T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

8 YILLIK (2016 - 2023) BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARININ KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİNİN ANALİZİ

Dr. Asif BAYRAMOV

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

8 YILLIK (2016 - 2023) BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARININ KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİNİN ANALİZİ

Dr. Asif BAYRAMOV

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat DEMİRİZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2025

TEŞEKKÜR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimde çok emekleri bulunan, tez yazım sürecinde de sadece destek olmakla kalmayıp benim kadar emek veren ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Murat DEMİRİZ hocama, eğitim sürecimde çok emekleri bulunan, her zaman ilgi ve desteklerini hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Mükerrem SAFALI, Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN, Prof. Dr. Gülçin ŞİMŞEK, Prof. Dr. Armağan GÜNAL, Doç. Dr. Pınar CELEPLİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve destek olan Uzm. Dr. Ertuğrul ÇELİK, Uzm. Dr. Egemen AKINCIOĞLU, Uzm. Dr. Elçin KADAN, Uzm. Dr. Aysu SADİOĞLU, Uzm. Dr. Duygu TÜRKBEY ŞİMŞEK, Uzm.Dr. Gülşah AKGÜL, Uzm. Dr. Hale KIVRAK ve Uzm. Dr. Melih KILINÇ'a,

Birlikte çalıştığım, çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Ceren SAĞIROĞLU, Dr. Fuad ATABAY, Dr. Merve MERT, Dr. Duygu BAYRAM, Dr. Zeliha YILDIZ, Dr. Pelin SEÇKEN, Dr. Ceren BİLGİN, Dr. Zeynep GICIR, Dr. Elif Yağmur ÇİFTÇİ, Dr. Muhammed Mustafa AYTÜRK, Dr. Ayça ATAŞ, Dr. Nazif Alperen YILDIRIM, Dr. Talha TÜRKCAN, Dr. Seda GÖKÇEN, Dr. Doğa BULUZ, Dr. Ozan Doğaç KILIÇ, Dr. Asiye Nur DALCI, Dr. Tolgahan YILMAZ'a,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan yokluğuna asla alışamayacağım babam Arif BAYRAMOV'a, çok sevdiğim canım annem Gülhanım BAYRAMOVA'ya ve kardeşlerim Afet BAYRAMOVA'ya ve Samet BAYRAMOV'a,

Canım kızlarıma Leyla BAYRAMLI ve Gülay BAYRAMLI'ya, tanıştığımız ilk günden itibaren, her günümde varlığını, desteğini ve sonsuz sevgisini hissettiğim, ebedi aşkım, değerli eşim Dr. Günay BAYRAMOVA'ya derin sevgi, minnet ve teşekkürleri borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Asif BAYRAMOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER vi
TABLOLAR viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ 3
2.2. ETİYOLOJİ 3
2.3. PATOGENEZ VE GENETİK FAKTÖRLER 5
2.4. KLİNİK BULGULAR 7
2.4.1. Genel Klinik Özellikler 7
2.4.1.1. Gorlin-Goltz sendromu 8
2.4.1.2. Bazex - Dupre - Christol Sendromu 8
2.4.2. Rekürrens 8
2.4.3. Metastaz 10
2.4.4 Tedavi 10
2.5. PATOLOJİK ÖZELLİKLER 11
2.5.1. Histopatoloji 11
3. HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLER 14
3.1. NODÜLER BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 14
3.2. YÜZEYEL BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 17
3.3. MİKRONODÜLER BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 19
3.4. İNFİLTRATİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 21
3.5. SKLEROZAN/MORFOEİK BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 23
3.6. BAZOSKUAMÖZ KARSİNOM 25
3.7. SARKOMATOİD DİFERANSİYASYON GÖSTEREN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 27

3.8. ADNEKSİYAL DİFERANSİYASYON GÖSTEREN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 28
3.9. FİBROEPİTELYAL BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM 29
4. İMMÜNHİSTOKİMYA 31
5. AYIRICI TANI 34
5.1. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM 34
5.2. TRİKOEPİTELİOMA 34
5.3. BAZALOİD FOLLİKÜLER HAMARTOM 35
6. MATERYAL VE METOD 36
6.1.VAKA SEÇİMİ 36
6.2. İSTATİKSEL YÖNTEM 36
7. BULGULAR 38
8. TARTIŞMA 57
9. SONUÇ 65
10. KAYNAKLAR 67
11. ÖZGEÇMİŞ 74
12. EKLER 75
EK-1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 75
EK-2. TEZ KONUSU 77
EK-4. TURNİTİN ORJİNALLİK RAPORU 82

KISALTMALAR

ACS : American Cancer Society
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AR : Androjen reseptörü
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2
BHK : Bazal hücreli karsinom
BSK : Bazoskuamöz karsinom
CD34 : Cluster of differentiation 34
CD43 : Cluster of differentiation 43
CD117 : Cluster of differentiation 117
CEA : Carcinoembryonic antigen
CK : Sitokeratin
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
DTE : Desmoplastik trikoepitelioma
EMA : Epitelyal membran antijen
GFAP : Glial fibriller asidik protein
GLI : Gliom ilişkili onkojen
HHS : Hedgehog sinyal
LVİ : Lenfovaskuler invazyon
MAK : Mikrokistik adneksial karsinom
MHK : Merkel hücreli karsinom
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NBHKS : Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu
PNİ : Perinöral invazyon
PTCH1 : Patched homolog 1
SHK : Skuamöz hücreli karsinom
SMA : Düz kas aktin
SMO : Smoothened
TIL : Tumor infiltrating lymphocyte
UKKA : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
UV : Ultraviyole

WHO **:** World Health Organization

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hedgehog sinyal yolağı (28). 6
Şekil 3.1. Nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40). 15
Şekil 3.2. Ülser ile karakterli nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40). 15
Şekil 3.3. Keratotik değişikliklerin izlendiği nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40). 16
Şekil 3.4. Kistik alanlar izlenen nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x100). 16
Şekil 3.5. Kistik alanlar izlenen nodüler bazal hücreli karsinom (BerEP4 x100). 17
Şekil 3.6. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x100). 18
Şekil 3.7. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x100). 18
Şekil 3.8. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x200). 19
Şekil 3.9. Mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40). 20
Şekil 3.10. Mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x100). 20
Şekil 3.11. Perinöral invazyon gösteren mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x200). 21
Şekil 3.12. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x40). 22
Şekil 3.13. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x100). 22
Şekil 3.14. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x200). 23
Şekil 3.15. Sklerozan/morfoeik bazal hücreli karsinom (H&E x100). 24
Şekil 3.16. Sklerozan/morfoeik bazal hücreli karsinom (H&E x100). 24
Şekil 3.17. Bazoskuamöz karsinom A. H&E x100, B. H&E x200, C. p53 x200. 26
Şekil 3.18. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200). 27
Şekil 3.19. Adneksiyal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200). 28
Şekil 3.20. Adneksiyal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200). 29
Şekil 3.21. Fibroepitelyal bazal hücreli karsinom (H&E x100). 30
Şekil 3.22. Fibroepitelyal bazal hücreli karsinom (H&E x200). 30
Şekil 4.1. Bazal hücreli karsinom. A. BerEP4 x200, B. CK5/6 x200, C. Ki-67 x200. 33

