve likenifikasyon izlenebilir. Lezyonlar başlangıçta asemptomatik olsa da zamanla kaşıntı, yanma, parestezi ve ağrı olabilir. Unilateral veya bilateral lenfadenopati eşlik edebilir⁽⁴⁵⁾. Hastalık en sık vulva ve anogenital bölgede görülür. Sonra sırasıyla ak-

silla, penis, skrotum, göz kapakları, göbük ve kasıklar tutulur⁽⁴⁵⁾.



Ayırıcı tanı

Lezyonun yerleşim yerine ve dönemine göre klinik görüntü ve dolayısıyla ayırıcı tanımlar değişir. Erken evrede tekrarlayan ya da sebat eden lezyonlarda egzematöz dematozlar, liken simpleks kronikus, yüzeysel fungal enfeksiyonlar, invers psoriasis, Hailey-Hailey hastalığı, Langerhans hücreli histiositozis, yüzeysel yayılan bazal hücreli kanser ayırıcı tanıya girerken, daha infiltrate olan plaklarda Queyrat eritroplazisi, Bowen hastalığı, melanoma, lökoplaki, skuamöz hücreli kanser, hidradenitis suppurativa, düşünülebilir⁽⁴⁹⁾. MDPH, memenin Paget hastalığıyla klinik ve histopatolojik özellikleri açısından benzerlik göstermesine rağmen, lokalizasyonu, kaynaklandığı hücre tipi, alta yatan farklı neoplastik hastalıklar bulunması nedeniyle ayırıcı tanı yapılabilir. Özellikle tekrarlayan genital ve perianal ekzemalarda MDPH düşünülmalıdır.

Tanı

Hastalığın tanısı için deri biyopsisi ve histopatolojik inceleme yanında immünohistokimyasal analiz de gereklidir. Histopatolojik incelemede memenin paget hastalığına benzer şekilde epidermiste, tek tek ya da grup halinde soluk sitoplazmalı, geniş vaküollü, halkavi çekirdekli Paget hücreleri görülür⁽⁴⁵⁾. Eğer Paget hücreleri sadece epidermis içinde adneksiyel epitelde sınırlıysa, tümör karsinoma in situ olarak adlandırılır. Dermal tutulum invazyon bulgusudur ve daha kötü prognoza işaret eder. İmmünohistokimya CK20 ve GCFDP-15 boyamaları ile primer veya sekonder MDPH'yi ayırmak için yardımcıdır.

Dermoskopik bulguların MDPH'nin ayırıcı tanısında kullanımını araştıran bir çalışmada, bu yöntemin ekzema ve mantar enfeksiyonu gibi benin dermatozları tanımak için yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ancak benzer damar yapıları nedeniyle Bowen hastalığının ayırıcı tanısında kullanılmayacağı belirtilmiştir⁽⁵⁰⁾. Konfokal mikroskopinin tanı amaçlı kullanımını destekleyen bir çalışma da mevcuttur⁽⁵¹⁾.

Meme dışı Paget hastalığı, eşlik edebilecek adneksiyal veya iç organ kanserleri nedeniyle, bulunduğu lokalizasyona göre detaylı bir araştırma gerektirir. Vulvar yerleşimli hastalıkta pelvik ve meme muayenesi yanında PAP test ve kolposkopi yapılmalıdır. Perianal hastalıkta rektal muayene ve sigmoidoskopi gereklidir. Penoskrotal tutulum varsa ürogenital sistem taraması ve sistoskopi yapılmalıdır, %90 altta yatan malignite saptanır⁽⁴⁴⁾. Olguların %17'sinde lokal metastaz ortaya çıkar, lenf nodu muayenesi yapılmalıdır⁽⁵²⁾. Aksiller bölgede apokrin karsinom tespit edildiğinde, primer MDPH olasılığına ek olarak, ektopik meme kanseri veya primer meme kanseri metastazı olasılığı ekarte edilmelidir⁽⁵³⁾. Dermal invazyon gösteren hastalarda uzak metastazları saptamada pozitron emisyon tomografisi güvenilir bir araştırma yöntemidir⁽⁵⁴⁾.

Androjen sentezinde görev alan, 5 α -redüktaz tip 1, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 5 gibi enzimlerin invaziv MDPH'de, noninvaziv MDPH'ye göre daha yüksek düzeyde bulunduğu saptanmıştır. Buna göre, invaziv MDPH'nin tanısında belirteç olarak kullanılması önerilmiştir⁽⁵⁵⁾.

Tedavi

Tedavi planı yapabilmek için öncesinde eşlik eden internal malignite varlığı dikkatle araştırılmalıdır. Geniş cerrahi eksizyon veya sınır kontrollü Mohs cerrahisi en iyi tedavi yöntemleridir. Hastalığın genellikle klinikte gözlemlenebilen sınırların dışına taşması nedeniyle lezyonun, 1-3 cm payla çıkartılması önerilmemektedir⁽⁴⁵⁾. Yaygın kabul edilen görüş olmasına rağmen, kozmetik veya anatomik nedenlerden dolayı geniş cerrahi eksizyon yapılamayacağı durumlarda, 1 cm sınır ile minimal tümör eksizyonu ve adjuvan radyoterapi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir⁽⁵⁶⁾. Bu durumda bir başka endikasyon da Mohs cerrahisidir. Fotodinamik tedavi denemiştir ancak sadece palyatif katkı sağlamıştır⁽⁵⁷⁾. Ufak lezyonlarda, imikimod krem %5, 5-fluorourasil krem %5 kullanılabilir. İnvaziv MDPH'da cerrahi eksizyondan sonra radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir. Ayrıca cerrahi uygulanamayan geniş lezyonlarda da RT önemli bir seçenektir⁽⁴⁴⁾. CO₂ ve Nd:YAG lazerler de anatomi ve fonksiyonu maksimum koruyarak konservatif bir te-

davi seçeneği sunar. Tedavide farklı terapötik yaklaşımların kombine kullanımı da denenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir⁽⁵⁸⁾. Paklitaksel and trastuzumab kombinasyonu gibi yeni yaklaşımlar c-erb B2 pozitif MDPH'de kullanılmaktadır⁽⁵⁹⁾. Dose-taksel ile tedavi edilen 18 metastatik MDPH olgusunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastalık kontrol oranı %83, 1 yıllık sağkalım %75 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak invaziv ve metastatik MDPH tedavisinde dose-takselin ilk basamakta kullanımı önerilmiştir⁽⁶⁰⁾.

Prognosa yönelik olarak yapılan çalışmalar, geç tanı ve tedavi, 1 mm'den fazla tümör invazyonu, patolojide belirgin inflamasyon, lenfovasküler ve perinöral invazyon yanında lenf nodu metastazının, sağkalımı anlamlı derecede kısalttığını göstermektedir⁽⁶⁰⁾.

Primer MDPH'de prognoz genelde daha iyidir, ancak olguların %30-40'ında nüks görülmektedir. Bu hastalar hangi yöntemle tedavi edilirse edilsin nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle uzun süre yakından takip edilmesi zorunludur.

Merkel hücreli karsinoma

Giriş

Merkel hücreli karsinom (MHK), sıklıkla ileri yaşlarda, baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkan, nadir görülen, agresif seyirli, bir nöroendokrin kanserdir. Derinin primer küçük hücreli karsinomu, APUDoma'sı, anaplastik kanseri, nöroendokrin kanseri veya trabeküler hücreli karsinom olarak da adlandırılır. İlk kez Toker tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır⁽⁶¹⁾.

Epidemiyoloji

Hastalık oldukça nadir görülmekle birlikte son yirmi yılda görülme sıklığı tüm dünyada artmıştır. Çalışmalar insidansın 0.2-0.45/100,000 arasında değiştiğini göstermektedir^(62, 63). Sıklıkla beyaz ırkta, erkeklerde ve ileri yaş grubunda görülmektedir. ABD'de yapılan geniş bir veritabanına dayandırılan çalışmaya göre hastaların %94.9'u beyaz, % 61.4'ü erkek ve ortalama başlangıç yaşı 74.9'dur. Olguların %30'u hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir⁽⁶⁴⁾.

Etyoloji

Derinin dermoepidermal bileşke bölgesinden başlangıçlı hastalığın, köken aldığı hücre tipi kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili görüşlerden ilki hastalığın, derinin mekanoreseptörleri olarak görev yapan Merkel hücrelerinden kaynaklandığı yönündedir. İkinci görüş ise kaynak hücrenin, malin transformasyon sıra-

sında nöroendokrin özellikler kazanan, immatür totipotansiyel kök hücreler olduğudur.

Hastalığın büyük bir çoğunlukla beyaz ırkta ve kronik güneş gören alanlarda ortaya çıkması, ayrıca en yüksek insidansın Avustralya'da görülmesi etyopatogenezi de ultraviyole radyasyonunun sorumlu olduğunu düşündürmektedir⁽⁶⁵⁾.

İmmünsüpresyon, MHK gelişiminde önemli başka bir risk faktörüdür. Bu hasta grubunda MHK insidansı daha yüksektir ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Transplantasyon ve sonrasında kullanılan çeşitli immünsüpresif ilaçlar da sürece katkıda bulunmaktadır. Benzer şekilde psoriasis nedeniyle Psoralen ve UVA tedavisi uygulanan hastalarda da MHK riskinde artış saptanmıştır⁽⁶⁶⁾.

Hastada bir malinite bulunması MHK'un ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi ve malign melanomu olan hastalarda MHK riski belirgin olarak daha yüksektir. Primer olarak MHK tanısı alan hastaların tanıdan bir yıl sonra değerlendirilmesinde, tükrük bezi ve safra kesesi kanserleri ile non-Hodgkin lenfoma insidansının arttığı saptanmıştır⁽⁶³⁾.

Merkel hücreli polyomavirüs (MHPyV), MHK genomuna entegre olarak, hastalığın patogenezi ve ilerlemesinde önemli bir rol üstlendiği de son yıllarda sıkça tartışılmaktadır⁽⁶⁷⁾. Sağlıklı insanların deri florasında virüs %60-80 oranında bulunmaktadır; ancak olguların en azından bir kısmında MHPyV'nin onkojenik süreçte etkili olduğu düşünülmektedir⁽⁶⁷⁾. Ayrıca, virüs serolojisi prognostik bir faktör olarak da dikkate alınmaktadır.

Klinik Bulgular

Hastalık tipik olarak ağrısız, hızlı büyüyen, sert kıvamlı, ten rengi veya mavimsi kırmızı renkli, parlak, dermal bir nodül olarak kendisini gösterir. Epidermal infiltrasyon olmaması nedeniyle ülserasyon ve kabuklanma çok nadirdir. Tümör çoğunlukla 1-2 cm boyutlarındadır, ancak müdahale edilmezse büyümeye devam eder, sübkütan yağ, fasya ve kası infiltre eder. Vasküler ve lenfatik invazyon sıktır. Merkel hücreli karsinoma baş ve boyunda %50, alt ekstremitelerde %30, üst ekstremitelerde %15 ve gövdede %5 sıklıkta yerleşim göstermektedir⁽⁶³⁾.

Ayırıcı Tanı

Klinikte nodüler lezyonlarla ortaya çıkan bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom, epidermal veya trikilemmal kistler ile ayırıcı tanıya girer. Kubbemsi muntazam yüzey özellikleri B hücreli



lenfoma, adneksiyal tümörler ile karışmasına neden olur. Kırmızı morumsu rengi hemanjiom, piyojenik granulom ve amelanotik melanomla ayırıcı tanı gerektirir. Hastaların takibinde izlenen hızlı büyüme önemli bir ipucudur, öncelikle lenfoma, dev hücreli keratoakantom ve MHK düşündürmelidir.

Histopatolojik özellikleri metastatik küçük hücreli akciğer karsinomu, Ewing sarkomu, nöroblastoma, melanoma ve bazal hücreli kanser gibi diğer küçük hücreli karsinomlarla karışır.

Tanı

MHK olguları başlangıçta benin lezyon ötanısı ile takip edilebilir, gecikme olmadan tanı koyabilmek için klinik şüphe gereklidir. 50 yaşından sonra, beyaz tenli bireylerde, güneşe açık bölgelerde, asemptomatik, 3 ayda hızlı büyüme gösteren nodüler lezyonlarda, immünsüpresyonun da eşlik etmesi durumunda MHK akla gelmelidir. Kesin tanı insizyonel veya eksizyonel biyopsi, histopatolojik inceleme ve immünhistokimyasal boyamalarla konur⁽⁶⁵⁾.

Histopatolojik incelemede, tipik olarak epidermisi içeltip, subkutan dokuya uzanan agresif dermal bir kitle görülür. Bu tümoral kitle tipik olarak küçük, monomorf, yuvarlak, bazofilik hücre adacıklarından oluşur. Hücrelerin sitoplazması kıt, çekirdekleri geniş ve hiperkromatiktir. Tümörde hızlı büyümeye işaret eden çok sayıda mitoz izlenir.

İmmünhistokimyasal analizde Merkel hücreleri hem epitelyal hem de nöroendokrin hücre özellikleri gösterir. Sitokeratin 20 (CK20) ile nöroendokrin tümörlere özgü perinükleer noktavi boyanma görülür. Nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin ile boyanma kesin tanı koydurur. CLA negatifliği lenfomayı, S100

negatifliği melanomu ayırd eder. Sitokeratin 7 (CK 7) ise bronşial küçük hücreli karsinomlarda pozitifdir. MHPyV için monoklonal antikor boyaması yapılır⁽⁶⁷⁾.

Elektron mikroskopi, MHK tanısında doğrulama amaçlı kullanılmaktadır. Ultrastrüktürel olarak izlenebilen perinükleer intermediyer filaman demetleri ve elektron yoğun nörosekretuar granüller, şüpheli olgularda tanı koydurucudur.

İlk başvuruda hastaların yaklaşık olarak %60-75'inde lokal, %10-30'unda bölgesel lenf nodu tutulumu vardır. Bu nedenle, tanı konulduktan sonra tüm vücut deri ve lenf nodları klinik olarak değerlendirilmeli ve patolojik inceleme yapılmalıdır. Bölgesel lenf nodları ultrasonografik olarak incelenebilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), klinik olarak ele gelen lenfadenopatisi olmayan ve görüntüleme yöntemlerinde lenf nodunda büyüme saptanamayan vakalarda nodal yayılımı belirlemede hassas bir yöntem olduğu için önerilmektedir⁽⁶⁵⁾. Eğer SLNB ve haritalandırması yapılacaksa bu işlemin geniş lokal ekzisyon sırasında yapılması gerekmektedir; çünkü geniş lokal ekzisyon primer tümörün lenfatik drenajını bozmaktadır⁽⁶⁶⁾.

Ayrıca metastatik hastalığı araştırmak için göğüs, karın ve pelvis tomografileri ile tarama yapılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, metastazları belirlemede güvenilir bir yöntemdir⁽⁶⁸⁾. Taramalar için pozitron emisyon tomografisi de kullanılmaktadır ancak üstünlüğü henüz tanımlanmamıştır.

Tedavi ve Prognoz

Mortalitesi %30'un üstünde olan KHK'de tedavi hastalığın evresine göre planlanmalıdır. Evrelemede farklı sınıflandırmalar kullanılmaktadır⁽⁶⁹⁾. Basitçe, primer tümör çapı <2 cm ise evre 1, primer tümör çapı >2 cm ise evre 2, bölgesel lenf nodları tutulmuşsa evre 3, uzak metastaz varsa evre 4 olarak da gruplandırılabilir⁽⁶⁹⁾.

Nodal veya uzak metastaz olmaması durumunda primer tümör 1-2 cm payla fasyaya kadar çıkarılmalıdır. Böylece potansiyel mikroskopik satelit lezyonların da çıkartılması hedeflenmektedir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olan olgularda radikal lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. EORTC, tümör çapına bakmaksızın geniş lokal ekzisyon ve SLNB önermektedir⁽⁶⁵⁾. SLNB ve geniş lokal ekzisyonun beraber uygulandığı hastalarda, uygulanmayan hastalara göre nüks riski daha azdır.

Anatomik nedenlerle geniş lokal ekzisyon yapılamayan durumlarda Mohs' mikrocerrahi uygulanabilir. Hastalığın uzun süreli kontrolü için ilk tedavide tümörün tam çıkartılması önemlidir.