Şekil 7.1. Bazal hücreli karsinom olgularının yaşa göre pay grafik olarak dağılımları. 38
Şekil 7.2. Bazal hücreli karsinom olgularının erkek cinsiyet ve yaşa göre pay grafik olarak dağılımları. 39
Şekil 7.3. Bazal hücreli karsinom olgularının kadın cinsiyet ve yaşa göre pay grafik olarak dağılımları. 39
Şekil 7.4. Bazal hücreli karsinom olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları. 41
Şekil 7.5. Bazal Hücreli Karsinom Lezyonlarının Lokalizasyon Dağılımları 42
Şekil 7.6. Bazal Hücreli Karsinom Subtiplerinin Dağılımı 44
Şekil 7.7. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Tümör Çapı ve Kalınlıkları 46
Şekil 7.8. BHK Hastalarının Ülser varlığına Göre Yaş, Tümör Çapı ve Kalınlıkları 52
Şekil 7.9. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Yaş, Tümör Çapı ve Kalınlıkları 55

TABLOLAR

Tablo 2.1. BHK etyolojisinde rol alan risk faktörleri 4
Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına 10
Tablo 2.3. BHK'ların Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması 13
Tablo 7.1. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Demografik ve Klinik Verilerine Ait Bulgular 40
Tablo 7.2. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Histopatolojik Verilerine Ait Bulgular 43
Tablo 7.3. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 7.4. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması 47
Tablo 7.5. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 48
Tablo 7.6. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması 50
Tablo 7.7. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Ülser Varlığına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 51
Tablo 7.8. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Ülser Varlığına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması 53
Tablo 7.9. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarında Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması 54
Tablo 7.10. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması 56

ÖZET

Bazal hücreli karsinom (BHK) derinin en sık görülen malignitesidir ve insidansı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, klinik verileri kullanarak BHK'un cinsiyet, yaş, histopatolojik subtip, lokalizasyona göre dağılımını incelemek ve ayrıca BHK'un subtiplerinin diğer epidemiyolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi ve anlamlık düzeylerinin saptanması, son Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)) göre revize edilmesi ve olguların tekrar gözden geçirilmesi, literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, 8 yıllık (2016 - 2023) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuarındaki 508 hastanın histopatolojik olarak BHK tanısı almış vakaları dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların lokalizasyonu, histopatolojik sonuç verileri retrospektif olarak incelenerek; tümörler subtiplere, daha sonra düşük risk grupu ve yüksek risk grupu olarak gruplanarak karşılaştırılıp risk analizi yapıldı.

Çalışmamızda hastaların yaş dağılımına göre, tümör çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmektedir. En sık görülen subtipler sırasıyla nodüler, yüzeyel ve sklerozan/morfeik subtipler olduğu görüldü. Lezyonlar anatomik bölgelere göre gruplandırıldığında en fazla baş-boyun bölgesinde; en sık burunda görüldü. Yaşlı hastalarda tümör çapı ve kalınlığı anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. Yaşlı hastalarda "TIL" artışı tespit edilmiştir. Yaşlı hastalarda ülser görülme oranı belirgin derecede yüksek görülmüştür. Yüksek rekürrens riskli BHK subtiplerinde (sklerozan/morfeik, infiltratif) ülser görülme sıklığında artış saptanmıştır. Ayrıca, büyük çap ile kalınlığa sahip tümörlerde ülser görülme sıklığında artış görülmüştür.

Bu çalışma, BHK olgularının demografik özellikler ile histopatolojik çeşitlilik profillerini sistematik biçimde inceleyerek, klinikopatolojik davranış dinamiklerine ışık tutmaktadır. Çalışma özellikle, ülser varlığı ve ileri yaş faktörlerinin, tümörün lokal agressiv davranışı üzerinde anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar, özellikle yüksek risk kategorisindeki tümör subtiplerinde, tarama protokollerinin optimize edilmesi ve cerrahi rezeksiyon sırasında negatif sınır güvenliğinin multidisipliner yaklaşımlarla sağlanması gerekliliğini

verilerle desteklemektedir. Ayrıca, “TIL”ın prognostik belirleyici olarak klinik kullanım potansiyeli, ileride yapılacak çalışmalarda daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bazal Hücreli Karsinom, Subtip, Lokalizasyon, Ülser

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy of the skin and its incidence is increasing. The main purpose of this study was to examine the distribution of BCC according to gender, age, histopathological subtype, and localization using clinical data, and also to determine the relationship between BCC subtypes and other epidemiological parameters and to determine their significance levels, to revise the cases according to the latest World Health Organization Classification (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)), and to compare them with the data in the literature.

This study included the histopathologically diagnosed BCC cases of 508 patients in the Medical Pathology Department Laboratory of Gülhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences for 8 years (2016 - 2023). The demographic characteristics of the patients, the localization of the lesions, and the histopathological result data were retrospectively examined; The lesions were grouped into subtypes, then into low-risk and high-risk groups, and compared, and risk analysis was performed.

In our study, according to the age distribution of the patients, the tumor is mostly seen in the elderly population. The most common subtypes were seen as nodular, superficial and sclerosing/morpheic subtypes, respectively. When the lesions were grouped according to anatomical regions, they were most frequently seen in the head and neck region; most frequently in the nose. Tumor diameter and thickness were found to be significantly larger in elderly patients. An increase in “TIL” was detected in elderly patients. The rate of ulcers was significantly higher in elderly patients. An increase in the frequency of ulcers was detected in BCC subtypes with a high recurrence risk (sclerosing/morpheic, infiltrative). In addition, an increase in the frequency of ulcers was observed in tumors with large diameters and thicknesses.

This study systematically examines the demographic characteristics and histopathological diversity profiles of BCC cases, shedding light on the clinicopathological behavioral dynamics. The study particularly reveals that the presence of ulcers and advanced age factors show a significant correlation on the local aggressive behavior of the tumor. The results obtained support the necessity of

optimizing screening protocols and ensuring negative margin safety during surgical resection with multidisciplinary approaches, especially in high-risk tumor subtypes. In addition, the potential for clinical use of “TIL” as a prognostic marker should be addressed in more detail in future studies.