MHK'nin tüm evrelerinde radyoterapi (RT) postoperatif kullanılabilir. NCCN kılavuzu tümör çapı 1 cm'den küçük ve nodal tutulum yoksa RT'nin zorunlu olmadığını belirtmiştir. Cerrahinin mümkün olmadığı yada hastanın reddettiği durumlarda, daha yüksek dozlar kullanılarak RT tek başına kullanılabilir, ancak nüksler sıktır. SLNB'si pozitif olan, lokal nüks riski taşıyan kitleler için destekleyici radyoterapi verilmelidir. Nitekim, RT'nin lokal ve bölgesel nükslerin azalttığı bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾.

Mestastatik MHK'de ise monokemoterapi veya polikemoterapi ile remisyon şansı yüksektir ancak bu cevap kısa süreli olmaktadır⁽⁷¹⁾. Bu nedenle MHK evre 4 hastalarda palyatif amaçla kullanılmaktadır. Sık kullanılan kombiyasyon, doksorubisin, siklofosamid ve sispilindir. Son zamanlarda somatostatin analogları ve immunterapi alternatif olarak kullanılmaktadır.

Prognoz

MHK, sık görülen lokal nüksler yanında bölgesel lenf nodu ve uzak metastazları ile ölümcül bir hastalıktır. Hastaların %44'ünde lokal nüks görülür ve genellikle primer tedaviden sonra ilk 5 ayda ortaya çıkar. Tanı konulduğunda hastaların %15'inde lenf nodu tutulumu, %1-4'ünde uzak metastaz olabileceği bildirilmektedir⁽⁷¹⁾. Küçük tümörler için bile nodal tutulum riski yüksek olabilir. İlk başvuru anında uzak metastaz az görülse de, hastaların %30-50'sinde tanıdan sonra 8 ayda ortaya çıkar. Uzak metastazlar en sık deri, karaciğer, kemik, akciğer, beyin ve uzak lenf nodlarıdır⁽⁷¹⁾. Uzak metastaz tespit edildikten sonra hastaların %75-100'ünde 5 ay içinde ölüme sonuçlanır. MHK'de en önemli sağkalm belirteçlerinden biri lenf nodu negatifliğidir⁽⁶⁴⁾. Bazı hastalar belirlenebilen primer bir tümör olmadan bölgesel lenf nodu veya uzak metastaz ile başvurabilirler. Bu hastalarda, primer tümör kendiliğinden gerilemiş olabilir veya MHK lenf nodundan gelişmiş olabilir⁽⁷²⁾.

Tümör büyüklüğü, MHK evrelemede kullanılan bir faktör olup, 2 cm üzerindeki tümör boyutu, erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olmak, bacaklarda yerleşim ve özellikle ekstremitelerde rezeksiyon sınırlarında tümör varlığı ve immunsupresyon durumları ile birlikte negatif prognostik faktörler olarak bildirilmektedir⁽²⁸⁾.

MCPyV DNA'sı pozitif MHK'si olan hastalarda tümörler genellikle ekstremitelerde yerleşir ve daha az sıklıkla metastaz yapar⁽³⁶⁾. Anti-VP1 antikorları MHPyV'ye karşı sentezlenir ve MHK hastalarının yaklaşık olarak %90'ında ve genel toplumun %60'ında mevcuttur. Antikor titresinin yüksek olması daha iyi bir prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir^(37, 38).

KAYNAKLAR

1. Stacchiotti S, Pedeutour F, Negri T, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib. *Int J Cancer* 2011; 129:1761.
2. Kamino H, Meehan SA, Pui J. Fibrous and fibrohistiocytic proliferations of the skin and tendons. *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 2nd Edition, Spain, Mosby Elsevier, 2008; 1825-27.
3. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:968-73.
4. Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1991;127:523-9.
5. Tanaka A, Hatoko M, Tada H, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans arising from a burn scar of the axilla. *Ann Plast Surg*. 2004;52:423-5
6. Green JJ, Heyman WR. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in a smallpox vaccination scar. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5 Suppl):S54-5.
7. Grayson W, Calonje E, McKee PH. Connective tissue tumors. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR, editors. *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3rd ed. China: Elsevier Mosby; 2005. p. 1729-35.
8. Salgado R, Llombart B, Pujol R, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50:510-7.
9. Parlette LE, Smith CK, Germain LM, et al.: Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 41:778-783.
10. Cai H, Wang Y, Wu J, Shi Y. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. *J Surg Oncol*. 2012;105:142-8.
11. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer*. 2004; 101:28-38.
12. Szollosi Z, Scholtz B, Egervari K, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: real time polymerase chain reaction detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in sarcomatous areas. *J Clin Pathol*. 2007;60:190-4.
13. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. 1989;64:2154-61.
14. Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, Uezato H, Takahashi K. A Novel Chromosomal Translocation Associated With COL1A2- PDGFB Gene Fusion in Dermatofibrosarcoma Protuberans: PDGF Expression as a New Diagnostic Tool. *JAMA Dermatol*. 2015 Sep 2 (Ebasık).
15. Riggs K, McGuigan KL, Morrison WB, Samie FH, Humphreys T. Role of magnetic resonance imaging in perioperative assessment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg*. 2009; 35:2036-41.
16. Heuvel ST, Suurmeijer A, Pras E, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36:89-94.
17. Farma J.M., Ammori J.B., Zager J.S., et al.: Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect?. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:2112-8.
18. Meguerditchian AN, Wang J, Lema B. Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33:300-3.
19. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Stratigos A, Middleton M, Basholt L, Testori A, Garbe C. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *European consensus-based interdisciplinary guideline*. *Eur J Cancer*. 2015; 16 (Ebasık).
20. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*. 2005; 28:537-9
21. Chen CY, Sun LM, Andeson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006;107:1448-58.

22. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212-36.
23. Marshall JK, Griffith KA, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer.* 2003;:2142-9.
24. Kollmorgen DR, Varanasi JS, et al. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg.* 1998;187:171-7.
25. Guarnier J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11:313-8.
26. Marucci G, Betts CM, Golouh R, Peterse JL, Foschini MP, Eusebi V. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch.* 2002; 441:117-23
27. O'Sullivan S.T., McGreal G.T., Lyons A, et al.: Paget's disease of the breast in a man without underlying breast carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 47:851-852 1994
28. Van der Putte S.C., Toonstra J, Hennipman A: Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Toker cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol.* 1995; 17:487-493
29. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma: report of a case. *J Cutan Pathol.* 1986; 13:59-66
30. Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, et al.: Pigmented Paget's disease of the male breast: report of a case. *Dermatology.* 2001; 202:134-137
31. Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral paget disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:90-2
32. Gunhan-Bilgen I, Oktay A (2006) Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol* 2006; 60:256-63.
33. Jamali FR, Ricci A Jr., Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am.* 1996 ;76:365-81.
34. Lee EA, Kim HS, Kim HO, Park YM. Pigmented mammary paget disease with reticulated features: a rare variant of mammary paget disease. *Ann Dermatol.* 2011; 23:73-5
35. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141:1-12.
36. Gupta RK, Simpson J, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology.* 1996;28:248-50.
37. Guitera P, Scolyer RA, Gill M, Akita H, Arima M, Yokoyama Y, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosis of mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e24-9.
38. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, et al. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1993 ;189:89-94.
39. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg.* 2008;206:316-21
40. Lee HW, Kim TE, Cho SY, Kim SW, Kil WH, Lee JE, et al. Invasive Paget disease of the breast: 20 years of experience at a single institution. *Hum Pathol.* 2014; 45: 2480-7
41. Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, Golshan M. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* 2012; 204:18-22.
42. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS III, Brogi E, Fey JV, Borgen PI, Gemignani ML. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023.
43. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Beyers D, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000; 77:183.
44. Henquet CJM. Anogenital malignancies and premalignancies. *JEADV* 2011; 25:885-895.
45. Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 362-373
46. Regauer S. Extramammary Paget's disease--a proliferation of adnexal origin? *Histopathology* 2006; 48:723.
47. Chen YH, Wong TW, Lee JY. Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Toker's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol* 2001; 28:105

48. Roy J, Mirnezami A, Gatt M, Sasapu K, Scott N, Sagar P. A rare case of Paget's disease in a retrorectal dermoid cyst. *Colorectal Dis.* 2010;12:946-7.
49. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; 112:273.
50. Mun JH, Park SM, Kim GW, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Clinical and dermoscopic characteristics of extramammary Paget's disease: a study of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2015;19 (Ebaskı)
51. Güitera P, Scolyer RA, Gill M, Akita H, Arima M, Yokoyama Y, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosis of mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e24–e29.
52. Park S, Grossfeld GD, Mcaninch JW et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *J Urol* 2001; 166: 2112–2117.
53. Hye Ra, Jung, Sun Young Kwon et al. Apocrine Carcinoma of the Axilla Associated with Extramammary Paget's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *J Pathol Transl Med.* 2015;49:535-537.
54. Cho SB, Yun M, Lee MG, Chung KY. Variable patterns of positron emission tomography in the assessment of patients with extramammary Paget's disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:353-5
55. Azmahani A, Nakamura Y, Ozawa Y, et al. Androgen receptor, androgen-producing enzymes and their transcription factors in extramammary Paget disease. *Hum Pathol.* 2015;46:1662-9.
56. Jeon MS, Jung GY, Lee JH, et al. Extramammary Paget disease of the vulva: minimal excision with adjuvant radiation treatment for optimal aesthetic results. *Tumori.* 2015 Aug 3;0(0):0.
57. Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extramammary Paget's disease: a state of the science review. *BMC Dermatol.* 2011;11:13–13.
58. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002;33:549–554
59. Takahagi S, Noda H, Kamegashira A, et al. Metastatic extramammary Paget's disease treated with paclitaxel and trastuzumab combination chemotherapy. *J Dermatol.* 2009; 36:457-61
60. Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, et al. Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease. *J Dermatol.* 2015;25. (Ebaskı)
61. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107-10.
62. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 89:1-4
63. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer.* 2010; 34:14-37.
64. Fitzgerald TL, Denis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg.* 2015; 81:802-6.
65. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 6. (Ebaskı)
66. Clarke CA, Robbins HA, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;8:107
67. Faust H, Andersson K, Ekström J, Hortlund M, Robsahm TE, Dillner J. Prospective study of Merkel cell polyomavirus and risk of Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2014;134:844-8.
68. Enzenhofer E, Ubl P, Czerny C, Erovic BM. Imaging in patients with merkel cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2013; 2013:973123.
69. Brummer GC, Bowen AR, Bowen GM. Merkel Cell Carcinoma: Current Issues Regarding Diagnosis, Management, and Emerging Treatment Strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Nov 23. (Ebaskı)
70. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141:137-41.
71. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23:2300 .
72. Carter JJ, Paulson KG, Wipf GC et al. Association of Merkel cell polyomavirus-specific antibodies with Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1510.



MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNDE CERRAHİ DIŞI TEDAVİLER

Dr. Arzu Karataş Toğral, Dr. Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Melanoma dışı deri kanserleri (MDDK) insanlarda en sık görölen kanserlerdir. Bu kanserlerin geleneksel tedavisi günümüzde de hala en etkili tedavi yöntemi olan cerrahi eksizyondur. Bununla birlikte MDDK tedavisinde cerrahi dışı seçenekler de bulunmaktadır; bu yöntemler cerrahi için uygun olmayan veya cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda, bu tedavi yöntemini istemeyen kişilerde veya daha iyi bir kozmetik sonuç elde edebilmek için seçilebilir. Bu derlemede, MDDK tedavisinde cerrahiye alternatif olarak kullanılabilir cerrahi dışı tedavi seçenekleri gözden geçirilmektedir.

Summary:

Nonmelanoma skin cancers (NMSC), namely basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma are the most common type of cancers in humans. Traditionally, NMSC are treated with surgical excision which is currently the most effective treatment option. However, non-surgical treatment options are also available which can be used in patients who are not good candidates for surgery, refuse surgery or in whom better cosmetic results are aimed. In this article, we overview the non-surgical options which could be alternative to surgical treatment in NMSC.

Giriş

Melanoma dışı deri kanserleri (MDDK) insanlarda en sık görölen kanserdir⁽¹⁾. Tedavide amaç, tümörün tam olarak tedavi edilmesi ve hastada normal iőlev ve fiziksel görünümün olabildiğince korunmasıdır. Melanoma dışı deri kanserlerinde ana yaklaşım cerrahi eksizyondur (Mohs mikroskopik cerrahisi veya standart eksizyon). Bununla birlikte, MDDK tedavisinde cerrahi eksizyona alternatif olarak kullanılabilir girişimsel ve girişimsel olmayan tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. En yüksek iyileşme oranları cerrahi eksizyon ile elde edilse de; yaşlı, cerrahi uygulanamayan veya cerrahi eksizyonu istemeyen hastalarda, kozmetik olarak önemli bölgede tümörü olan genç hastalarda bu tedavi yöntemleri tercih edilebilir.

Bu derlemede MDDK'ların büyük çoğunluğunu oluşturan bazal hücreli karsinoma (BHK) ve skuamöz hücreli karsinoma (SHK) ile in situ SHK [Bowen hastalığı (BH) ve Queyrat eritroplazisi (QE)] tedavisinde uygulanabilir cerrahi dışı tedavi alternatifleri özetlenecektir.

Hastaya yaklaşım

Tedavinin belirlenmesi için tümörün yerleşim yeri, alt tipi, çapı ve derinliği hekimin seçeceği tedavi yöntemi üzerinde etkili olacaktır. Bu nedenle; tedavi yöntemine karar vermeden önce ayrıntılı öykü alınmalı, dikkatli bir fizik muayene sonrasında histopatolojik inceleme ve gerekli hastalarda radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Yüksek rekürrens ve invazyon riski olan hastalarda Mohs cerrahisi tercih edilmelidir. Ancak ülkemizde bu yöntemin az sayıda merkezde uygulanabildiği göz

önünde bulunduğunda, bu yöntemin uygulanamadığı Mohs cerrahisi indikasyonlarında standart cerrahi eksizyon ve postoperatif histopatolojik inceleme yapılabilir.

İnvazyon ve rekürrens riskini belirleyen faktörler

Yerleşim yeri: Maske alanı olarak da tanımlanan perioriküler bölge, gözkapakları, kaşlar, burun, perioral bölge, dudaklar, çene, mandibula, kulaklar, preauriküler ve postauriküler bölgeler, temporal alanlar ile el dorsumları, ayaklar, el ve ayak parmakları, genital bölge ve mukoz membranlarda yerleşen tümörlerin rekürrens ve metastaz riski çok yüksektir. Yanaklar, alın, skalp ve boyun ve pretibial bölgede yerleşen tümörler orta riskli; gövde ve ekstremitelerde (pretibial bölge, el-ayaklar, ayak bileği, tırnak ünitesi hariç) yerleşenler ise düşük riskli olarak kabul edilir⁽²⁻⁴⁾.

Tümör çapı: Yüksek riskli bölgelerde yerleşen çapı 6 mm ve üzerinde, orta riskli alanlardaki çapı 10 mm ve üzerinde ve düşük riskli bölgelerde yerleşen çapı 20 mm ve üzerinde olan BHK ve SHK'ların rekürrens ve metastaz riski yüksektir^(2, 3). Tümör çevresindeki eritem, SHK'nın çapına dahil edilmelidir⁽⁴⁾.

Derinlik: Tümör derinliği 2 mm ve üzerinde ise veya Clark düzeyi IV ve üzerinde saptanırsa rekürrens ve metastaz riski artar⁽²⁾.

Tümör sınırı: Tümörün belirgin sınırının olmaması yetersiz eksizyona neden olabileceği için bu tümörler yüksek riskli kabul edilir^(2, 3).

Hızlı Büyüme: Hızlı büyüyen SHK'larda metastaz olasılığı daha yüksektir⁽²⁾.

Histolojik alt tip ve diferansiyasyon: Histopatolojik olarak tümörün herhangi bir yerinde morfeaform / sklerozan, bazoskuamöz (metatipik), karışık infiltratif veya mikrodüler özellik gösteren BHK'lar ile adenoid (akantolitik), adenoskuamöz ve dezoplastik tip SHK'lar kötü prognozlidir^(2, 3).