Keywords: Basal Cell Carcinoma, Subtype, Localization, Ulcer

1. GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom (BHK), sık rastlanan, yavaş büyüyen ve ender olarak metastaz yapan bir tümördür. Açık deri renkli insanlarda, kronik güneş etkisine maruz kalmış bölgelerde görülür. BHK'lar en sık görülen kutanöz tümörlerdir ve cilt tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluştururlar. 100.000 kişi başına göre görülme sıklığı Kanada'da 106, güneydoğu Amerikada 980 ve Avustralya'da 1193'e kadar değişir. BHK'ların genel insidansı, özellikle 70 yaşından büyük erkeklerde artmaktadır (1,2). Yavaş büyüyen bir tümördür ve nadiren metastaz yapar, ancak yüz bölgesinde yer alması, nüks eğilimi, çoklu lezyonlar göstermesi ve lokal invazyon göstermesi nedeniyle önemli morbiditeye yol açabilir. BHK ile follüküler köken arasındaki bağlantılar nedeniyle, trikoblastik karsinom olarak yeniden adlandırılması ve epidermisin bir tümörü olarak dahil edilmemesi tavsiye edilse de BHK'larda foliküler farklılaşma ve foliküler belirteçlerin ekspresyon kanıtları, bu terimi değiştirmeyi önermemiştir (3,4).

Kendine özgü klinik, histolojik bulguları olan, ancak epidemiyoloji ve etiyolojisi benzer çok sayıda morfolojik subtipi vardır. Tüm subtiplerin ortak noktası, hiperkromatik çekirdekli ve dar sitoplazmalı bazaloid hücrelerden oluşan yuvaların varlığıdır. BHK çeşitli subtipler, farklı lokasyon tercihleri ve klinik gidişat gösterir. BHK genellikle baş-boyun bölgesinde görülür, ayrıca perianal ve genital bölgede, tırnak ünitesinde, avuç içi ve tabanda da olgular bildirilmiştir. Dermoskopi, klinik tanının görsel muayeneye göre duyarlılığını %67'den %85'e çıkarmaktadır (5).

ABD'de yılda 1 milyondan fazla bazal hücreli karsinomun tedavi edildiği tahmin edilmektedir. Güneş maruziyeti, risk faktörleri arasında en önemlisidir. Bazal hücreli karsinom ABD'nin sıcak, güney bölgelerinde daha sıktır. Kuzey Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında, çok güneş alan Avustralya gibi ekvatoryal ülkelerde insidansı 40 kat daha yüksektir. Bu tümörler lokal eksizyon ile tam tedavi edilir. Ancak hastaların %40'ında 5 yıl içinde başka bir bazal hücreli karsinom gelişir. Uzun yıllar ihmal edilmeleri halinde, ilerlemiş lezyonlar ülsere olabilir, derin dokulara, hatta kıkırdak ve kemiklere lokal invazyon oluşabilir. Metastazlar son derece nadirdir. Lokal veya metastatik tümörlerin tedavisinde Hedgehog yolağı inhibitörleri kullanılmaktadır (6).

Bu çalışmaya, 8 yıllık (kasım 2016 - kasım 2023) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuarındaki 202'si kadın, 306'sı erkek olmak üzere 508 hastanın histopatolojik olarak BHK tanısı almış vakaları dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tümörlerin lokalizasyonu, histopatolojik sonuçları retrospektif olarak incelenerek tümörler histopatolojik subtiplere ve risk grubuna göre (düşük/yüksek riskli) gruplanarak karşılaştırılıp risk analizi yapılmıştır.

Araştırmamızda bazal hücreli karsinomun alt gruplarının diğer epidemiyolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi ve anlamlık düzeylerinin saptanması, son Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)) göre revize edilmesi ve olguların tekrar gözden geçirilmesi, tümörün subtiplerinin epidemiyolojik parametrelerle ilişkilerinin belirlenmesi varsa ilişkilerin literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

İlk kez 1827 yılında Arthur Jacob tarafından “rodent ulcer” olarak tanımlanmıştır. Monoklonal keratin antikorları ile yapılan çalışmalar BHK'un pilar yönde farklılaşma gösterdiğini desteklemektedir. Bu nedenle epidermal tümörden çok kıl follikül tümörü olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Klinik olarak yavaş gidiş göstermekle birlikte malign bir tümör olup ciddi doku hasarına neden olmakta hatta vital organları tuttuğunda ölümcül olabilmektedir (5,7).

Bazal hücreli karsinom en yaygın insan malignitesidir ve cildin tüm kanserlerinin yaklaşık %80'ini temsil eder. American Cancer Society (ACS)’nin araştırılmalarına göre 2020 yılında 2.2 milyondan fazla insan bazal hücreli karsinom nedeniyle tedavi görmüştür (8). Oran olarak en yüksek Avustralya'da, en düşük oranlar ise Afrikada görülmektedir. Risk yaşla birlikte artar ve uzun yaşam beklentisi vakalardaki artışa katkıda bulunmuştur. BHK erkeklerde daha sık görülürken, Avrupa ve ABD'deki genç kadınlarda görülme sıklığında artış görülmektedir. Bunun nedeni, kapalı bronzlaşmanın (solarium) daha fazla kullanılması olabilir (9,10).

2.2. ETİYOLOJİ

BHK’un etiyolojisinde en kritik risk faktörü aşırı UV radyasyonu, özellikle UV-B ışınlarıdır. Metaanaliz ve duyarlılık analiziyle yapılan detaylı incelemeler, açık havada çalışanlarda BHK riskinin önemli ölçüde arttığını, mesleki UV maruziyeti ile BHK riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir. Solaryuma maruz kalma da BHK’un gelişmesine katkıda bulunan bir faktördür (11).

Literatürdeki tüm BHK’ların yaklaşık %50'sinde p53 gen mutasyonları saptanmıştır. Telomeraz aktivasyonunun BHK’ların patogenezinde önemli olduğu görülmüştür. Skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) doğrudan güneş ışığına maruz kalan bölgelerde (el sırtı, kulaklar, kel kafa derisi ve alt dudak) gelişme eğilimindeyken, BHK’lar paranazal bölge ve iç kantusta daha yaygındır. Diğer yatkınlık yaratan faktörler arasında radyoterapi, arsenik zehirlenmesi, melanomun adjuvan tedavisi, HPV enfeksiyonu ve bacakların staz dermatiti bulunur (12-16).