Perinöral tutulum ve nörolojik bulgular: Küçük çaplı periferik sinir invazyonu kutanöz SHK'nın prognozunu değiştirmezken, büyük sinirlerin tutulumu veya hastada klinik olarak nörolojik bulgu saptanması kötü prognozla ilişkilidir⁽²⁾. Perinöral tutulum BHK'larda rekürrens riskini artırır⁽³⁾.

Rekürren, vasküler tutulum saptanan, skar veya kronik inflamatuvar bir deri hastalığı üzerinde veya önceden radyoterapi uygulanmış bölgede ortaya çıkan tümörler ile immünsüprese hastada gelişen BHK ve SHK'lar yüksek rekürrens ve/veya metastaz riski taşıır⁽²⁻⁴⁾.

Tedavi seçimine tüm risk faktörleri beraber değerlendirilerek hasta ile birlikte karar verilmelidir. Tedavi maliyeti de göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Geleneksel Cerrahi Dışı Tedaviler

a. Küretaj ve elektrodesikasyon

Küretaj ve elektrodesikasyonun birlikte uygulanması önerilmektedir. Tedavi öncesinde tümörün sınırları belirlenip, lezyona ve çevresine lokal anes Tedavi sonlandıktan 22 ay sonra tezi uygulanır. Tümör önce tamamen kürete edilir, daha sonra tümörlü bölgeye tüm alanda gri bir debris oluşana kadar elektrotun ucu temas ettirilip ve elektrodesikasyon alanı tekrar kürete edilir. Bu işlem 2-3 kez tekrar edilir⁽⁵⁾. Ucuz ve hızlı bir tedavi yöntemidir. Yara bakımı gerektirmesi, cerrahi eksizyona göre tedavi alanının daha yavaş iyileşmesi ve tedavi sonrasında histolojik kontrolün yapılamaması dezavantajlarıdır.

İndikasyonlar: Küçük in situ SHK ve düşük riskli (özellikle gövdede yerleşen çapı 20 mm'den küçük yüzeysel ve nodüler tiplerde tümör agresif histolojik özellik taşııyorsa) primer BHK'da uygulanabilir. İnvaziv SHK tedavisinde önerilmez; keratoakantomadaki yeri tartışmalıdır^(1, 6). Özellikle dermisin kalın olduğu gövde ve ekstremitelerde yerleşen tümörlerde bu tedavi seçilebilir⁽¹⁾. Yüzde çapı 10 mm'den küçük BHK'da uygulanması daha doğru olur⁽¹⁾. Düşük riskli, çapı 10 mm'den küçük, gövde, kol ve bacaklarda yerleşen SHK'da da seçilebileceğini öneren görüşler bulunmaktadır⁽²⁾. Tedavinin başarı oranı uygulayan hekimin deneyimine göre değişir, BHK'da %97-98'e varan başarı oranları bildirilmiştir. Çevredeki 1-2 mm sağlam deri de işleme dahil edilmeli, terminal kıl içeren alanlarda tümörün folliküler yapı boyunca yayılabilme olasılığı nedeniyle uygulanmalıdır⁽³⁾. İşlem sırasında subkutan dokuya ulaşılması durumunda veya önceden yapılan küretaj işleminde elde edilen tümör örneğinin histopatolojik özelliklerinin yüksek riskli bir BHK/SHK alt tipi ile uyumlu olması durumunda cerrahi eksizyona geçilmesi önerilir^(2, 3).

Yan etkiler: Hipopigmentasyon, hipertrofik skar ve keloid, deprese atrofik skar ve doku kontraktürüne neden olabilir⁽⁶⁾.

b. Kriyoterapi

Kriyoterapi, hücre içi sıvının donmasına ve bu donma etkisiyle vasküler tromboz oluşturarak istemik nekroza yol açarak etki gösterir⁽¹⁾. Cerrahi eksizyonun kontreindike olması veya hasta tarafından istenmemesi durumunda uygulanabilecek hızlı, ucuz ve etkin bir tedavi yöntemidir.

İndikasyonlar: BH ile 20 mm'den küçük çaplı, düşük riskli yüzeysel veya nodüler primer BHK'da kullanılabilir⁽⁷⁻⁹⁾. 10 mm'den küçük çaplı primer SHK'da da cerrahi eksizyon yapılamazsa seçilebilir^(2, 8, 9). Medial kantus, nazolabial ve retroauriküler bölgelerde ve kıllı deride kullanımı önerilmez^(8, 9). Perioral bölge, vermillion, kaşlar, ala nazi ve dış kulak yolunda yerleşen tümörlerde skar gelişimi olasılığı nedeniyle dikkatle uygulanmalıdır. Keskin sınırlı olmayan, derine invazyon gösteren veya kötü histolojik alt tipli tümörlerde kullanımı önerilmez⁽¹⁾. Cerrahi tedavi uygulanabilecek durumlarda mümkünse seçilmemelidir⁽¹⁰⁾.

Büyük tümörlerde kriyoterapi öncesi küretaj yapılması ve kriyoterapinin en az 2 siklus (40-60 sn) uygulanması önerilir^(1, 7). Soğuk ürtikeri, kriyoglobulinemi ve kriyofibrinojenemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır; hastalar tedavi öncesi bu açıdan sorgulanmalıdır.

Yan etkiler: İşlemin uygulandığı bölgeye göre bül oluşumu, alopesi, ağrı, ödem, onikodistrofi, dispigmentasyon, keloid, hipertrofik skar, nöropati (agresif uygulamalarda) ve sekonder enfeksiyon gelişimi bildirilmiştir⁽¹⁾. Rekürrens görülebilmesi, yara iyileşmesinin uzun sürebilmesi, skar gelişebilmesi ve histolojik kontrolün yapılamaması önemli dezavantajlarıdır.

c. Radyoterapi

Cerrahi eksizyona yakın bir etki sağlansa da tedavide mümkünse ilk seçenek olmamalıdır. İndikasyonlar: Cerrahi eksizyonun kontrendike olduğu veya hasta tarafından istenmediği primer SHK'da, rekürren veya ileri evre SHK'da cerrahi sonrası adjuvan olarak veya cerrahi öncesi tümörü küçültmek amacıyla, cerrahi eksizyon sonrası rezidüel SHK'da yeniden cerrahi işlem uygulanamaması durumunda, metastatik SHK'da, 60 yaş üzeri hastalardaki küçük primer SHK'da (eller, ayaklar ve genital organ dışı yerleşimde) ve perinöral tutulum ve kemik invazyonunda adjuvan olarak seçilebilir^(4, 11). Küçük veya cerrahi eksizyon ile kozmetik sonucun kötü olacağı büyük BHK'da ve postoperatif histopatolojik incelemede cerrahi sınırdaki tümör hücresi varlığı saptanan, ancak ikinci bir eksizyonun yapılamayacağı BHK'da da radyoterapi uygulanabilir^(12, 13).

Bazal hücreli nevüs sendromu ve kseroderma pigmentozum gibi DNA onarım mekanizmalarında bozukluk olan hastalarda radyasyona bağlı tümörler ortaya çıkabileceği için önerilmez⁽¹⁴⁾. Genç hastalarda, el, ayak ve genital bölgede yerleşen tümörlerde uygulanmalıdır⁽¹²⁻¹⁴⁾. Tedavi sonrası histolojik inceleme yapılamaması önemli bir kısıtlılıktır.

Yan etkiler: Uygulanan maksimum doza ve yerleşim yerine bağlı olarak sıklığı değişir⁽¹⁴⁾. Deskuamasyon, alopesi, dispigmentasyon, atrofi, telenjektazi, fibrozis, ektropion, mukozit, parotit, radyodermatit, yumuşak doku nekrozu, osteoradyonekroz, işitme ve görme kaybı, fistül oluşumu ve lenfödem gözlenebilir. Sekonder deri kanseri en önemli komplikasyonudur⁽¹⁴⁾.

d. Fotodinamik tedavi

Bir fotoduyarlandırıcı ajan (5-aminolevulinik asit veya metil aminolevulinik asit) topikal, oral veya intravenöz yolla hastaya uygulandıktan sonra hedef hücreler tarafından bu ajanın hücre içine alınması beklenir; daha sonraki aşamada hedef dokuya uygulanan belirli bir dalga boyundaki ışık ile fotoduyarlandırıcı ajan aktive edilir ve displastik hücrelerin destrüksiyonuna yol açan reaktif oksijen radikalleri oluşur⁽¹⁵⁾ ve inflamatuvar bir yanıt başlar⁽¹⁾.

İndikasyonlar: Baş boyun bölgesinde yerleşen hiperkeratotik olmayan AK için FDA onaylıdır⁽¹⁾, bununla birlikte yüzeysel BHK⁽¹⁶⁾, nodüler BHK⁽¹⁷⁾ BH⁽¹⁸⁾, QE⁽¹⁹⁾ tedavisinde de kullanılır. İnvaziv SHK tedavisinde önerilmez⁽¹⁰⁾. Hiperkeratotik lezyonlarda fiziksel debridman sonrası uygulanır^(1, 17), seans sayısı tedavi edilecek lezyona göre değişir. Tedavi sonrası 5 yıllık izlemede BHK için tam tedavi yanıtı %76 iken cerrahi eksizyon için bu oran %96 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Organ transplant hastalarında AK'lara 4-8 haftada bir kez uygulanan sıklık tedavi ile SHK gelişiminde azalma gözlenmiştir⁽²¹⁾. Genellikle skar bırakmaması nedeniyle kozmetik sonuç cerrahiye göre daha iyidir⁽¹⁾. Tek seansta "alan tedavisi" yapılabilmesi önemli bir avantajdır. Tedavi için hastanede geçirilen sürenin birkaç saati bulması, Türkiye'de pek çok hastanede uygulanamaması, iyileşme oranının cerrahiye göre daha az olması ve histolojik kontrolün yapılamaması bu tedavinin dezavantajlarıdır.

Yan etkiler: Ağrı, eritem, ödem, bül, kanama, krut oluşumu ve tedavi sonrası 24-48 saat süren fotoduyarlanma görülebilir⁽¹⁾.

e. Lazer Tedavisi

Koagülatif nekroz, ablasyon ve hipertermi oluşturarak tümör destrüksiyonuna neden olur⁽²²⁾.

İndikasyonlar: CO2 lazer yüzeysel BHK ve BH'da⁽²³⁾, Nd:YAG lazer yüz yerleşimli BHK ve SHK tedavisinde⁽²⁴⁾ başarılı bulunmuş olsa da lazer tedavisinin MDDK'ndeki etkinliğini değerlendirmek için kanıt azdır.

Dezavantajlar: Eritem ve dispigmentasyon ve keloid gelişimi⁽²³⁾.

2. Medikal tedaviler

a. 5-Florourasil (5-FU)

Bir timin analogu olan 5-FU DNA sentezinde ve hücre proliferasyonunda azalmaya ve hücre ölümünün tetiklenmesine yol açar⁽²⁵⁾.

İndikasyonlar: Aktinik keratoz⁽²⁾, yüzeysel BHK'da ve BH tedavisinde kullanılır⁽²²⁾. Yüzeysel BHK tedavisinde eksizyonun pratik olmayacağı kadar çok sayıda tümör varlığında veya tümör eksizyonun zor olacağı bir alanda yerleşmişse tercih edilir⁽²⁵⁾. Dermise penetrasyonu olmadığı için yüksek riskli BHK ve invaziv SHK tedavisinde önerilmez⁽²⁶⁾.

Kullanım şekli: 5-FU krem günde 2 kez kullanılır; tedavi süresi tedavi edilecek lezyona göre seçilir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli küçük yüzeysel BHK'lara günde 2 kez, 8-12 hafta uygulandığı bir çalışmada histolojik kür oranı %90 olarak bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Etkinliği deriye penetrasyon oranı ile ilişkilidir; bu nedenle kalın ve hipertrofik lezyonlarda 5-FU ile tedavi öncesi keratolitik tedavi veya küretaj uygulanması uygun olur⁽²⁸⁾. Ucuz bir tedavi yöntemidir. 5-FU'nun intralezyonel uygulamaları MDDK tedavisinde umutverici bir tedavi olmakla birlikte gerekli seans sayısı, uygun indikasyonların netleşmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır⁽²⁹⁾. Histolojik kontrolün yapılamaması dezavantajdır.

Yan etkiler: Ultraviyole maruziyeti ile artan eritem, kaşıntı, yanma, erozyon, bül ve doku nekrozu izlenebilir⁽²⁵⁾. Etkinlik için şart olan bu yan etkiler hasta uyumunu kısıtlar. Yan etkiler hafifse ilaç uygulama sıklığı azaltılır, topikal kortikosteroidler kullanılabilir, yan etkiler şiddetliyse tedaviye son verilebilir. Hipopigmentasyon gelişebilir. Göze yakın tümörlerde tedavinin bırakılmasıyla gerileyen göz iritasyonu, konjunktivit, keratit ve ektropion bildirilmiştir⁽³⁰⁾. Teratojenik olması nedeniyle gebelerde kullanılmaz⁽²⁵⁾.

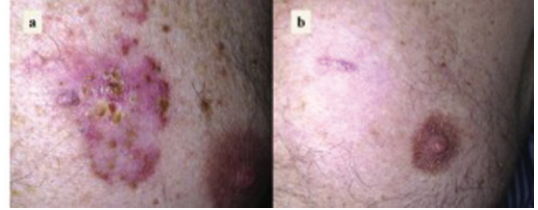
b. İmikumod

İmikumod sentetik bir immün yanıt düzenleyicidir; doğal ve kazanılmış immün yanıt yollarını aktive ederek, anti-angiogenik aktivite göstererek ve apoptozisi uyatarak anti-tümoral etki gösterir^(31,32).

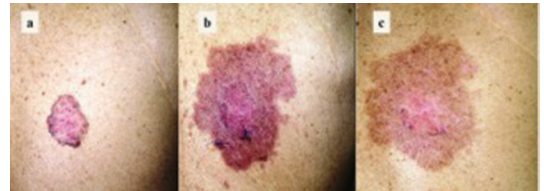
İndikasyonlar: United States Food and Drug Administration (FDA) ruhsat onayı yüzeysel BHK içindir. Ruhsat dışı olarak AK, nodüler BHK (tartışmalı olmakla birlikte), BH ve QE (kanıt düzeyi düşük) tedavisinde de kullanılabilir^(2,33-35). Cerrahi eksizyon yapılamayan geniş yüzeysel BHK ve çok sayıda yüzeysel BHK tedavisinde iyi bir seçenektir⁽³⁶⁾. Ancak mümkünse cerrahi eksizyon yapılabilecek nodüler BHK'da ve morfeaform BHK'da kullanılmamalıdır⁽³⁾.

Kullanım şekli: Çapı 2 cm'den küçük yüzeysel BHK tedavisinde, günde iki kez %5 imikumod kremin 12 hafta

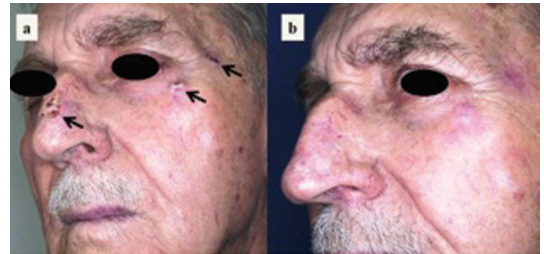
boyunca kullanımı ile sağlanan histolojik kür oranı %100 olarak bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Etki ve yan etki oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada, %5 imikumod kremin haftada 5 kez 6 hafta boyunca kullanılmasının yüzeysel BHK tedavisinde yeterli ve etkili olduğu saptanmıştır⁽³⁴⁾. Geniş yüzeysel BHK'da klinik ve histolojik iyileşme oranı %83 olarak bulunmuş, bu tedavinin geniş yüzeysel BHK'larda da etkin ve güvenli olduğu vurgulanmıştır⁽³⁶⁾. Nodüler BHK tedavisinde haftanın her günü, günde bir kez, 6 ve 12 hafta kullanımla tedavi başarı oranları sırasıyla %71 ve %76 olarak bildirilmiş⁽³³⁾, BH'da ise günde 1 kez 16 hafta kullanım ile %87,5⁽³⁵⁾ olarak bulunmuştur. İmikumod kliniğimizde de cerrahi için uygun olmayan veya cerrahi istemeyen hastalarda ve çok sayıda yüzeysel ve nodüler BHK'larda başarıyla kullanılmaktadır (Resim 1-3).