Eetiyolojide diyetle bir ilişki yoktur, ancak; bir çalışmada çay tüketimi ile cilt karsinogenezi arasında ters bir ilişki düşünülmektedir. Kadınlarda BHK gelişme riski nevüs sayısının artmasıyla artış göstermektedir. Sigara içmek kadınlarda özellikle BHK'un sklerozan/morfeik subtipinin gelişme riskini arttırır. Ayrıca; sedef hastalarında PUVA tedavisinden sonra tümör gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür. BHK'ların böbrek nakillilerde ve lenfoma veya lösemi ve AIDS gibi immünosüpresyon durumlarında ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Organ nakillilerde nakilden 20 yıl sonra tahmini görülme sıklığı %40 - %74'tir. Solid organ nakillilerde BHK'lar ekstrasefalik bölgelerde daha yaygın olma eğilimindedir ve daha çok yüzeyel subtiptedir. BHK'lar, albinolarda agresif davranış göstermektedir. Miyeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan uzun süreli Hidroksiüre tedavisinde BHK'un görülme sıklığında artış gözlenmiştir (17-23).

Gorlin - Goltz sendromlu hastaların tüme yakınında BHK gelişir; kseroderma pigmentozum, Bazex - Dupre - Christol sendromu, Rombo sendromu olan hastalarda da BHK gelişme riski yüksektir. Melanin üretimini düzenleyen MC1R, ASIP ve TYR genlerinde mutasyon olan hastalarda BHK gelişme riski 2 kat artmıştır (24).

Tablo 2.1. BHK etyolojisinde rol alan risk faktörleri (25).

Fiziksel özellikler:	**İmmünsüpressif hastalar**
Açık ten rengi	
Sarı saç rengi	
Açık göz rengi	
Maruziyet:	**Diğer:**
UV radyasyon	Bazex - Dupre - Christol sendromu
İyonize radyasyon	Gorlin - Goltz sendromu
Solaryum kullanımı	Kseroderma pigmentozum
Arsenik	Rombo sendromu
Kömür	Albinizm

2.3. PATOGENEZ VE GENETİK FAKTÖRLER

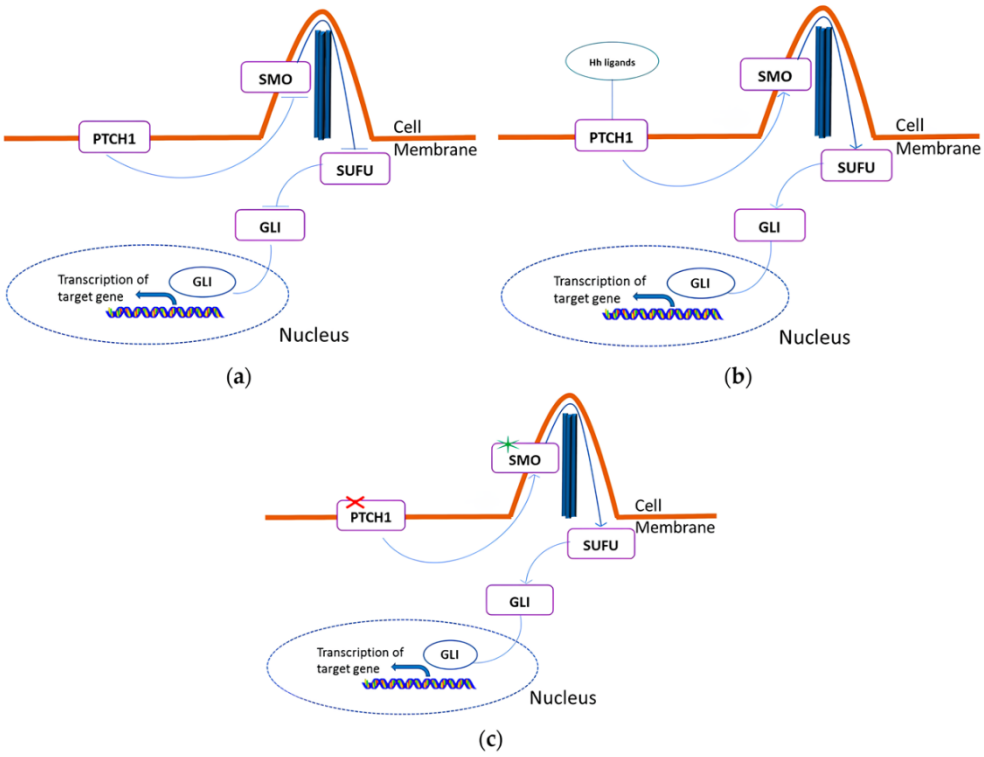
Hem ailesel bazal hücreli nevüs sendromunda hemde sporadik BHK olgularında en sık görülen mutasyon 9. kromozom üzerinde bulunan tümör supresör gen olan PTCH1 mutasyonudur. PTCH proteinleri, çeşitli organların embriyolojik gelişimini yönlendiren sonic hedgehog sinyal (HHS) yolunun önemli bir komponenti olan hedhehog (HH) proteini için reseptör fonksiyonuna sahiptir. BHK'un karakteristik moleküler bulgusu, HHS sinyal yolağının negatif regülasyonunda rol oynayan tümör süpresör PTCH1 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyondur. Mutasyonların büyük kısmı ultraviyoleye bağlı nokta mutasyonlar şeklindedir. HHS sinyali PTCH ve smoothened (SMO) proteininden oluşan reseptör kompleksi aktive eder ve SHH yolu aktive olur. PTCH1 ve SMO mutasyonları Hedgehog sinyal yolunun upregülasyonuna neden olur ki bu da hücre proliferasyonu ile sonuçlanır (Şekil - 1). Tümörlerde HH yolağının yapısal aktivasyonu ortaya çıkar. Hedgehog yolağında aşırı aktivasyon, hücre çoğalması ve yaşam süresi, malign transformasyon ile ilişkili fenotipik özellikler üzerinde etkili birçok "downstream" genin aktivasyonuna neden olur. Sporadik bazal hücreli karsinomda PTCH1 mutasyonları, UV tarafından indüklenmiş olduğunu gösteren ("UV imzası") bulguları taşır (26-28).

BHK'da artmış HHS etkisine bir diğer örnek Gorlin - Goltz sendromudur. Bu otozomal dominant hastalıkta PTCH1 genindeki kalıtsal bozukluk, ailesel bazal hücreli karsinomların görülmesinin nedenidir. HH yolağı aynı zamanda embriyonik gelişimin önemli bir düzenleyicisidir ve Gorlin - Goltz sendromlu kişilerde sıklıkla bazı belirsiz gelişim anomalileri de görülür. Yine UV hasarı ile ilişkili TP53 mutasyonları da hem familyal, hem sporadik tümörlerde sıktır (6).

Sporadik BHK'larda Bcl-2 ekspresyonunda artış da tümör gelişimde bir diğer mekanizmayı oluşturur. Bcl-2 iç mitokondrial membran proteini olup apoptozisi inhibe eder. Böylece kıl follikülü ve interfolliküler epidermisteki ölümsüz hale gelmiş progenitör epitelyal hücrelerde takip eden UV'den kaynaklanan mutajenik vuruşlara eğilim artar. Özellikle Gli-2 proteini Bcl-2 gen aktivasyonuna neden olarak BHK'un başlamasında önemli role sahiptir. Sporadik BHK'ların %40-65'i tümör supresör p53 geninde mutasyonu gösterir ki bu mutasyonların yaklaşık %70'inde neden ultraviyoledir, PTCH1 gen mutasyonu dışında daha az oranlarda olmak üzere SMO, SUFU ve GLIl gen mutasyonlarıda gösterilmiştir (24,29).

BHK'un patogenezi genetik yatkınlık ve sporadik UV kaynaklı mutasyonlar arasında bir etkileşimi içerir; BHK, herhangi bir insan kanserinin en fazla mutasyonuna sahiptir. 9q22.3-q316 kromozomundaki PTCH1'deki germ hattı mutasyonları, Gorlin - Goltz sendromunda BHK'un nedenidir. PTCH1'in heterozigotluk kaybı sporadik BHK'ların %58-69'unda görülür; daha az sıklıkla SMO ve PTCH2 etkilenir ve bunların çoğu UV imzası taşırlar. Mutant PTCH1 veya PTCH1 proteinleri, SHH proteini için reseptörlerdir ve mutant PTCH1, hücre yenilenmesi, sağkalım ve anjiyogenezde rol oynayan GLI1 transkripsiyonel yolağının aktivasyonuna yol açan SMO salınımının artmasına yol açar (28,30).

TP53 değişikliklerinin inaktive edilmesi sporadik vakaların %40-65'inde görülür. TP53 değişiklikleri, hücre döngüsünün durmasına, apoptoza ve DNA onarımına neden olur (28).



Şekil 2.1. Hedgehog sinyal yolağı (28).

a) Hedgehog sinyal yolağı ligandları yokken Patched homolog 1, Smoothened'i inhibe eder ve Hedgehog sinyal yolağında sinyal aktarılması durdurulur.

b) Hedgehog sinyal ligandları Patched homolog 1'i bağlar ve Smoothened'i inhibe eder. Smoothened, Gliom ilişkili onkojen transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar.
c) Patched homolog 1'in fonksiyon kaybı ya da Smoothened'i aktive edici mutasyonlar, Hedgehog sinyal yolağının sürekli aktive olmasına sebep olur.

2.4. KLİNİK BULGULAR

2.4.1. Genel Klinik Özellikler

Makroskobik olarak BHK'lar sıklıkla belirgin, genişlemiş subepidermal damarlar (telenjiyektaziler) içeren "incimsi" (pearly) papüller şeklinde görülür. Bazı tümörler melanin pigmenti içerir ve bu nedenle melanositik nevüsler veya melanom ile benzerlik gösterebilir (6).

BHK'lar, sürekli güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde özellikle açık tenli kişilerde görülür, daha koyu tenli kişilerde nadirdir. Tüm lezyonların %80 kadarı baş ve boyunda bulunurken yaklaşık %15'i omuzlarda, sırtta veya göğüste gelişir. %5'i lakrimal karunkül, dudak, dış kulak yolu, meme, meme ucu, koltuk altı, perianal bölge, vulva, penis, skrotum, kasık bölgesi, tırnak yatağı, bacakların alt kısmı, avuç içleri ve ayak tabanlarında görülür. Yüzde en sık görüldüğü lokalizasyon ise burundur. Sendromik olgular hariç, tipik olarak 4. dekad ve sonrasında görülmeye başlar. Genellikle tek lezyon şeklinde olmakla birlikte birden fazla da olabilir. Yavaş büyüyen tümörler olup, lokal destrüksiyon yapabilir ancak metastaz nadirdir (31-34).

Diğer alışılmadık tutulum yerleri arasında pilonidal sinüsler, venöz ülserler, sternotomi yara izleri, akupunktur yeri, arteriovenöz malformasyonların üzerindeki deri, rinofimadan etkilenen burun ve termal yanıklar, radyasyon, suçiçeği, leishmaniasis, çiçek hastalığı ve BCG aşılamadan sonraki yara yeri yer alır. BHK'un cilt grefti ve donör bölgesinde eş zamanlı olarak başlaması da görülmüştür. BHK'lar organoid nevüslerin yaklaşık %20'sinde ve nadiren epidermal nevüslerde, fibroepitelyal poliplerde, trikoepitelyomalarda, epidermal kistlerde, "port şarabı" lekelerinde ve solar lentigolarda gelişir (35-42).

Klinik görünüm tümör subtipine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Nodüler BHK pembe, parlak inci gibi iyi sınırlı papül olarak görülür. Yüzeyi düzgün telenjiektatiktir. Ülserasyon eklenebilir ve bu lezyonlar ortada ülserasyon ve ülser

çevresinde yuvarlak kenar içerir (rodent ülser). Bazen nodüler BHK pigmente olabilir ve klinik olarak melanom ile karışabilir. Pigmente BHK ayrı bir varyant olarak tanımlanmakla birlikte diğer BHK tiplerinde de melanin pigmenti birikebilir. Sklerozan/morfeik BHK morfeya benzer şekilde sıklıkla telenjiektatik yüzeyi olan soliter, düz yada hafif deprese, sarı - beyaz makül, yama yada plak olarak görülür. Histopatolojik olarak klinik görünümünden daha yaygındır. Yüzeyel yayılan BHK bir yada birkaç tane pullu, eritematöz görünümde yama şeklinde olup en sık gövdede yerleşir. Lezyon boyutları değişken olup birkaç milimetreden 10 cm'ye kadar değişebilir. Bu klinik varyantlardan başka BHK'un kliniğinde önemli yer tutan 2 sendrom vardır. Bunlar, Gorlin - Goltz sendromu ve Bazex - Dupre - Christol sendromudur (6,43,44).

2.4.1.1. Gorlin-Goltz sendromu

Gorlin-Goltz sendromu (NBHKS) olan hastalarda yapılan genetik çalışmalar 9q22.3 kromozomu üzerinde lokalize olan PTCH1 genindeki germline mutasyonunu altta yatan neden olduğunu göstermiştir. Bu bölgede homozigozite kaybı sporadik BHK'larda da %30 oranında tespit edilebilir. Bu sendrom BHK, odontojenik keratokistler, iskelet anormallikleri, ektopik kalsifikasyon, milia ve avuç içi ve ayak tabanında çukurlar, overde fibrom, kardiak fibrom, medulloblastom, meningiom gibi çeşitli tümörlerle karakterli otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur. BHK'lar genellikle adölesan dönemde gelişmeye başlar ve çok sayıdadır (45).

2.4.1.2. Bazex - Dupre - Christol Sendromu

2.-3. dekadlarda gelişmeye başlayan multiple BHK'un yanı sıra folliküler atrofoderma, konjenital ve kalıcı hipotrikozis, milia ve hipohidrozis ile karakterlidir. X'e bağlı dominant kalıtım göstermektedir (46).