Resim 1: a, Sternumda yüzeysel bazal hücreli karsinoma, %5 imikumod krem haftada 5 kez, 16 hafta süreyle kullanıldı, klinik ve histopatolojik kür sağlandı. b, Tedavi sonlandıktan 22 ay sonra rekürrens saptanmadı.



Resim 2: a, Sırtta yüzeysel bazal hücreli karsinoma, %5 imikumod krem haftada 5 kez, 16 hafta süreyle uygulandı. b, Tedavinin sonunda klinik ve histopatolojik kür sağlandı. Tedavinin yan etkisi olarak lezyon sınırlarının dışına uzanan hiperpigmentasyon izlendi. c, Tedavi sonlandıktan 4 ay sonra rekürrens saptanmadı.



Resim 3: a, Burun dorsumu, alt göz kapağı ve temporal alanda 3 adet nodüler bazal hücreli karsinoma, %5 imikumod krem haftada 5 kez, 16 hafta süresince uygulandı. b, Tedavinin sonunda klinik ve histopatolojik kür sağlandı.

Yan etkiler: Lokal yan etkiler sıktır ve tedaviye yanıtın göstergesidir. Kullanılan miktar ve alana bağlı olarak kaşıntı, yanma, vezikülasyon, erozyon, ülserasyon, eksudasyon ve kabuklanma gelişebilir⁽²⁾. Nadiren uygulama alanı dışında da izlenebilir. Göze yakın tümörlerde kullanıldığında ilacın göze teması sonucunda konjunktivit ve keratit gelişimi bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Kalıcı pigmentasyona neden olabilir^(25, 39). Kullanımı sırasında güneş yanığına yatkınlığın artması nedeniyle, güneşten korunma önlemlerinin alınması önerilir⁽²⁵⁾. Gebelik kategorisi C'dir⁽²⁵⁾. İlaç kullanımı ile ilişkilendirilmiş vitiligo, aftöz stomatit, pemfigus, erüptif epidermoid kist ve anjiödem, olguları bildirilmiştir^(25, 39-42). Psoriazisin alevlenmesine neden olabilir⁽⁴³⁾. Nadiren, özellikle geniş alanlarda kullanıldığında yorgunluk, ateş ve titreme, artralji, miyalji, bulantı ve diyare gibi grip benzeri yan etkiler görülebilir⁽²⁵⁾. Pahalı bir ilaçtır. Tedavi başarısı cerrahi eksizyona göre daha düşüktür.

c. Diklofenak jel (%3)

Diklofenak jel, araşidonik asit metabolizmasında önemli rol oynayan siklooksijenaz-2 enziminin inhibitörüdür. Apoptozisi artırarak, hücre bölünmesini ve anjiyogenezi azaltarak antitümoral etkinlik gösterir⁽⁴⁴⁾.

İndikasyonlar: Aktinik keratoz tedavisinde FDA ruhsatlıdır⁽²⁵⁾. Bowen hastalığı tedavisinde de kullanılır^(45, 46).

Kullanım şekli: Bowen hastalığı'nda günde 2 kez 90 gün ve günde bir kez 8 hafta süreyle kullanımı bildirilmiş, her iki kullanım şekli de klinik ve histolojik iyileşme ile sonuçlanmıştır^(45, 46).

Yan etkiler: Genellikle uygulama bölgesine sınırlı kalan irritasyona bağlı kaşıntı, eritem, kuruluk ve deri soyulması izlenebilir⁽⁴⁷⁾. Allerjik kontakt dermatit ve fotokontakt dermatit gelişimi de bildirilmiştir; kullanım sırasında güneşten korunma önlemlerinin alınması önerilir⁽²⁵⁾. Lokal yan etkiler 5-FU ve imikimoda göre daha azdır. Kanama diyatezi ve gastrointestinal kanama riski olan hastalarda dikkatli kullanımı önerilir. Steroid olmayan anti-inflamatuvar allerjisi olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır⁽²⁵⁾. Gebelik kategorisi B'dir⁽²⁵⁾.

d. İngenol Mebutat

İngenol mebutat tedavi alanında saatler içinde gelişen hızlı hücre ölümüne yol açar ve izleyen günlerde kalan displastik hücrelerin yok edilmesini sağlayan inflamatuvar yanıt oluşturarak etki eder⁽⁴⁸⁾. Henüz Türkiye'de kullanıma girmemiştir. Çok pahalı bir ilaçtır.

İndikasyonlar ve uygulama şekli: % 0,015 jel, yüz ve skalp; %0,05 jel ise gövde AK'ları için FDA ruhsat-

lıdır. Yüzeysel BHK tedavisinde %0,05 konsantrasyonunun ardışık iki gün kullanımı ile %63 oranında histolojik iyileşme bildirilmiştir⁽⁴⁹⁾.

Yan etkiler: Hasta uyumu iyidir. Eritem, deskvamasyon, krut ve daha az sıklıkta ödem, püstül / büll oluşumu, erozyon ve ülserasyon izlenebilir⁽¹⁰⁾. Yan etkiler genellikle 2 hafta içinde geriler⁽²⁵⁾. Gebelerde kategorisi C'dir⁽²⁵⁾. Göze temasından kaçınmak için uygulama sonrası ellerin yıkanması gereklidir⁽²⁵⁾.

e. İnterferon

Anti-proliferatif etkileri ve derinin immün sistemini aktive ederek anti-tümoral etki gösterdikleri düşünülmektedir⁽²²⁾.

İndikasyonlar: Aktinik keratoz⁽⁵⁰⁾, BHK^(51, 52), in situ ve invaziv SHK⁽⁵³⁾ tedavisinde farklı kullanım şemaları ile intralezyonel interferon-alfa enjeksiyonlarının yararı gösterilmiştir.

Yan etkiler: Anoreksi, grip benzeri semptomlar, enjeksiyon yerinde nekroz, rabdomiyoliz, hipotansiyon, aritmiler, taşikardi, nörolojik bulgular, hipotiroidi, kan tablosunda değişiklikler, oküler toksisite bildirilmiştir; yan etkiler doz azaltımı veya ilaç kesilmesi ile geriler⁽²²⁾. Psoriaziste alevlenme, psoriazis ve psoriatik artrit gelişimi de bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾.

g. Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri (hedefe yönelik tedavi)

• **Setuksimab:** Baş-boyun yerleşimli lokal invaziv kütanöz SHK'da radyoterapi ile birlikte ve rekürren ve/veya metastatik SHK'da platin içeren kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanımı ruhsatlıdır⁽⁵⁵⁾. Bir faz II çalışmada da tam eksizyonu yapılamayan SHK'lı hastaların %42'sinde tek başına kullanımının hastalık ilerlemesini durdurmada başarılı olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾.

• **Gefitinib:** Deri kanserlerinde ruhsatlı olmamakla birlikte, bir faz II çalışmasında baş-boyun yerleşimli lokal agresif kütanöz SHK'da, cerrahi ve/veya radyoterapiye neoadjuvan olarak kullanılmış; hastaların %45,5'nde yanıt alınmış ve 2 yıllık sağkalım %72 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁷⁾.

Yan etkiler: Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri akneiform ve papülopüstüler erüpsiyon, daha az sıklıkta ise deskvamasyon, kserosis, paronişi, alopesi, infüzyon reaksiyonları ve kardiyotoksitesidir⁽⁵⁵⁾.

f. Kapesitabin

Kapesitabin oral olarak alınan bir 5-FU ön ilacıdır. İnvaziv kütanöz SHK'da tek başına veya interfereon ile

birlikte kullanılabilir. Organ transplant hastalarında SHK profilaksisinde etkili bulunmuştur⁽⁵⁸⁾. İlaça bağılı olarak yorgunluk, gut, palmar-plantar eritrodisezezi ve böbrek fonksiyonlarında azalma izlenebilir⁽⁵⁸⁾.

g. Ufuktaki tedavi ajanları

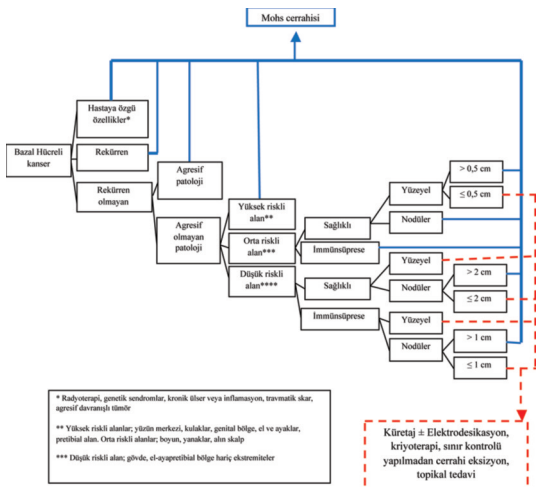
Resikimod jel: İmmün yanıtı düzenler⁽⁵⁹⁾. Etkisi imikimodun 10-100 katı olarak bildirilmiştir. Lokal ve sistemik yan etkileri imikimod ile benzerdir⁽²⁵⁾.

Kalsiyum dobesilat, potasyum dobesilat: Dobesilatın anti-tümöral etkisi fibroblast büyüme faktörünü inhibe etmesiyle ilişkilidir⁽²⁵⁾. Topikal dobesilat, nodüler BHK(60)'da yararlı bulunmuştur. Kaşıntı ve batma his-sine neden olabilir⁽⁶¹⁾.

Betulnik asit: Sitotoksik, antiproliferatif ve apoptozisi uyarıcı işlevlerine bağılı olarak anti-tümöral etki gösterir⁽²⁵⁾; BHK tedavisinde etkili bulunmuştur⁽⁶²⁾.

Afamelanotid (CUV1647): Melanosit uyarıcı hormon analogudur; melanin sentezini artırarak, ultraviole B'den korunma sağlayacağı düşünülmektedir⁽²²⁾. Organ transplant hastalarında AK ve SHK sayısını azaltma üzerindeki etkileri araştırılmaktadır⁽²²⁾.

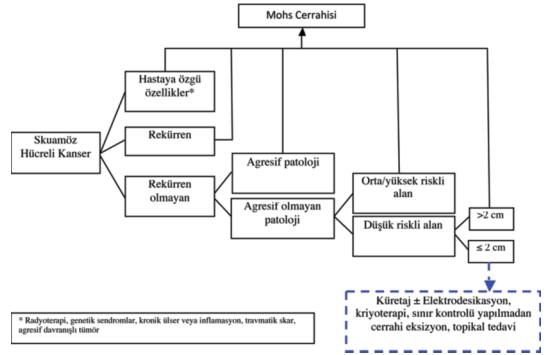
Tablo 1: Bazal hücreli karsinomada tedavi algoritması⁽³⁾.



Sonuç

Yüksek riskli MDDK tanısı alan hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahi eksizyon ve mümkünse Mohs cerrahisi (Tablo 1 ve 2) olmalıdır^(2,3). Ülkemizdeki şartlar göz önüne alındığında; Mohs cerrahisinin yapılamaması durumunda bu tedavi indikasyonlarında standart cerrahi eksizyon ve postoperatif histopatolojik değerlendirme uygun bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Cerrahi uygulanamayan yüksek riskli tümörlerde veya düşük riskli tümörlerde cerrahi dışı tedavi yöntemler seçilebilir. Uygun indikasyonlarda bu tedaviler cerrahi yöntemler kadar olmasa da etkindir; bu tedavi yöntemleri morbiditede azalma ve hayat kalitesinde artış sağlar. İyi bilinen ajanlarla ideal tedavi şemalarının belirlenmesi ve yeni tedavi ajanlarının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirebilmek için yeni klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 2: Skuamöz hücreli karsinomada tedavi algoritması⁽²⁾.



(Aktinik keratoz (Kutanöz skuamöz hücreli karsinoma-in situ, Bowen Hastalığı olmayan) şemaya dahil edilmemiştir. Yüksek riskli alanlar (yüzün merkezi, kulaklar, genital bölge, eller, ayaklar, pretibial alan); orta riskli alanlar (yanaklar, alan, skalp, boyun); düşük riskli alanlar; gövde, el-ayakpretibial bölge hariç ekstremiteler)

KAYNAKLAR

1. Galiczynski EM, Vidimos AT: Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin*, 2011, 29: 297-309.
2. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G et al.: Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, Part II: Squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*, 2015, 41: 1214-40.
3. Kauvar AN, Cronin T, Jr., Roenigk R et al.: Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*, 2015, 41: 550-71.
4. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.1.2015. <http://www.nccn.org>.
5. Solak C, Bostancı S: Terapötik Küretaj ve Elektrodeseikasyon. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1996, 6: 45-9.
6. Sheridan AT, Dawber RP: Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol*, 2000, 41: 19-30.
7. Nordin P: Curettage-cryosurgery for non-melanoma skin cancer of the external ear: excellent 5-year results. *Br J Dermatol*, 1999, 140: 291-3.
8. Holt PJ: Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol*, 1988, 119: 231-40.
9. Kuflik EG: Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg*, 2004, 30: 297-300.
10. Bahner JD, Bordeaux JS: Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31: 792-8.
11. The National Health and Medical Research Council (NHMRC) Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia V. 2002. <https://www.nhmrc.gov.au/>.
12. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW et al.: Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*, 2009, 119: 1994-9.
13. Han A, Ratner D: What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*, 2007, 109: 1053-9.
14. Hulyalkar R, Rakkhit T, Garcia-Zuazaga J: The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol Clin*, 2011, 29: 287-96.
15. Berman B, Amini S, Valins W et al.: Pharmacotherapy of actinic keratosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 3015-31.
16. de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ et al.: Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 2679-86.
17. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguın N et al.: Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56: 125-43.
18. de Haas ER, Sterenborg HJ, Neumann HA et al.: Response of Bowen disease to ALA-PDT using a single and a 2-fold illumination scheme. *Arch Dermatol*, 2007, 143: 264-5.
19. Fai D, Romano I, Cassano N et al.: Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients. *J Dermatolog Treat*, 2012, 23: 330-2.
20. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al.: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2007, 143: 1131-6.
21. Willey A, Mehta S, Lee PK: Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg*, 2010, 36: 652-8.
22. Amini S, Viera MH, Valins W et al.: Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010, 3: 20-34.
23. Covadonga Martinez-Gonzalez M, del Pozo J, Paradela S et al.: Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J Dermatolog Treat*, 2008, 19: 293-9.
24. Moskalik K, Kozlov A, Demin E et al.: The efficacy of facial skin cancer treatment with high-energy pulsed neodymium and Nd:YAG lasers. *Photomed Laser Surg*, 2009, 27: 345-9.

25. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR et al.: Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. *Pharmacology. J Am Acad Dermatol*, 2014, 70: 965 e1-12.
26. Neville JA, Welch E, Leffell DJ: Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4: 462-9.
27. Gross K, Kircik L, Kricorian G: 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg*, 2007, 33: 433-9; discussion 40.
28. McGillis ST, Fein H: Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin Cutan Med Surg*, 2004, 23: 174-83.
29. Metterle L, Nelson C, Patel N: Intralesional 5-fluorouracil (FU) as a treatment for nonmelanoma skin cancer (NMSC): A review. *J Am Acad Dermatol*, 2015,
30. Desai T, Chen CL, Desai A et al.: Basic pharmacology of topical imiquimod, 5-fluorouracil, and diclofenac for the dermatologic surgeon. *Dermatol Surg*, 2012, 38: 97-103.
31. Li VW, Li WW, Talcott KE et al.: Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol*, 2005, 4: 708-17.
32. Schon M, Schon MP: The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem*, 2007, 14: 681-7.
33. Shumack S, Robinson J, Kossard S et al.: Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol*, 2002, 138: 1165-71.
34. Geisse J, Caro I, Lindholm J et al.: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50: 722-33.
35. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J et al.: Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44: 462-70.
36. Shumack S, Gebauer K, Quirk C et al.: 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2004, 140: 1286-7.
37. Geisse JK, Rich P, Pandya A et al.: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47: 390-8.
38. Attili SK, Ibbotson SH, Fleming C: Role of non-surgical therapies in the management of periorcular basal cell carcinoma and squamous intra-epidermal carcinoma: a case series and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012, 28: 68-79.
39. Senel E, Seckin D: Imiquimod-induced vitiligo-like depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007, 73: 423.
40. Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK et al.: Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52: 35-7.
41. Lin R, Ladd DJ, Jr., Powell DJ et al.: Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol*, 2004, 140: 889-90.
42. Marty CL, Randle HW, Walsh JS: Eruptive epidermoid cysts resulting from treatment with imiquimod. *Dermatol Surg*, 2005, 31: 780-2.
43. Rajan N, Langtry JA: Generalized exacerbation of psoriasis associated with imiquimod cream treatment of superficial basal cell carcinomas. *Clin Exp Dermatol*, 2006, 31: 140-1.
44. Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C et al.: Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. *Eur J Dermatol*, 2014, 24: 158-67.
45. Dawe SA, Salisbury JR, Higgins E: Two cases of Bowen's disease successfully treated topically with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30: 712-3.
46. Patel MJ, Stockfleth E: Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *Br J Dermatol*, 2007, 156 Suppl 3: 53-6.
47. Nelson CG: Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag*, 2011, 7: 207-11.
48. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK: Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: 486-93.
49. Siller G, Rosen R, Freeman M et al.: PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. *Australas J Dermatol*, 2010, 51: 99-105.