2.4.2. Rekürrens

BHK'lar aylar-yıllar içinde yavaş büyüyen tümörler olup lokal invaziv gidiş gösterirler ve çok nadir metastaz yaparlar. Bildirilen rekürrens oranları %1-8,7 arasında değişmektedir. Rekürrensi etkileyen en önemli faktörler tümörün lokalizasyonu, histolojik subtipidir. Yüzün maske bölgesi yada H zonu olarak

tanımlanan periorbital ve göz kapağı bölgesi, perinazal bölge, dudaklar, pre ve postaurikular bölgeler, şakak, kulak, mandibula, çene ve santral yüz bölgesi yüksek riskli lokalizasyonlar olarak tanımlanmaktadır (47).

BHK'lar için 5 yıllık tekrarlama oranı yaklaşık %5'tir, ancak bu tedavi türüne göre değişir. Bu rakam uzun vadeli takipte %9'a yükselir. Ancak, Mohs mikrografik cerrahi durumunda, tekrarlama oranı daha düşüktür (48).

H bölgesinde lokalize, 2 cm'den büyük ve yüksek riskli histolojiye sahip tümörlerde rekürrens oranları daha fazladır. Yüzeyel yayılan BHK'larda tümörün anatomik sınırlarını tahmin etmek zor olduğu için rekürrens riski artmaktadır. Primer yüksek riskli BHK'ların postoperatif 5 yıldan sonra %56 oranında rekürrens gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle bu hastaların uzun dönem takibi önem taşımaktadır. Ek olarak ilk primer BHK sonrasında 3 yıl içinde yeni bir BHK çıkma riski %44 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle her 6-12 ayda deri muayenesi yapılması önerilmektedir (49-51).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) yüzde lokalize BHK'lar için yüksek riski gösteren özellikleri şöyle tanımlamaktadır:

- H- zonda lokalize, boyutu 6 mm'den büyük olan tümörler
- Orta riskli bölgede lokalize (yanaklar, alın, boyun gibi) boyutu 10 mm'den büyük olan tümörler
- Sınırları belirgin olmayan tümörler
- İmmünsüpresyon
- Önceden radyasyon uygulanan bölgede gelişen tümörler
- Agresif büyüme patterni (sklerozan/morfeik, mikronodüler, infiltratif, bazoskuamöz subtipler)
- Perinöral invazyon (43).

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)) göre BHK'un subtiplerinin rekürrens risk sınıflaması (52).

Düşük rekürrens riskli	Yüksek rekürrens riskli
Nodüler	Bazoskuamöz karsinom
Yüzeyel	Sklerozan/morfeik
Adneksiyel diferansiyasyon gösteren	İnfiltratif
Fibroepitelyal	Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren
	Mikronodüler

2.4.3. Metastaz

BHK'ların metastaz olasılığı çok düşük olup (%0,03), saçlı deri, kulak ve boyunda yerleşen, başka nedenle radyoterapi uygulanmış, büyük ve derin invazyon yanı sıra lenfovasküler invazyon gösteren tümörlerde risk artmaktadır. En sık lenf nodları olmak üzere, akciğer, kemik ve deriye metastaz olabilmektedir. Büyük, ülserli ve ihmal edilmiş lezyonlar daha çok metastazlara sebep olur. İhmal edilen lezyonlar ayrıca beyin gibi hayati organları doğrudan infiltre edebilir (53,54).

Metastazlar en sık bölgesel lenf düğümlerinde görülür. Lenf nodu dışında azalan oranda akciğerler, kemik, deri, yumuşak dokular, tükürük bezi ve karaciğere metastaz yapabilirler. Diğer kaydedilen bölgeler arasında dura/meninksler, böbrek, mediastinum, perikard ve plevra bulunur. Metastatik BHK'dan kaynaklanan genel medyan sağkalım 4,5 yıldır ve uzak metastazlarda (2 yıl) bölgesel metastazlardan (yaklaşık 7 yıl) daha kısadır. Metastatik BHK'lu hastalarda sistemik amiloidoz ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı miyelofitizik anemi geliştiği gözlenmiştir (55,56).

2.4.4 Tedavi

BHK'un tedavisi, tümör boyutu, lokalizasyonu, histopatolojik subtipi gibi faktörlere bağlı olarak cerrahi ve medikal olabilir. Medikal tedaviler arasında florourasil, imiquimod, fotodinamik tedavi, elektrodiseksiyon ve küretaj, kriyocerrahi ve radyoterapi sayılabilir. Cerrahi tedaviler altın standart olarak kabul edilmektedir. NCCN klavuzları düşük riskli BHK eksizyonu için 4 mm'lik sınır önermektedir.

Yüksek riskli BHK'larda ise daha geniş sınırlarla eksizyon ve geç kapatma ile birlikte postoperatif sınırların değerlendirilmesi, Mohs mikrocerrahi ve cerrahi yapılamayacak olgularda radyoterapi uygulanması önerilmektedir (57).

Ameliyat ve geleneksel kemoterapiye ek olarak, daha yeni tedaviler arasında HH yolağı inhibitörleri vismodegib, sonidegib ve saridegib, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, örneğin nivolumab, anti-programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1) antikoru ve tümör büyümesini engelleyen ve anjiyogenezi inhibe eden tirozin kinaz inhibitörü pazopanib yer almaktadır (58-60).

2.5. PATOLOJİK ÖZELLİKLER

2.5.1. Histopatoloji

BHK'un 6 temel histopatolojik bulgusu vardır:

- Bazaloid hücreler
- Tümör adaları çevresinde periferal palizadlanma
- Mitotik aktivite
- Apoptotik cisimler
- Miksoid stroma
- Peritümöral yarıklanma

Mikroskobik olarak tümör hücreleri normal epidermis bazal tabaka hücreleri veya foliküler germinatif hücrelere benzer. Bu tümörler epidermis bazal tabakası veya kıl folikülu epitelinden kaynaklandığından, mukozal yüzeylerde görülmez. Sıklıkla iki gelişim paterni gözlenir: ya epidermisten kaynaklanan multifokal yüzeyel gelişim, ya da fibrotik veya müsinöz bir stromal matriks içinde, hiperkromatik çekirdekli, değişen derecelerde bazofilik hücrelerin kordonlar veya adacıklar tarzında dermis derinine doğru büyüme eğilimi gösterdiği nodüler lezyonlar. Tümör hücre adacıklarının en dış sırasında çekirdekler uzun eksenleri birbirlerine paralel dizilim palizatik dizilim gösterir. Bu hücre sırası sıklıkla stromadan hafifçe ayrılarak karakteristik bir boşluk (cleft) oluşumuna neden olur (7).