50. Edwards L, Levine N, Weidner M et al.: Effect of intralesional alpha 2-interferon on actinic keratoses. *Arch Dermatol*, 1986, 122: 779-82.
51. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E et al.: Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. *J Dermatol*, 1996, 23: 394-6.
52. Bostanci S, Kocyigit P, Alp A et al.: Treatment of Basal Cell Carcinoma Located in the Head and Neck Region with Intralesional Interferon alpha-2a: Evaluation of Long-Term Follow-Up Results. *Clin Drug Investig*, 2005, 25: 661-7.
53. Edwards L, Berman B, Rapini RP et al.: Treatment of cutaneous squamous cell carcinomas by intralesional interferon alfa-2b therapy. *Arch Dermatol*, 1992, 128: 1486-9.
54. Ladoyanni E, Nambi R: Psoriasis exacerbated by interferon-alpha in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Drugs Dermatol*, 2005, 4: 221-2.
55. Gaffney DC, Soyer HP, Simpson F: The epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma: An emerging drug target. *Australas J Dermatol*, 2014, 55: 24-34.
56. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senjarich I et al.: Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3419-26.
57. Lewis CM, Glisson BS, Feng L et al.: A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 1435-46.
58. Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T et al.: Capecitabine to reduce nonmelanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg*, 2013, 39: 634-45.
59. Szeimies RM, Bichel J, Ortonne JP et al.: A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol*, 2008, 159: 205-10.
60. Cuevas P, Arrazola JM: Treatment of basal cell carcinoma with dobesilate. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53: 526-7.
61. Cuevas Sanchez P, Espinoza W, Perez C et al.: Topical treatment of actinic keratoses with potassium dobesilate 5% cream. a preliminary open-label study. *Eur J Med Res*, 2011, 16: 67-70.
62. Huyke C, Reuter J, Rodig M et al.: Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009, 7: 128-33.



MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE MOHS MİKROGRAİK CERRAHİSİ

Dr. Gonca Elçin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Her türlü kanser cerrahisinde önem sırasına göre Şu 3 temel prensip geçerlidir. i. onkolojik kürün sağlanması ii. fonksiyonun korunması ve iii. kozmetik restorasyon. Deri kanserlerinin cerrahi tedavisinde de aynı prensipler gözetilir. Mohs mikrografik cerrahisi bu prensiplerin tümünü karşılayan bir yöntem olması nedeniyle deri kanserlerinin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık fazlasıyla emek yoğun bir işlem olması ve standart eksizyondan daha pahalı olması göz önüne alındığında yöntemin ancak rekürrens açısından yüksek risk taşıyan hastalarda uygulanmasının avantaj sağlayacağı açıktır. Burada melanom dışı deri kanserlerinde yüksek riski belirleyen parametreler gözden geçirilecek ve Mohs mikrografik cerrahisinin hangi hastalarda kullanılmasının uygun olacağı tartışılacaktır.

Summary:

Three principles direct the surgical management of all skin cancers, these are in order of importance; i. oncologic cure ii. preservation of function and iii. cosmetic restoration The same principles count for skin cancer surgery. Mohs micrographic surgery is accepted as the gold standard for skin cancer treatment because it is a technique, which optimizes all these principles. On the other hand because of its time consuming features and because it is more expensive than standard excision it is clear that its use is only advantageous for those patients who carry a higher risk for recurrence. Here we will review the parameters that determine high risk for non-melanoma skin cancers and discuss for which patients the use of Mohs micrographic surgery is appropriate.

Giriş

Her türlü kanser cerrahisinde önem sırasına göre Şu 3 temel prensip geçerlidir. i. onkolojik kürün sağlanması ii. fonksiyonun korunması ve iii. kozmetik restorasyon. Deri kanserlerinin cerrahi tedavisinde de aynı prensipler gözetilir. Mohs mikrografik cerrahisi bu prensiplerin tümünü karşılayan bir yöntem olması nedeniyle deri kanserlerinin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Mohs mikrografik cerrahisi ilk olarak 1930 yılında Wisconsin Üniversitesinde bir genel cerrah olan Dr. Frederick Mohs tarafından tarif edilmiştir. Dr. Frederick

Mohs kanserli dokuyu henüz hastanın derisi üzerindeyken fıkse eden ve kanserin histolojik özelliklerini değiştirmeyerek mikroskopik incelemeye izin veren in situ bir fiksator olarak çinko klorit pat kullanmıştır. O yıllarda kanserli dokuya neşter vurulmasının yerel nüks ve/veya metastaz ile sonuçlanabileceği fikrinin hakim olması in situ fiksasyonun kabulünü kolaylaştırmıştır⁽¹⁾. İlk yıllarında çinko klorit kullanılarak uygulandığı için "kemocerrahi" adıyla anılan Mohs mikrografik cerrahisi, 1974 yılından itibaren eksize edilen kanserli dokunun dondurularak fıkse edildiği (frozen) ve dondurma mikrotomu (kriyostat) ile kesitler alınarak incelendiği bir

modifikasyona uğramıştır. Taze doku tekniği ismiyle de alınan bu modifikasyon ile Mohs mikrografik cerrahisi bugün kullanıldığı şekli almıştır.

Mohs mikrografik cerrahisi “bu nedir?” sorusuna yanıt arayan tanısal yaklaşımdan çok “tümörün tamamı çıkarıldı mı?” sorusunun yanıtını arayan bir yöntemdir. Mohs mikrografik cerrahisi ile eksize edilen kanserli dokunun tüm sınırlarını incelemek mümkün olabilmektedir. Yöntemde mikroskopik incelemeler için kesitler patoloji preparatlarının rutin değerlendirilmesinde olduğu gibi vertikal olarak değil, horizontal olarak alınmaktadır. Ekmek dilimi şeklinde alınan vertikal kesitlerle sınırların en iyi ihtimalle %1’i görüntülenebilirken, Mohs mikrografik cerrahisinde kullanılan horizontal kesitlerle sınırların %100 kontrolü sağlanabilmektedir⁽²⁾. Mohs mikrografik cerrahisi tümör neredeyse sadece orayı eksize ederek geniş güvenlik sınırlarına olan ihtiyacı ortadan kaldıran bir yöntemdir. Standart eksizyonda körlemesine kullanılan geniş güvenlik sınırları yerine, Mohs mikrografik cerrahisinde dar güvenlik sınırları kullanılarak, mikroskop ile görerek, kanserin tam yeri lokalize edilerek kademeli olarak ilerlenmektedir. Yöntem tümörün dar güvenlik sınırları ile eksizyonu, eksize edilen dokunun düzleştirilmesi, kenarlarının renklerle kodlanması, dondurularak horizontal kriyokesitler alınması, HE ile boyanarak mikroskopta incelenmesi, mikroskopta tümör izlenmeyinceye kadar her kademede bu aşamaların tekrarlanması, artık tümör izlenmediğinde ise oluşan defektin onarılması aşamalarını içermektedir.

Mohs mikrografik cerrahisiyle melanom dışı deri kanserlerinde elde edilen onkolojik kür oranlarını değerlendirebilmek için önce standart eksizyonla elde edilen kür oranları bilinmelidir.

Melanom dışı deri kanserlerinde standart eksizyon ile elde edilen kür oranları primer BHK için %90, rekürren BHK için %82, primer SHK için %92 rekürren SHK için %77 olarak tespit edilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Buna karşılık Mohs mikrografik cerrahisi ile elde edilen kür oranları primer BHK için %99, rekürren BHK için %94, primer SHK için %97 ve rekürren SHK için %90 olarak tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Standart eksizyon ile karşılaştırıldığında Mohs mikrografik cerrahisi ile belirgin olarak daha yüksek kür oranları elde edildiği görülmektedir. Ancak bu değerler farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiriyle karşılaştırılması şeklinde olduğu için eleştirilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışma ile teyit edilmesi gerekliliği üzerinde durulmuştur⁽⁷⁻⁹⁾. Mohs mikrografik cerrahisini (mikroskop kontrolünde dar sınırlarla kademeli eksizyon) ile standart eksizyonu (mikroskop kontrolü olmadan sabit 3 mm güvenlik sınırı kullanılarak yapılan eksizyon) nüks açısından prospektif randomize bir

çalışmada 10 yıl takip süresi sonunda karşılaştıran Hollandalı bir ekip, yüksek riskli yüz yerleşimli BHK için hem primer hem de rekürren tümörlerde Mohs lehine anlamlı düşük nüks oranları tespit etmişlerdir⁽⁹⁾. Bahsi geçen çalışmada yüksek riskli yüz yerleşimli primer tümörler için 10 yıllık kümülatif nüks oranları standart eksizyonda %12.2 iken Mohs mikrografik cerrahisinde %4.4 olarak tespit edilmiştir. Rekürren tümörler için ise oranlar standart eksizyonda %13.5 ve Mohs mikrografik cerrahisinde %3.9 olarak tespit edilmiştir⁽⁹⁾. Sonuçlar Mohs mikrografik cerrahisinin nüks açısından en düşük oranları sağladığı bilgisinin hem primer hem de rekürren BHK için hastaların 10 yıl süreyle takip edildiği prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile teyit edilmesini sağlamıştır⁽⁹⁾.

Mohs mikrografik cerrahisiyle fonksiyonun korunması ve kozmetik restorasyon ile ilişkili verilere bakıldığında, standart eksizyona oranla onkolojik kür oranları daha yüksek olmasına rağmen Mohs mikrografik cerrahisi sonrasında tümörsüz sınırlara ulaşıldığında oluşan defektlerin standart eksizyon sonrası oluşan defektlerden daha küçük olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁰⁾. Daha küçük defekt, daha basit onarım ve daha küçük skar anlamını taşımakta dolayısıyla daha düşük morbidite ile sonuçlanmaktadır. Mohs mikrografik cerrahisini standart eksizyon ile karşılaştıran bir çalışmada Mohs sonrası ikincil yara iyileşmesine bırakılan defekt oranı %39 iken, standart eksizyon grubunda ikincil yara iyileşmesine bırakılan defekt olmadığı tespit edilmiştir⁽¹¹⁾. Flep ile onarım Mohs mikrografik cerrahisi olgularının %10’u için uygulanırken, standart eksizyon yapılan grupta bu oran %30 olarak gerçekleşmiştir⁽¹¹⁾. Bu nedenle özellikle baş ve boyun gibi fonksiyonun ve kozmetik görünümün bozulmamasının çok önemli olduğu alanlara yerleşen melanom dışı deri kanserlerinin tedavisinde Mohs mikrografik cerrahisini uygulamak uygun bulunmaktadır⁽¹²⁾.

MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİ İÇİN YÜKSEK RİSKİ BELİRLEYEN PARAMETRELER

1. Rekürren tümörler

Melanom dışı deri kanserlerinin önemli bir özelliği tedaviden sonra tekrarlayan tümörlerin tedavisinin primer tümörlere göre oldukça zor olmasıdır. Rekürren tümörlere ait onkolojik kür oranlarının daha düşük olması da bu özelliğin bir parçasıdır. Rekürren tümörlerin daha agresif seyrettiklerini biliyoruz, örneğin primer SHK için metastaz riski %2-6 arasında değişirken, rekürren SHK için bu oran %30.3 olarak rapor edilmiştir⁽⁵⁾.

Eğer ilk eksizyon sırasında defekt onarımı kompleks onarım olarak adlandırdığımız rotasyon ve/veya transpozisyon flepleri ile yapıldıysa, rekürrens skar üzerinde izlenmesi doku planlarının deęiŐmesi nedeniyle güç olmakta ve rekürrens tanısının gecikmesine neden olabilmektedir. Ayrıca bu tür onarımlar sonrasında tekrarlayan tümörlerde öngörülemeyen büyüme paternleri de nadir olmayarak izlenmektedir⁽¹⁰⁾. Mohs mikrografik cerrahisi dışındaki yöntemler ile tedavi edilen rekürren melanom dışı deri kanserlerinde elde edilen kür oranları belirgin olarak düşüktür. Bu nedenle rekürren melanom dışı deri kanserlerinde standart eksizyon uygulanacaksa güvenlik sınırı olarak primer melanom dışı deri kanserlerinde önerilen güvenlik sınırının 2 kat fazlasının kullanılması önerilmektedir⁽¹³⁾. Resim 1'de daha önce standart eksizyon uygulanış ve tam kat deri grefti ile opere edilmiş bir BHK'nın greft üzerinde nüks ettiği görülyor. Mohs mikrografik cerrahisi için uygun bir endikasyon.



Resim 1. A. Dış merkezde standart eksizyon sonrası tam kat deri grefti ile onarım uygulanan BHK hastasında greft üzerinde nüks izleniyor. B. Mohs mikrografik cerrahisi ile tedavisi yapılan nüks BHK'nın 1. kademe sonrasında sınırdaki tümörün devam ettiği alanlara 2. kademe planlanmış. Nüks BHK'larda tümör gözle görülen sınırların ötesine sıklıkla ilerleyebilmektedir.

2. Sınırdaki devam eden tümörler

Standart patolojik inceleme ile sınırdaki tümörün devam ettiği belirtilen tümörlerde beklenen rekürrens oranları %35 olarak rapor edilmiştir. Bu oran histopatolojik olarak agresif olan tümörlerde ve tümörün yerleşim

yerine göre daha da artabilmektedir. Göz çevresine, burnuna, kulağa ve kulak çevresine yerleşen tümörlerde sınırdaki tümör devamlılığı durumunda rekürrens oranı %82 olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu nedenle rezidüel bir BHK'yu yakın gözlem ile takip kararı alınırken tümörün histopatolojik alt tipi, yerleşimi ve rezidüel hastalığın yaygınlığı göz önüne alınmalıdır. Buna karşılık sınırdaki devam eden SHK'lar için; rekürren SHK'larda metastaz riski olduğu akıldaki tutularak; en kısa zamanda yeniden cerrahi uygulanması önerilmektedir. Mohs mikrografik cerrahisi hem rekürren, hem de rezidüel kanserlerde en yüksek kür oranlarını sağladığı için sınırdaki devam eden tümörlerde de tercih edilmektedir. Resim 2'de sağ yanaktaki mandibular sınıra yakın BHK nedeniyle dış merkezde standart eksizyon uygulanan ve rotasyon flebi ile onarım yapıldıktan 7 gün sonra sınırlarda tümörün devam ettiğini öğrenen hastaya ait lezyon izlenmektedir. Histopatolojik olarak infiltratif patern izlenen bu tümörün yakın gözlem ile takip edilmesi değil, Mohs mikrografik cerrahisi ile re-eksizyonu uygun bulunmuştur. Altı kademe Mohs mikrografik cerrahisi sonrasında defekt boyutu izlenmektedir ve sınırlar 6 kademe sonunda hala pozitif olduğu için 7. kademeye ait plan izlenmektedir. Bu hastada tümörsüz sınırlara 7. kademe sonunda ulaşılabilmiştir.



Resim 2. Standart eksizyon sonrası sınırdaki devam eden BHK olarak raporlanan infiltratif histopatolojiye sahip BHK (dış merkezden referansla), 6 kademe Mohs mikrografik cerrahisi sonrası sınırlar hala temiz değil, 7. kademe planlanmıştır.

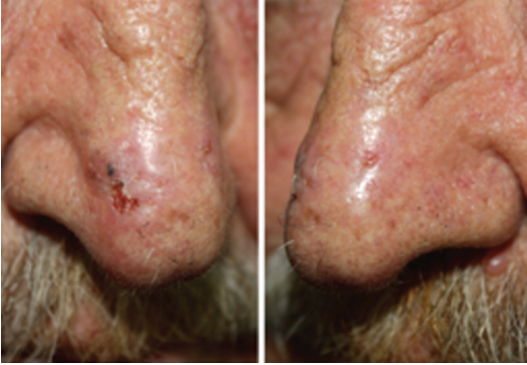
3. Özellikli anatomik lokalizasyonlar

Yüzün H bölgesi olarak isimlendirilen alan göz çevresini, ağız çevresini, kulak çevresini, burnu, glabellar ve temporal bögeyi içermektedir ve bu alanlar tüm tümörler için yüksek riskli yerleşimi ifade etmektedir. Bu alanlarda erken tanı bazı durumlarda tümörler kıvrımlara yerleştiği için daha güç olabilmektedir. Kulak arkasındaki kıvrım, göz içi kantusu, alar kıvrımları buna örnek gösterilebilir. Kulak arkasındaki kıvrımda yerleşen BHK'larda rekürrens oranı %14 iken bu oran kulakta yerleşen BHK'larda sadece %4.8 dir⁽¹⁰⁾.

Yüzün orta hattında yer alan narin yapıların göreceli olarak daha küçük tümörler ile bile belirgin yıkıma uğrayabilmeleri mümkündür. Oysa bu yerleşimdeki tümörler fonksiyonel ve kozmetik kaygılarla çoğu zaman stan-

dart eksizyon için önerilen güvenlik sınırlarından bile ödün verilerek eksize edilmektedir. Bu durum ise bu anatomik alanlarda daha sık izlenen rekürrensler için zemin hazırlamaktadır.

Kulakta ve burunda kıkırdak dokunun, dudaklarda ve ağız çevresinde ise kas dokunun ince bir deri tabakasının hemen altında dolayısıyla deriyle yakın komşulukta olması, farklı doku planları arasında doku rezistansının düşük olması nedeniyle tümörün daha kolay yayılmasına olanak sağlamaktadır. Saçlı deri ve burundaki geniş ve yoğun pilosebase yapıların, tümörün daha derine yayılımı için kanal görevi üstlenebildikleri de düşünülmektedir. Resim 3'te burun üzerinde yerleşen ve burnun hem sağ hem de sol tarafında sınırları belirsiz olarak ilerleyen nüks BHK izlenmektedir. Nüks açısından birden fazla risk faktörünü aynı anda içeren bu tümör; lokalizasyonu, sınır özellikleri ve rekürren oluşu nedeniyle Mohs mikrografik cerrahisi ile tedavi edilmeye çok uygun bir adaydır. Resim 4'te hastanın Mohs mikrografik cerrahisi ile temiz sınırlara ulaşıldığında defekt boyutunu izliyorsunuz. Bu hastada sınırlar tamamen temizlenene kadar uygulanan Mohs mikrografik cerrahisi kademesi sayısı 5'tir.



Resim 3. Burunda lokalize, sınırları belirsiz, nüks BHK



Resim 4. Tümöre 5 kademe Mohs mikrografik cerrahisi uygulandıktan sonra temiz sınırlara ulaşıldığında defektin boyutu görülmekte

Dudakta ve kulakta yerleşen SHK'lara da özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir. SHK'da genel metastaz oranı %2-6 olarak bilinse de, dudakta ve kulakta yerleşen SHK'lar için genel metastaz oranları sırasıyla %11 ve %13.7 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Dudak ve kulakta yerleşen SHK için bildirilen rekürrens oranları Mohs mikrografik cerrahisi dışındaki tedaviler için sırasıyla %10.5 ve %18.7 olarak tespit edilirken, bu oranlar Mohs mikrografik cerrahisi ile sırasıyla %3.1 ve %5.3 olarak tanımlanmaktadır.

Yüz dışında kalan yüksek riskli anatomik lokalizasyonlar arasında eller, ayaklar ve parmaklar gibi akral bölgeler, anogenital bölge ve pretibial alan yer almaktadır. Bu anatomik alanların ortak özelliği yumuşak destek dokunun azlığı ve bu alanlarda geniş güvenlik sınırları kullanılarak standart eksizyon uygulandığı takdirde fonksiyon kaybı nedeniyle oluşacak morbiditedir.

En yüksek metastaz olasılığı güneş görmeyen alanlara, ağız içi ve anogenital bölgedeki mukozal alanlara yerleşen SHK'larda izlenmekte ve %20-%30 arasında tanımlanmaktadır. Bu çok riskli anatomik yerleşimlerde SHK'nın çapı, histolojik alt tipi, tümörün Breslow kalınlığı, bölgesel lenf nodu tutulumu Mohs mikrografik cerrahisine ek olarak adjuvan tedavilerin gerekip gerekmediğini belirlemek için mutlaka gözden geçirilmelidir.

4. Tümörün büyüklüğü

BHK için NCCN (National Comprehensive Cancer Network) yönergelerinde kullanılan çap ve lokalizasyon ile ilişkili kriterlerin dayandığı çalışma 27 yıla yayılan ve 5755 BHK'ya ait verileri retrospektif olarak tarayan New York Üniversitesi Kanser Ünite'sinde gerçekleştirilmiş bir çalışmadır. Bu çalışmada yüksek riskli anatomik bölgelerde 6 mm ve daha büyük çaplı BHK'ların, orta riskli anatomik bölgelerde ise 1 cm ve daha büyük çaplı BHK'ların tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir^(14,15). Resim 5'te izlenen ve yüzün H bölgesinde lokalize geniş çaplı BHK Mohs mikrografik cerrahisi için uygun bir adaydır.



Resim 5. Yüzün H bölgesinde 6 mm ve üzerindeki BHK'lar Mohs mikrografik cerrahisi uygulaması için adaydır.

Tümör çapı büyüdükçe rekürrens ve/veya metastaz riski artmaktadır. Daha büyük tümörlerin subklinik yayılım gösterme, dolayısıyla daha fazla doku destrüksiyonu yaratma ve daha derine invaze olma ihtimalleri yükselmektedir⁽¹⁰⁾. SHK için 2 cm'den küçük çaplı tümörlerin metastaz riski % 9.1 iken, 2 cm ve daha büyük tümörlerin metastaz riski %30.1'dir⁽⁵⁾. Çapı 2 santimetreden büyük olan SHK'lar için geniş güvenlik marjini ile standart eksizyon uygulandığında rekürrens oranı % 41.7 olarak, Mohs mikrografik cerrahisi uygulandığında ise %25.2 olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Bu nedenle diğer parametrelerden bağımsız olarak tek başına tümör çapı Mohs mikrografik cerrahisi uygulanmasını uygun kılabilmektedir. Buna karşılık 2 cm'den küçük olsa bile yukarıda bahsi geçen özel anatomik yerleşimlerde Mohs mikrografik cerrahisi kullanımı uygun olabilmektedir.

5. Tümöre ait diğer özellikler

Hızlı büyüme, ağrı ve/veya disestezi gibi bulgu ve/veya semptomlar derin invazyon, kötü diferansiyasyon ve/veya perinöral invazyonu düşündürmelidir.

Tümör sınırlarının keskin bir şekilde sağlam dokudan ayırt edilememesi subklinik invazyon açısından uyarıcıdır. BHK agresif histolojik alt tipler olan morfeik ve/veya infiltratif patolojik özellikler taşıdığı klinik olarak sınırları daha belirsiz olarak izlenmektedir. Standart eksizyon için güvenlik sınırları işaretlenirken gözle görünen sınırlardan itibaren işaretleme yapılmaktadır. Bu durum gözle görünen sınırların belirsiz olduğu tümörler için ciddi bir sıkıntı yaratmaktadır. Tümör sınırının nerede olduğunu bilemezken güvenlik sınırını belirlemek ancak afaki olarak yapılabilmektedir. Bu nedenle sınırları belirsiz tümörlerde Mohs mikrografik cerrahisi kullanımı uygun görülmektedir. (Resim 3 ve Resim 4)

Kronik inflamasyon zemininde, eski skarlar veya enfeksiyon üzerinde gelişen SHK'ların prognozu belirgin olarak kötüdür ve bu tümörlerde metastaz riski %39.7'ye kadar yükselmektedir. Bu tür tümörlerle karşılaşıldığında bölgesel lenf nodlarının taranması, uzak metastazların araştırılması öncelikle yapılmalı ve bu çok yüksek riskli SHK'ların tedavisinde uygulanacak multidisipliner yaklaşımın bir parçası da Mohs mikrografik cerrahisi olmalıdır.

6. Hastaya ait bazı özellikler

Mohs mikrografik cerrahisi için uygun olan yüksek riskli hastaların bazı ortak özellikleri vardır. Bu hastalar çok sayıda tümörü olan hastalardır, tümörleri uzun dönemde çıkmaya devam eden hastalardır ve lokal doku destrüksiyonu, rekürrens ve metastaz açısından daha

yüksek risk taşıyan hastalardır. İster iyatrojenik nedenlerle ister altta yatan bir hastalık nedeniyle olsun kronik immünsüpresyonu olan hastalar deri kanserleri açısından yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadırlar. Kronik immünsüpresyon varlığında SHK insidansı normal popülasyonda beklenenden 5-20 kat daha fazladır⁽⁵⁾. Bazal hücreli nevüs sendromu, kseroderma pigmentozum ve benzeri genodermatozların seyrinde agresif deri kanserleri gelişebilmektedir.

İmmünsüpresyon olmadan bile yaygın aktinik hasar zemininde çoklu deri kanserleri gelişme riski artmıştır. Genç yaşta (< 40 yaş) BHK tanısı alan hastalar da Mohs mikrografik cerrahisi ile tedavi edilmeye uygun hastalardır. Morfeik BHK'nın genç yaşta görülme sıklığının normal popülasyonda görülme sıklığından 4.25 kat fazla olduğu bilinmektedir. Genç yaşta deri kanseri tanısı alan hastaların önündeki uzun yaşamları boyunca yeni kanserler geliştirme riskleri yüksektir. Süreli olarak çok sayıda melanom dışı deri kanseri gelişmesi riski söz konusu olduğunda doku koruyucu özelliği nedeniyle Mohs mikrografik cerrahisi standart eksizyona tercih edilmelidir.

7. Tümöre ait histolojik özellikler

Bazal hücreli karsinom

BHK'nın birden çok histolojik alt tipi bulunmaktadır. Aynı tümör içinde aynı anda birden fazla alt tip bulunabilmektedir. Böyle bir durumda tedavi o tümör içindeki en agresif alt tipe göre yönlendirilmelidir. Morfeik, infiltratif, mikronodüler ve bazoskuamöz histolojik alt tipleri sergileyen BHK'lar klinik olarak daha agresif seyretmektedirler. Bu nedenle diğer risk faktörlerini içermeyen tümörlerde bile bu histolojik alt tiplerin varlığı Mohs mikrografik cerrahisinin uygulanması için yeterli bir neden olarak kabul edilmelidir. Morfeik ve infiltratif histolojik tipleri sergileyen BHK'ların keskin sınırları olmaması, subklinik yayılımın belirgin olması sonucunu doğurmaktadır. Nodüler BHK'lar için subklinik yayılım 2.1 mm ile sınırlı iken, morfeik BHK'larda subklinik yayılım 7.2 mm olarak tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde mikronodüler histolojik özellikler sergileyen BHK'larda tümörsüz sınırlara ulaşmak için gereken güvenlik sınırı 5.4 ± 2.7 mm iken, nodüler BHK'lar için bu değer 3.0 ± 1.6 mm olarak tespit edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bazoskuamöz ya da diğer adıyla metatipik olarak da bilinen BHK oldukça nadir izlenmektedir ve hem BHK, hem de SHK'ya ait özellikleri sergiler, üstelik tek başına SHK komponentinden daha agresif bir seyir göstermektedir. BHK çok nadir metastaz yapmakla birlikte metastaz yapan BHK'ların büyük kısmının histolojik alt tipinin bazoskuamöz olduğu bilinmektedir. İnfiltratif histolojik özel-

likler sergileyen BHK'lar da sıklıkla inkomplet eksizyon ile sonlanmakta ve tekrarlama eğilimi göstermektedir. Bu nedenle bu histolojik alt tipleri sergileyen BHK'ların Mohs mikrografik cerrahisi ile tedavi edilmesi uygun görülmektedir^(12, 15).

Skumöz hücreli karsinom

SHK doğası gereği BHK'dan daha agresif bir melanom dışı deri kanseridir. SHK ve SHK varyantları olarak tanımlayabileceğimiz Bowen hastalığı, verrüköz karsinom, Keyrat'ın eritroplazisi Mohs mikrografik cerrahisi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Özellikle parmaklara ve penise yerleşen SHK'lar için fonksiyon koruyucu özelliği nedeniyle Mohs mikrografik cerrahisi amputasyon uygulamalarına duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Histolojik olarak kötü differansiye tümörler, adenoid (akantolitik), adenoskumöz (müsin pozitif) ve desmoplastik veya bazoskumöz özellikler taşıyanlar, Breslow tümör kalınlığı 2 mm ve üzerinde ve Clark seviyesi IV ve V olan tümörler ve perinöral invazyon gösteren tümörler kötü prognozudur. Kötü diferansiye tümörler için rekürrens riski 2'ye, metastaz riski ise 3'e katlanmaktadır⁽¹⁰⁾. Kötü differansiye SHK için Mohs mikrografik cerrahisi ile elde edilen rekürrens oranı %32.6 iken Mohs dışındaki yöntemler ile bu oran %53.6 olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Buna karşılık iyi differansiye SHK için oranlar Mohs mikrografik cerrahisi ve Mohs dışındaki yöntemler için sırasıyla % 10 ve % 23 olarak bildirilmiştir.

Perinöral invazyon

Perinöral invazyon varlığı tümörleri yüksek risk grubuna sokmaktadır. SHK'da perinöral invazyon varlığında metastaz riski %47.3 olarak tanımlanmıştır. Sinir tutulumu diğer risk faktörleri ile ilişkili olabilmektedir. Çapı 2.5 cm ve üzerinde olan SHK'ların %64'ünde perinöral invazyon izlendiği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Perinöral invazyon varlığında tümör sinirler kılıfları boyunca atlayarak ilerleyebildiği için Mohs mikrografik cerrahisi ile bile optimum sonuçlar elde edilmeyebilmektedir. Postoperatif adjuvan radyoterapi (RT) özellikle kalın sinir dalları yoğun tutulduğunda mutlaka düşünülmelidir. Bir çalışmada perinöral invazyon gösteren tümörler için standart eksizyon sonrası RT (SE+RT) uygulanan hastalar ile Mohs mikrografik cerrahisi ve sonrasında RT (Mohs+RT) uygulanan hastalar, rekürrens, metastaz ve sağ kalım açısından karşılaştırılmıştır. Mohs+RT grubunda rekürrens %0, metastaz %8.3 oranında izlenirken SE+RT grubunda rekürrens %47.2, metastaz ise %47.3 oranında izlenmiştir. Sağ kalım oranları ise Mohs+RT grubunda %88, SE+RT grubunda ise %30 olarak ger-

çekleşmiştir. İki grup arasında izlenen dramatik fark perinöral invazyon varlığında Mohs mikrografik cerrahisi sonrasında adjuvan RT kullanımını kuvvetle desteklemiştir⁽¹⁹⁾.