BHK'larda hücreler epidermis ve kıl follikülünün bazal tabaka hücrelerini hatırlatan şekilde olup üniform görünümdedir. Genellikle belirgin boyut farkı görülmemekle birlikte sitolojik atipi değişen derecelerde görülür. Mitotik aktivite de

yine değişen oranlarda görülebilir nadiren bizar görünümde mitotik figürler olabilir. Çok sayıda mitotik figür, bazen atipik ve buna karşılık gelen yüksek sayıda apoptotik tümör hücresi vardır. Bu yüksek hücre ölümü oranı, çok sayıda mitoza sahip BHK'ların paradoksal olarak yavaş büyümesini açıklar (61).

Tümör adaları ile çevre stroma arasında retraksiyon sık görülen bir bulgu olup diğer tümörlerden ayırıcı tanıda da son derece yardımcıdır. Retraksiyon önceleri fiksasyon artefaktı olarak değerlendirilmekle birlikte kriostat kesitlerde de görülmeleri ve büllöz pemfigoid antijen kaybının gösterilmesi patogenezde moleküler değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Olguların çok büyük kısmında tümör ile yüzey epidermis arasında bağlantı görülebilir. Tümör çevresindeki stroma müsinöz görünümde olabilir. Ülserasyon görülen olgularda inflamasyon belirgin izlenir (62).

Burun ve kulak lezyonlarında subkütanöz veya alttaki kıkırdağın tutulumu oldukça nadirdir. Perinöral invazyon vakaların yaklaşık %1'inde mevcuttur, ancak insidans agresif varyantlarda daha yüksektir. Perinöral invazyon Mohs cerrahisi ile tedavi edilen hastaların %2,74'ünde mevcuttur. Lezyonların p53 proteinini eksprese etme olasılıkları daha yüksektir. Stromada anjiyogenez de bulunur. Tümör hücreleri tarafından oluşturulan amiloid, vakaların %50'sine kadar stromada bulunur ve amiloid, radyoterapiye karşı belirgin bir duyarlılık eksikliğine yol açabilir. Vakaların %90'ından fazlasında solar elastoz birlikteliği bildirilmiştir (63-66).

İnfiltratta plazma hücrelerinin varlığı ülserasyonla ilişkilidir. İnfiltrat genellikle çoğunlukla T hücrelerinden oluşur ve bunların çoğunluğu CD4+'dır. Natural killer hücreleri, mast hücreleri ve Langerhans hücreleri de görülür. Hücre aracılı bağışıklık, tümörlerin %20'sinde görülen fokal regresyonda rol oynuyor gibi görünmektedir. Gerileyen lezyonlarda interlökin-2 reseptörünün (IL-2R) arttığı bildirilmiştir. Aktif regresyon, tümör yuvalarını çevreleyen ve içine nüfuz eden bir lenfositik infiltratın varlığıyla, palizatlanan desenin bozulması ve çok sayıda apoptotik tümör hücresinin varlığı ile karakterizedir. Gerileyen lezyonlarda hem (CD4+) hem de CD8+ hücreler mevcuttur (67,68).

Kalsifikasyon, histolojik subtiplerin birkaçında oluşan keratin kistlerinin merkezinde mevcut olabilir. Ossifikasyon son derece nadir bir olaydır (69).

BHK'lar ayrıca seboroik keratoz, intradermal nevüs, porokeratoz, Darier hastalığı, lupus vulgaris, keratoakantom, desmoplastik trikolemmoma, nörofibrom ve trikoepitelyomalarla birlikte görülebilir, kombine BHK ve malign melanom nadirdir (70).

Kanser hücrelerinin hücre hareketliliğine ve invazivliğine katkıda bulunan bir mikrofilament olan aktin, genellikle karışık nodüler ve infiltratif subtiplerin nodüler bileşeninde bulunur ancak saf nodüler lezyonlarda çok daha az bulunur. p53, BHK'un agresif subtipleri ile ilişkilidir. BHK'ların büyük çoğunluğu özellikle sklerozan/morfeik subtiptte. CD10 eksprese eder, pozitif tümör hücrelerinin sayısı ne kadar azsa, pozitif stromal hücrelerin sayısı o kadar fazladır. SHK'larda yalnızca stromal hücreler CD10 eksprese eder. Klinik olarak agresif BHK'lar Bcl-2 ile düşük ekspresyona sahiptir. Hücreler ayrıca yalnızca foliküler epitelde bulunan sitokeratinleri de ifade eder. Cam5.2 (CK8, CK18 ve CK19) BHK'un sebaseomadan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Bu belirteçler genellikle sebaseoma ve SHK'da negatiftir ve BHK'ların ve trikoepitelyomaların bir kısmında pozitiftir (71-74).

Tablo 2.3. BHK'ların Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022))

Bazal hücreli karsinom subtipleri
Nodüler
Yüzeyel
Mikronodüler
İnfiltratif
Sklerozan/Morfeik
Bazoskuamöz
Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren
Adneksiyal diferansiyasyon gösteren
Fibroepitelyal

3. HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLER

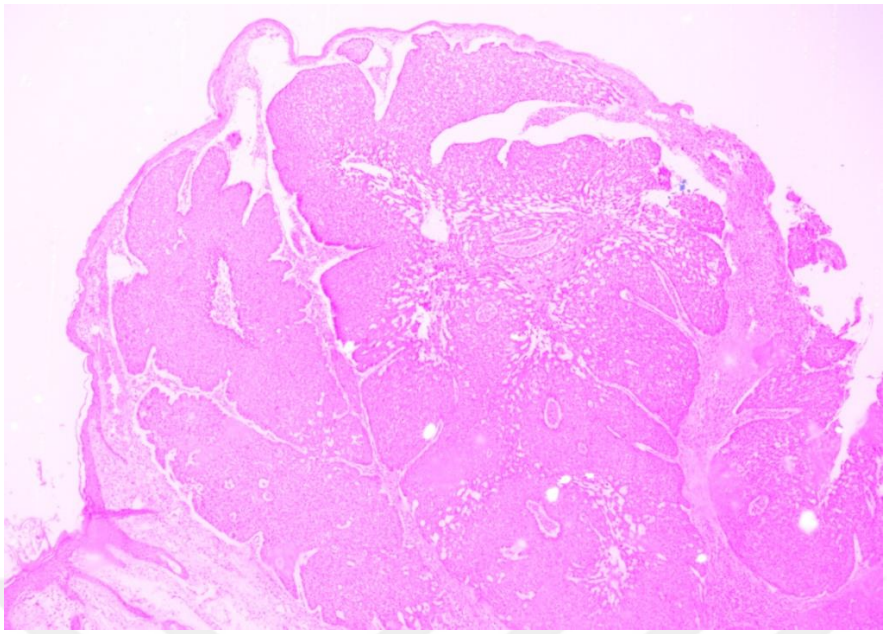
3.1. NODÜLER BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Alt tipleri: Pigmentli BHK; keratotik BHK; kistik BHK; nodülokistik BHK.

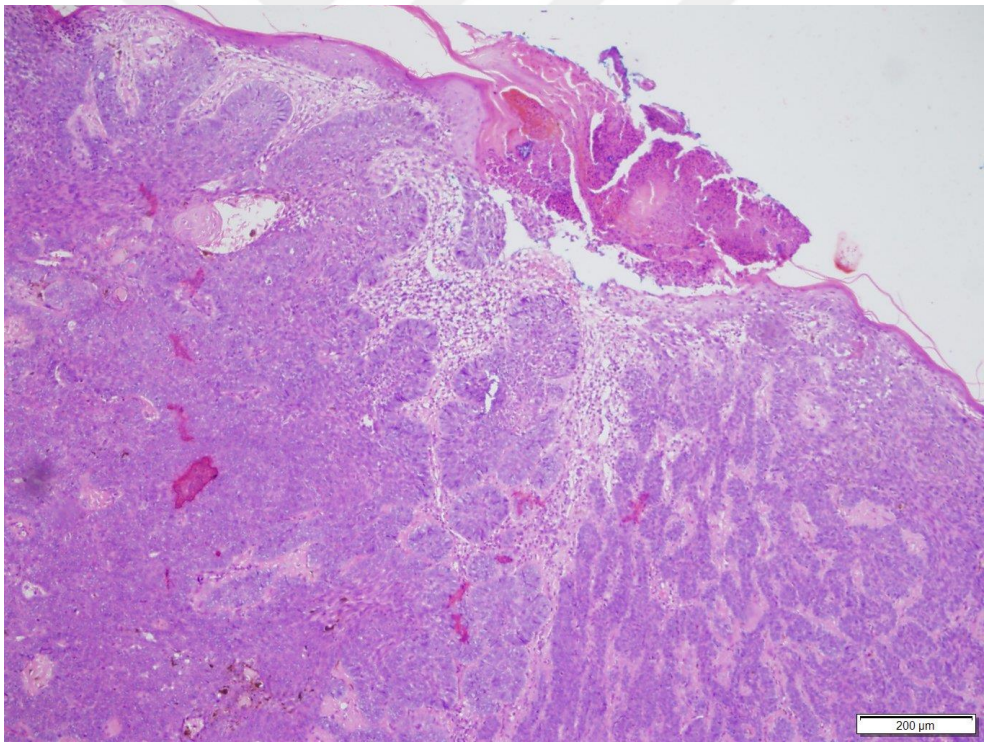
Nodüler BHK %70 oranla en sık görülen subtipidir. En sık baş ve boyun bölgesinde görülür. Ülserasyon ve bazen pigmentasyon ile seyreden pembe bir papül veya nodül şeklinde ortaya çıkar. Tümör iyi sınırlı, adacıklar ve periferik palizatlanma alanları ile tanımlanır. Tümör genellikle epidermis ile bağlantılıdır. Amiloid birikimi veya keloidal tip kollajen stroma görülebilir, ancak desmoplazi görülmez. Keratotik BHK'da tümör yuvaları merkezi matür keratinizasyon gösterir. Nodülokistik veya kistik BHK, tümör adaları içinde kistik dejenerasyonu gösterirken, adenoid BHK'da kribriform pattern görülür. Ayrıca berrak, taşlı yüzük, granüler ve dev hücre tipleri tanımlanmıştır.

Ayırıcı tanı: Küçük nodüllü olgular agresif mikronodüler BHK ile ayırıcı tanıya girer. Benign ve malign trikoblastik tümörlerden, özellikle trikoblastomdan ayırt etmek bazı durumlarda zor olabilir. Kistik değişikliği olan lezyonlar, başta adenoid kistik karsinomu olmak üzere diğer adneksiyal tümörleri taklit edebilir. Ber-EP4 BHK'da eksprese olunur. BHK, %27'ye kadar vakada kromogranin ve sinaptofizin ekspresyonu görülür, ancak Merkel hücreli karsinomdaki CK20 ile perinükleer pozitiflik BHK'da görülmez.

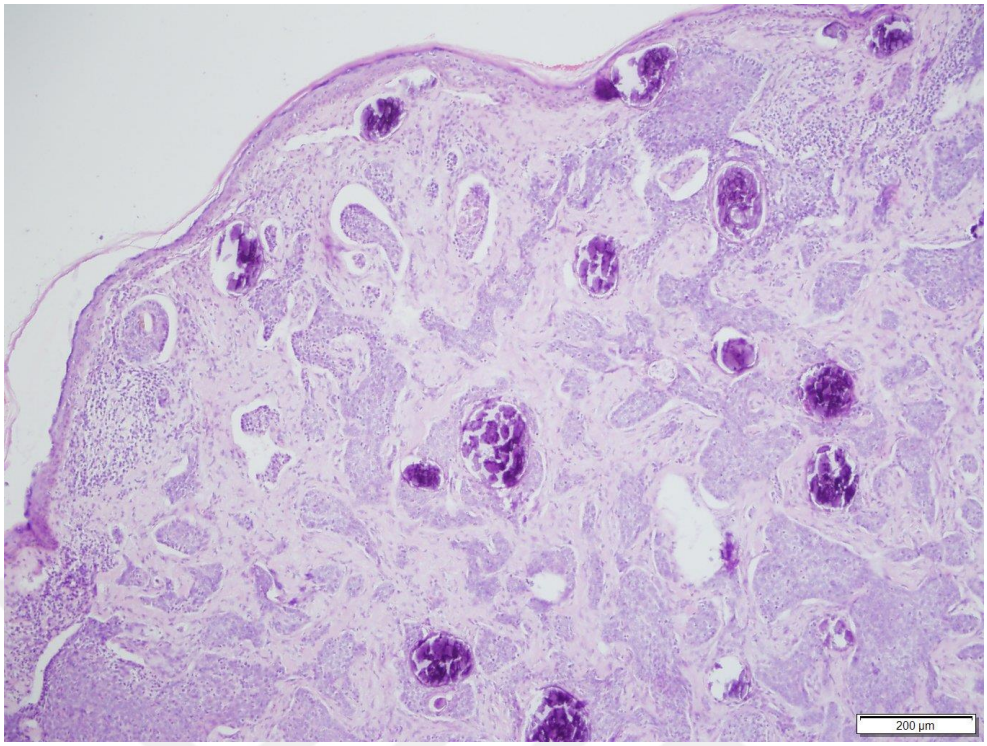
Tümörün yerleşim yeri, tümör boyutu ve hastanın bağışıklık durumu prognozu etkiler. Tam cerrahi eksizyon sonrası nüks ve metastaz son derece nadirdir (62,75,76).