Mohs mikrografik cerrahisinin sınırlılıkları

Yukarıda anlatılan özellikleri taşıyan melanom dışı deri kanserlerinin Mohs mikrografik cerrahisi ile tedavisi uygun görülmektedir. Oysa örneğin gözün iç kısmında yerleşen tümörlerin tümüne Mohs mikrografik cerrahisi ile ulaşmak ve dokuyu fragmente etmeden çıkarmak mümkün olmayabilmektedir. Bu durumda fragmente dokularda %100 sınır kontrolü sağlamak güçleşmektedir. Tümörün kemiği invaze ettiği durumlarda ise Mohs mikrografik cerrahisinin diğer tümör rezeksiyonu teknikleriyle uygun şekilde kombine edilmesi gerekmektedir. Çok büyük tümörlerde, tümör ancak h slayt genişliğinde parçalara bölünerek incelenebileceği için Mohs mikrografik cerrahisi kullanışlı olmayabilmektedir. Mohs mikrografik cerrahisi her ne kadar genel anestezi altında gerçekleştirilebilirse de ideal şartlarda lokal anestezi altında uygulanmaktadır. Dolayısıyla lokal anestezinin sınırları Mohs mikrografik cerrahisinin de sınırlarını çizmektedir. Hastaların yaşıyla birlikte artan ko-morbiditeler bazen Mohs mikrografik cerrahisi dışında kalan yöntemlerin tercih edilmesi sonucunu doğurabilmektedir. Hastanın genel durumunu değerlendirmeden sadece tümörün durumunu değerlendirerek Mohs mikrografik cerrahisini uygulamayı seçmek elbette akılcı bir yaklaşım olmayacaktır.

HACETTEPE'DE MOHS MİKROGRAFİK CERRAHİSİ

Hacettepe'de mikrografik cerrahi ile BHK eksizyonu ilk olarak 2010 yılında Münih metoduyla başlamıştır. Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalları ortaklığında 2010-2013 yılları arasında 50 BHK hastası bu yöntemle tedavi edilmiştir. 2013 yılından itibaren Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı da bu ortaklığa katılmış ve o tarihten itibaren mikrografik cerrahi Hacettepe'de tüm dünyada daha yaygın kullanıldığı şekliyle yani Mohs mikrografik cerrahisi şeklinde uygulanmaya başlanmıştır. 2015 yılı sonu itibarıyla mikrografik cerrahiyle tedavi edilen melanom dışı deri kanseri sayısı 120'yi aşmıştır. Lokal anestezi altında gerçekleştirilen Mohs mikrografik cerrahisi işlem odası ve laboratuvarı yan yana yer almaktadır. İşlem odası standart eksizyonun uygulanabildiği herhangi bir odanın olanaklarına sahiptir. Laboratuvarda ise dokudan dondurularak kesi alınmasını mümkün kılan kriyostat adı verilen cihaz bulunmaktadır. Ayrıca patoloğun hazırla-

nan doku örneklerini eksizyonu yapan doktorla birlikte eş zamanlı olarak mikroskopta incelemesine izin veren çift başlı mikroskop bulunmaktadır. Yöntem zaman alıcı ve emek yoğun bir özellik taşımasına karşılık yüksek onkolojik kür oranları ve sınırlar konusunda şüpheye yer bırakmayan özelliğiyle yüksek riskli hastalar için altın

standart olmayı sürdürmektedir. Kanser tedavisinde “nüks” demek “sil baştan” demektir. Dolayısıyla nüks hem hasta ve hasta yakınları için, hem de ülke ekonomisi için maddi ve manevi bir külfettir. Bu nedenle nüks açısından yüksek risk taşıyan uygun hastada Mohs mikrografik cerrahisinin uygulanabilir olması bir kazançtır.

KAYNAKLAR

1. Mohs FE. Origin and progress of Mohs micrographic surgery. In Snow SN, Mikail GR. (Eds.) Mohs micrographic surgery. 2. baskı., Wisconsin The University of Wisconsin Press, 2004, 3-13.
2. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 469-74.
3. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
4. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:471-476.
5. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. 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.
6. Nguyen TH, HoDQ. Nonmelanoma skin cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 193-203.
7. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Neumann HA. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 13-19; 364 (9447): 1766-72.
8. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9(12):1149-56.
9. Mosterd van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50 (17):3011-20.
10. Nyugen TH, Murphy M: Indications, In Snow SN, Mikail GR (Eds), Mohs micrographic surgery. 2. baskı. Wisconsin, The University of Wisconsin Press, 2004; 45-54.
11. Cook J, Zitelli JA. Mohs micrographic surgery: A cost analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 7: 627-644.
12. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, Vidimos AT, Zalla MJ, Brewer JD, Begolka WB, Berger TG, Bigby M, Bologna JL, Brodland DG, Collins S, Cronin TA, Dahl MV, Grant-Kels JM, Hanke CW, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: A report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 531-50.
13. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 574-578.
14. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:713-718.
15. www.nccn.com
16. Salashe SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epithelioma. A study of subclinical extension in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7: 387-394.
17. Hendrix JD, Parlett HL. Micronodular BCC carcinoma: A deceptive histologic subtype with frequently undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996;132: 295-298.
18. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-94.
19. Lawrence N, Cattel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:30-33.



MELANOM DIŞI DERİ KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Bilgehan Şahin, Dr. Enis Özyar

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Dünyada en sık görölen kanser tipi olan melanom dışı deri kanserinde altın standart cerrahi eksizyon olmakla beraber kozmetik veya fonksiyonel kaygılar nedeni ile radyoterapinin kullanım sıklığı artmaktadır. Definitif veya adjuvan radyoterapi lokal ve bölgesel hastalık kontrolünü sağlayıp, cerrahi sonrası yineleme oranlarını azaltmak, palyatif radyoterapi ise tedavi edilemeyen yaygın hastalıklarda hayat kalitesini arttırmak amacı ile uygulanabilmektedir.

Summary:

Despite the fact that surgery is the golden standard of the world's most frequent cancer Non-Melanoma Skin Cancer, radiotherapy utilisation is increasing for the sake of cosmetic and functional measures. Definitive and adjuvant radiotherapy decreases relapse rates after surgery by ensuring local and regional control, also palliative radiotherapy can be used for enhancing quality of life in advanced incurable patients.

Giriş

Radyoterapi, 1896 yılından itibaren başlangıçta deri kanserlerinde olmak üzere, tüm malign hastalıkların tedavisinde kullanılan lokal ve bölgesel bir tedavi yöntemidir. Deri kanserlerinin genellikle yüzeysel lezyonlar olması nedeni ile radyoterapi penetran ışınlar yerine yüzeysel etkili ışınlar kullanılarak uygulanmaktadır. Deri kanserlerinde kullanılan radyoterapi teknikleri arasında düşük enerjili x-ışınları, ortovoltaj ışınları, günümüzde gelişmiş merkezlerde de bulunan lineer hızlandırıcılardan elde edilen elektron demetleri ve brakiterapi bulunmaktadır⁽¹⁾. AŞağıda histopatolojik tiplere göre uygulanan radyoterapi uygulamaları ve alınan sonuçlar özetlenmektedir.

Bazal Hücreli Kanserler (BHK):

Cerrahi tedavi altın standart olmakla beraber hasta ve tümör özelliklerine göre radyoterapi tercih edilebilir. Cerrahi sırasında deri grefti veya flap gerekebilecek yüz-

de orta hatta veya nazal yerleşimli tümörü olan yaşlı hastalarda radyoterapi öncelikli tercih olarak sunulabilir. İç kanthus ya da alt göz kapağı tümörleri de radyoterapi için uygun yerleşimli anatomik alanlardır^(1,2). Büyük veya derin invazyonlu lezyonlar definitif radyoterapi ile tedavi edilebilmelerine karşın lokal kontrol oranları daha düşüktür. Kemik ya da kartilaj invazyonu, radyoterapi için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte lokal kontrol oranları %50-75 olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Hastalığın boyutu hastalığın kontrolünü etkileyen faktörlerdendir, 5 yıllık hastalık lokal kontrol oranları T1 hastalıkta %96.1, T2 hastalıkta %95.6 ve T3 hastalıkta %88.6 olarak bildirilmiştir. Derin yerleşimli, invazif, büyük lezyonlarda cerrahi ve sonrasında adjuvan radyoterapi gibi kombine yaklaşım uygulanabilir⁽⁴⁾.

Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar genellikle tekrarlama eğiliminde olduklarından ek tedavi yapılmadan gözlem önerilmemektedir. Marjin pozitifliğinde hasta özelliklerine göre re-rezeksiyon veya radyoterapi öne-

rilir. Cerrahi ile radyoterapinin etkinliğini karşılaştıran tek randomize prospektif çalışma Avril ve ark.'nın 1982'de başladığı ve 1997 yılında yayınladıkları 347 hastanın değerlendirildiği çalışmadır. 4 yıllık lokal rekürrens riski cerrahi ile % 0.7 bulunurken, radyoterapi ile %7.5 bulunmuştur (p=0.003). Radyoterapi ile tedavi edilen 171 hastanın %55'i düşük doz Ir-192 telleri ile 5-7 günde referans isodoz hattında 65-70 Gy tanımlanan brakiterapi ile, %33'ü 50 kV ortovoltaj makinelerinde 2 fraksiyonda 2. hafta ara ile toplam 36-40 Gy verilerek, sadece % 12'si konvansiyonel 85-250 kV yüzeyel radyoterapi cihazlarında uygulanmıştır. Günümüzde kullanılan elektron demetleri, konformal, IMRT veya IGRT teknikleri uygulanmamıştır. Bu çalışmada kullanılan brakiterapi ise oldukça kişisel tecrübe ve yeteneğe bağlı bir uygulama olup tedavi başarısında kişisel faktörler ön plandadır. Bu çalışma ile ilgili başka bir eleştiri noktası ise tümör boyutlarındaki randomizasyon problemidir. Lokal rekürrens ve morbidite oranı düşük olan 1 cm'den küçük tümörler cerrahi kolunda fazla iken (cerrahi kolun %61'i, radyoterapi kolunun %53'ü < 1cm), daha büyük tümörler ise radyoterapi kolunda fazladır (cerrahi kolun %39'u, radyoterapi %47'ü > 1cm). Bu çalışma, günümüz cerrahisi ile modern radyoterapi arasında lokal kontrol etkinlikleri açısından yorum yapmak için yeterli veri sunmamaktadır⁽⁵⁾.

Güvenli cerrahi sınır mesafesi ile ilgili bir konsensus olmamasına rağmen Zitelli ve ark. 1998 yılında yaptığı çalışmada, 2 cm'den küçük tümörler için 4 mm güvenli sınır ile lokal rekürrens olasılığı %5'in altında bildirilmiştir⁽⁶⁾. Literatürde, radyoterapinin dozu ve fraksiyonu da merkezler arasında çeşitlilik göstermektedir. Cho ve ark. 2014 yılında yayınladıkları metaanalizde 1984 ile 2013 yılları arasında 13 ayrı çalışmayı değerlendirmişler ve farklı doz ve fraksiyonları incelemişlerdir. Tek fraksiyonda 21 Gy ile 25 fraksiyonda 60 Gy arasında değişen şemalarda, %84.2 ile %100 arasında kür oranları belirtilmiştir (Tablo 1). Farklı doz şemaları ile etkinlik ve kozmetik sonuçları kıyaslayan randomize bir veri bulunmakla beraber 2 cm'den küçük tümörü olan yaşlı veya medikal inoperabl hastalarda 5 fraksiyonda 35 Gy gibi hipofraksiyone rejimler uygulanabilir⁽¹⁾. Kwan ve ark.'ın 182 hastalık retrospektif çalışmasında 3500cGy/5 fraksiyonda; 4000 - 4500cGy/10 fraksiyonda; 5000 - 5500cGy/15 - 20 fraksiyonda; 6000cGy/25 fraksiyonda ve konvansiyonel 200cGy günlük dozlarla toplam 6000cGy - 7000cGy dozları kıyaslanmış ve lokal kontrol oranları açısından değerlendirilmiştir. Bu dozlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır⁽³⁾. Tek fraksiyonda 18 Gy, 20 Gy ve 22.5 Gy verilmesi sonucunda lokal kontrol ve nekroz oranlarını Chan ve ark. bildirmişlerdir. Bu çalışmada 806 hasta ve 1005 lezyon retrospektif olarak incelenmiştir. 10 yıllık rekürrens oran-

ları %4, geç cilt nekrozu oranları ise %6'dır. Dozlar arasında lokal hastalık kontrolü açısından anlamlı fark bulunmaz iken 22.5 Gy'e çıkıldığında nekroz riskinde 3 kat artışla beraber anlamlı fark bulunmuştur. Bu nekroz vakalarının büyük kısmı kendiliğinden iyileşirken %16'sı için cerrahi eksizyon gerekmiştir. Nekroz riskinin fazlalığı sebebiyle 3 cm'den büyük tümörlerde önerilmemektedir⁽⁷⁾. Büyük tümörlerde, kötü histolojili tümör tiplerinde 66 Gy (33 fraksiyonda) ve post operatif hastalıkta 60 Gy (30 fraksiyonda) radyoterapi önerileri bulunmaktadır⁽⁸⁾. Alman S2-K öneri grubu da benzer şekilde 2-3 Gy günlük dozlar ile primer hastalık için 60-70 Gy, post operatif R1 rezeksiyon sonrasında 50-60 Gy ve R-2 rezeksiyon sonrasında 60-70 Gy önermektedirler⁽⁹⁾.

Çalışma	Histoloji	Total Doz	Fraksiyon Sayısı	Kür Oranı
Krema (2013)	BCC	35	5	%94
		45	10	
		50	20	
Cognetta (2012)	BCC/SCC	35	5	%98
		54	18	
Van Hezewijk (2010)	BCC/SCC	44	10	%97.6
		50	20	
Swanson (2009)	BCC	50	20	%90
Olschewski (2006)	BCC	57	19	%100
Kwan (2004)	BCC/SCC	35	5	%86
		45	10	
		50	20	
Zagrodnik (2003)	BCC	60	25	%84.2
		40	5	
		44	11	
Huyh (2002)	BCC	50	20	%90
		18.75	1	
		35	5	
Silva (2000)	BCC/SCC	43.75	10	%93
		57.5	25	
		-	-	
Avril (1997)	BCC	-	-	%92.5
Abbatucci (1989)	BCC/SCC	30.6	3	%95
		40.2	6	
Hall (1986)	BCC	35	5	%96
		41.5	7	
Fitzpatrick (1984)	BCC/SCC	37.5	10	%95
		21.25	1	
		37.5	5	
		42.5	5	
		47.5	5	
55	5			

Tablo 1: BHK'de Doz / Fraksiyonasyon ve kür oranlarını özetlemiştir.

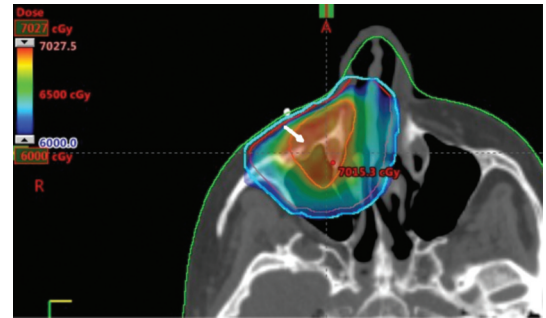
Üç boyutlu konformal tedavi planlamada hedef olan CTV'lerin (Klinik hedef hacim) nasıl oluşturulacağı da çeşitlilik göstermektedir. GTV (Gross tümör hacmi) lojuna mikroskopik hastalığı kontrol etmek için verilen emniyet sınırı iyi histolojili küçük tümörlerde 10 mm, 2 cm'den büyük infiltratif histolojili tümörlerde ise 15 - 20 mm olarak önerilmektedir. ahn ve ark.'nın 150 MDDK'lı prospektif çalışmasında tümörün mikroskopik uzanımı ile değerlendirilen faktörler içinden cerrahi girişim sayısı, gros tümörün büyüklüğü, histolojik tip istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada %95 mikroskopik hastalığı kapsayacak şekilde 2 cm'den küçük tümörler için 10 mm, 2 cm'den büyük tümörler için 13 mm emniyet sınırı verilmesi önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

Skvamoz Hücreli Kanserler (SHK)

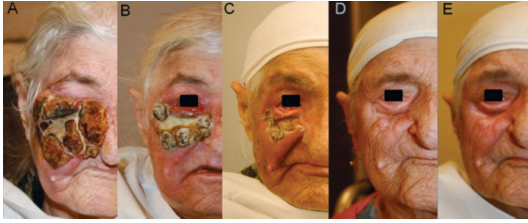
SHK'lerin bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma riski BHK'lere göre daha yüksektir. Özellikle, 4 mm'den daha kalın invazyonlu tümörler, 2 cm'den daha büyük tümörler, rekürren hastalık, yüksek gradlı tümörler, perinöral invazyon varlığı, immün süprese hastalar ve parotis gland yakınında yer alan tümörler, lokal rekürrens ve nodal metastatik hastalık açısından daha yüksek risklidir. British Association of Dermatologists ve NCCN bu gibi yüksek riskli hastalarda multidisipliner bir yaklaşım önermektedirler. Bu hastalarda, 10 mm'den geniş cerrahi sınır hattı veya Moh's mikrografik cerrahisinin ardından adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Brodland ve ark'ın çalışmasında 2 cm'den küçük hastalıklarda 4 mm eksizyon sınırı yeterli görülürken, 2 cm'den büyük tümörlerde 6 mm cerrahi eksizyon sınırı güvenli kabul edilmiştir⁽⁶⁾. Choo ve ark ise ortalama 5.2 mm mikroskopik uzanım bildirdikleri çalışmalarında 10 – 15 mm güvenli alan sınırı önermişlerdir⁽¹¹⁾. Başka bir çalışmada ise 2 cm'den küçük tümörler için 11 mm, 2 cm'den büyük tümörler için 14 mm CTV emniyet sınırı önerilmiştir⁽¹⁰⁾. Tam olmayan eksizyon sonrasında lokal rekürrens ve bölgesel lenf nodu metastaz riski belirgin arttığından, ayrıca bölgesel lenf nodu metastazının ise literatürdeki çalışmalarda sağ kalımı etkileyen primer faktör olduğu bilinmesi nedeniyle bu hastalarda adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Babington ve ark. çalışmalarında, bu hastalarda sadece cerrahi ile yineleme riski % 37 iken adjuvan radyoterapi eklenmesi ile lokal rekürrens riskinin % 6'ya düştüğünü bildirmişlerdir⁽¹²⁾.

Hangi yüksek riskli hastaların, bölgesel lenf nodlarına yönelik olarak boyun diseksiyonu ya da nodal radyoterapi gibi elektif nodal tedavi alması gerektiğini belirten bir görüş birliği olmamakla beraber rekürren, 4 mm'den daha derin invazyonlu ve parotis gland komşuluğundaki tümörlerde elektif nodal tedavi önerilmektedir. Elektif nodal tedavinin planlanabilmesi için meme kanserinde uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisinin güvenilirliği hakkında prospektif data henüz olgunlaşmamıştır. Taylor ve ark. çalışmasında; parotis gland yakınındaki SHK'li lenf nodu metastazı olan 37 hasta cerrahi ardından postoperatif lenf nodu ışınlanması yapılarak tedavi edilmiş ve %89 lokal kontrol oranı bildirilmiştir. Bu çalışmada 3 cm ve üzerindeki nodal hastalıkta ve ektrakapsüler yayılım varlığında kombine tedavi önerilmektedir. Başka bir çalışmada ise multipl lenf nodları, ektranodal yayılım, yakın cerrahi sınırlar, perinöral invazyon gibi kötü prognostik faktörleri olan hastalarda cerrahiye eklenen adjuvan 30 fraksiyonda 60 toplam dozlu radyoterapinin 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranını %70-75'lere çıkarttığı gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Wang ve ark. 28 yıllık verilerini retrospektif olarak değerlendirdikleri boyun metastatik 122 hastalık çalışmalarında cerrahi ile cerrahi ardından adjuvan radyoterapi kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Multivaryan analizde radyoterapinin eklenmesi, ektrakapsüler yayılım, nodal patolojik evre hastaliksız sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Disseke lenf nodu bölgesine 30 fraksiyonda 60 Gy, karşı boyuna 25 fraksiyonda 50 Gy radyoterapinin eklenmesi 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranını %34'ten %74'e çıkarmıştır (p=0.001), 5 yıllık genel sağ kalım oranını ise %27'den %66'a arttırmıştır. (p=0.003)⁽¹⁴⁾. Multipl metastatik lenf nodları, ektranodal hastalık, yakın cerrahi sınırlar ve perinöral invazyon gibi kötü prognostik faktörler lokal rekürrens ve uzak metastaz riskini arttırmaktadırlar. Bu gibi kötü prognozlu hasta gruplarında eş zamanlı kemoterapi etkinliğini araştırmak üzere Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 05.01 çalışmasını başlatmıştır. Eş zamanlı karboplatin etkinliğinin araştırıldığı çalışma hasta alımını tamamlamış olmasına rağmen daha sonuçları bildirilmemiştir. Perinöral invazyon ise bas-boyun cilt SHK'lerinin %3.7'inde pozitif olduğu bildirilen bölgesel ve uzak yineleme riskini arttıran başka bir kötü prognostik faktördür. Gluck ve ark'nın çalışmasında retrospektif perinöral invazyonlu hastalar değerlendirilmiş olup simultane integre boost tekniği ile GTV, yüksek risk CTV ve düşük risk CTV lojlarına, 35 fraksiyonda sırasıyla 70 Gy, 60-63 Gy ve 54-56 Gy önerilmektedir. Baş-boyun bölgesi dışında inginal ya da aksilla gibi bölgelerde de lokal bölgesel yineleme riskini azaltmak amacıyla adjuvan 25 fraksiyonda 50 Gy toplam dozlu radyoterapi yapılabilir. Cerrahinin uygulanmadığı, sadece radyoterapinin uygulanabildiği durumlarda definitif dozu 60-66 Gy'lere artırılması önerilmektedir⁽¹⁵⁾ (Resim 1-2).



Resim 1: İkinci cerrahi sonrasında infraorbital sinir çevresinde frozen biyopsisi pozitif gelen nüks SHK hastasının doz dağılım görüntüsü; Simultane integre boost tekniği ile nüks tümör hatına 66 Gy (turuncu çizgi) / Güvenlik marjı ile beraber PTV'juna 60 Gy planlanmıştır. (CTV: kırmızı çizgi, beyaz ok: infraorbital sinir trasesi)



Resim 2: İki kere cerrahi rezeksiyon yapılmış, cerrahi sınırı pozitif olan hastaya adjuvan tedavi uygulanmamış ve hasta nüks olmuştur. Medikal inoperabl olan hastada progresyon gelişmiş ve tedavi için başyurmuştur. IMRT ile 4240cGy (212cGy/1fr) ardından 1600cGy (200cGy) boost tedavisi almıştır. (A- Radyoterapi öncesinde, B- Radyoterapinin 15. gününde, C- Radyoterapi sonunda, D- Radyoterapi sonrası 2. ay ve E- Radyoterapi sonrası 5. ay takip görüntüleri.

Merkel Hücreli Kanser:

Merkel hücreli Kanser (MHK) primer bir küçük hücreli, nöroendokrin karsinom olup bölgesel yineleme ve uzak metastaz riski yüksektir. Sadece cerrahi ile bölgesel relaps riski için %40-50 aralığında oranlar bildirilmiştir. Bölgesel relapsları azaltmakta ve sağkalımı arttırmakta radyoterapi etkindir. MHK'li en geniş hasta sayılı çalışmada 2 cm'den büyük tümörlerde adjuvan radyoterapinin eklenmesi medyan genel sağkalımı 21 aydan 50 aya çıkarmıştır. ($p=0.003$)⁽¹⁶⁾. 179 hastalık başka bir retrospektif çalışmada cerrahi sınır mesafesinin 1 cm'den az olduğu durumlarda adjuvan radyoterapinin eklenmesi lokal rekürrens riskini %25'ten %4.9'a indirdiği belirtilmiştir. Radyoterapi eklenmesi ile lokal kontrol %90, bölgesel nodal kontrol ise %75 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Lewis ve ark. sunduğu metaanalizde değerlendirilen 132 çalışma ve 1254 hastalık verinin sonucunda adjuvan radyoterapinin eklenmesi lokal nüks riskini 3.7 kat azalttığı bildirilmiştir ($p<0.001$). 1 yıllık ve 5 yıllık lokal kontrol oranları sadece cerrahi ile %71 ve %61 iken kombine kolda %90 ile %88 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Tedavi alanı; eksizyon hattını, doku katmanlarını ve bölgesel lenf nodu alanlarını içermelidir. Bolusla beraber megavoltaj fotonlar ya da 9-12 MeV elektron enerjileri ile 20-25 fraksiyonda 50 Gy planlanabilir. Adjuvan ya da eş zamanlı carboplatin- etoposide bazlı kemo-terapi rejimlerinin etkinliği bildirilmiştir. TROG 96.01 çalışmasında 53 hastaya eşzamanlı carboplatin – etoposid verilmiştir. Alt ekstermite yerleşimi ve nodal hastalık anlamalı kötü prognostik faktörler olarak saptanırken 3 yıllık genel sağkalım, lokorejyonel kontrol ve uzak metastaz kontrol oranları sırasıyla %76, %75 ve %76 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Adneks Karsinomları:

Sebase karsinomlar, ektrin veya apokrin karsinomlar, mikrokistik adneks karsinomları gibi alttipleri bildiril-

miştir. Oldukça nadir olan bu histolojik tipte bölgesel yinelemeler ve uzak metastazlar sık görülür. Tam olmayan cerrahiler sonrasında adjuvan radyoterapi önerilebilir. Diğer MDDK'ine benzer dozlar bildirilmekle beraber adneks karsinomları ile ilgili veriler oldukça sınırlı olduğundan hasta bazlı tedaviler önerilmektedir^(20, 21).

Erken ve Geç Yan Etkiler:

Radyoterapinin yan etkileri, tedavi sırasında ve 3 ay sonrasında olanlar erken ve 3 aydan sonra olanlara ise geç yan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Yan etkiler günlük uygulanan tedavi dozu, toplam doz, uygulanan enerji ve tedavi alanı ile ilişkilidir.

Erken yan etkiler genellikle eritem, kuru deskuamasyon, ıslak deskuamasyon ve nekroz sırasıyla izlenir. Aynı yan etkiler tedavi sonrasında azalarak geriler ve normale döner. Erken yan etkiler genellikle hafif ve hasta konforunu çok etkilemez.

Geç yan etkiler ise telanjiektazi, epidermal atrofi, hipo ya da hiperpigmentasyon ve nekrozdan meydana gelir. Fraksiyon başına uygulanan dozun 3 Gy'den fazla olması, total dozun 55 Gy'den fazla olması, geniş ve derin invazyonlu tümörler, korunmasız güneş maruziyetinin devam etmesi gibi faktörlerin radyoterapinin geç yan etkilerinin artmasına ve kozmetik sonuçların kötüleşmesine sebep oldukları bildirilmiştir⁽²²⁾. Hastalık tekrarlarının önlenmesi ayrıca mevcut radyoterapi alanında geç yan etkilerin önlenerek iyi kozmetik sonuçlar alınması için güneş ve solaryum gibi yapay UV kaynaklarından korunma önerilmektedir. Cerrahi ile radyoterapinin sonuçlarını kıyaslayan randomize prospektif tek çalışma Petit ve ark.'nın 4 yıllık takip sonrasında cerrahinin üstünlüğünü bildiren güncel radyoterapi tekniklerinin kullanılmadığı fraksiyon başına 20 Gy yüksek gibi dozlar hipofraksiyone rejimler ile kozmetik sonuçların değerlendirildiği çalışmadır⁽²³⁾. Genç hastalarda özellikle yüz bölgesine radyoterapi yapılırken fraksiyon başına düşük doz rejimleri (<2 Gy) önerilmektedir. Bu fraksiyonasyonlarda bile alan içi hipopigmentasyon veya telanjiektaziler görülebilmektedir⁽²⁴⁾.

Sonuç:

MDDK'leri insidansı en sık görülen BHK'den en nadir görülen histolojik alttiplere kadar geniş bir spektrum oluşturmaktadırlar. Yeni gelişen Moh mikrocerrahi, fototerapi, lazer tedavileri, kriyoterapi, topikal immun modifikasyonlu kremler ve Vismodegib gibi hedgehog yolak inhibitörleri gibi yeni ilaç ve yaklaşımlara rağmen güncel tekniklerin kullanıldığı radyoterapi lokal kontrolü sağlamada ve uzak metastazların önlenmesinde etkin bir rol oynamakta ve diğer tedavilere uygun bir alternatif sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TC. Utility of Radiotherapy for Treatment of Basal Cell Carcinoma: Review. *Br J Dermatol*. 2014 (171)968-973
2. Veness, M.J.: The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol*. 52(3) 278-286
3. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:406-11.
4. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al.: Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 993-1001.
5. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76:100-6.
6. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-344
7. Chan S, Dhadda AS. Single fraction radiotherapy for small superficial carcinoma of the skin. *Clin Oncol* 2007;19:256-9
8. NCCN Basal Cell Skin Cancer Version 1.2016. www.nccn.org ; 2015;BCC-C
9. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, et al.: Brief S2k guidelines – Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 Suppl 3: 10-5, 11-6.
10. Kahn L, Choo R. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 263-266
11. Choo R, Woo T, Assaad D, Antonyshyn O, Barnes E, McKenzie D, et al. What is the microscopic tumor extent beyond clinically delineated gross tumor boundary in nonmelanoma skin cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1096-9
12. Babington S, Veness MJ. Squamous cell carcinoma of the lip: Is there a role for adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2003;73:621-5
13. Taylor BW, Brant Ta. Carcinoma of the skin metastasis to parotid area lymph nodes *Head Neck* 1991 13:427-433
14. Wang JT, Palme CE. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy *Head Neck* 2012 10:1524-8
15. Gluck I, Ibrahim M, Popovtzer A, et al: Skin cancer of the head and neck with perineural invasion: Defining the clinical target volumes based on the pattern of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:38-46, 2009.
16. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI: Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 27:1043-1047, 2009
17. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience *Ann Surg Oncol* 2015 10:1245
18. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, et al: Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 142:693-700, 2006
19. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al: High risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study—TROG 96.07. *J Clin Oncol* 21:4371-4376, 2003.
20. Pugh TJ, Lee NY, Pacheco T, et al: Microcystic adnexal carcinoma of the face treated with radiation therapy: A case report and review of the literature. *Head Neck* 34:1045-1050, 2012
21. Baxi S, Deb S, Weedon D, et al: Microcystic adnexal carcinoma of the skin: The role of adjuvant radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 54:477-482, 2010.
22. van Hezewijk M, Creutzberg CL, Putter H et al. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: analysis of 434 cases. *Radiother Oncol* 2010; 95:245-9.
23. Petit JY, Avril MF, Margulis A et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:2544-51.
24. Olschewski T, Bajor K, Lang B et al. [Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: importance of low dose per fraction on long-term outcome]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:124-30.



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa



T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleŐtirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaŐta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleŐtirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V. 'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Sresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, baŐvurusunda ne kadar sreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaŐı olmak ve 40 yaşından gün almamıŐ bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branŐta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziği, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branŐlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık ğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı zgemiŐ (C.V.)
- Resimli Nfis Cüzdanı rneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS, DS, YDS, TOEFL, v.s.)
- ÇalıŐtıđı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve blmdıŐı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kiŐiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

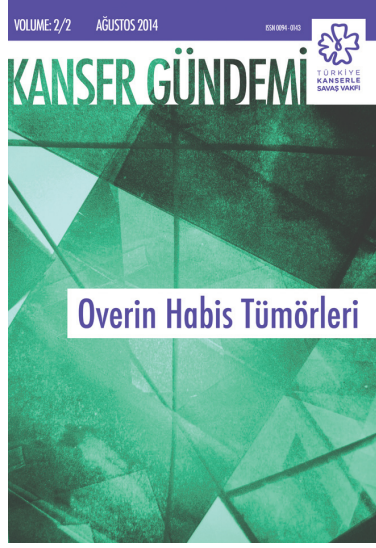
Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danıŐmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. ÇalıŐmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V. 'na geŐiŐme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V. 'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danıŐmanına ve Vakıf'a bildirir. Söz konusu koŐulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleŐmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalıŐmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V. 'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI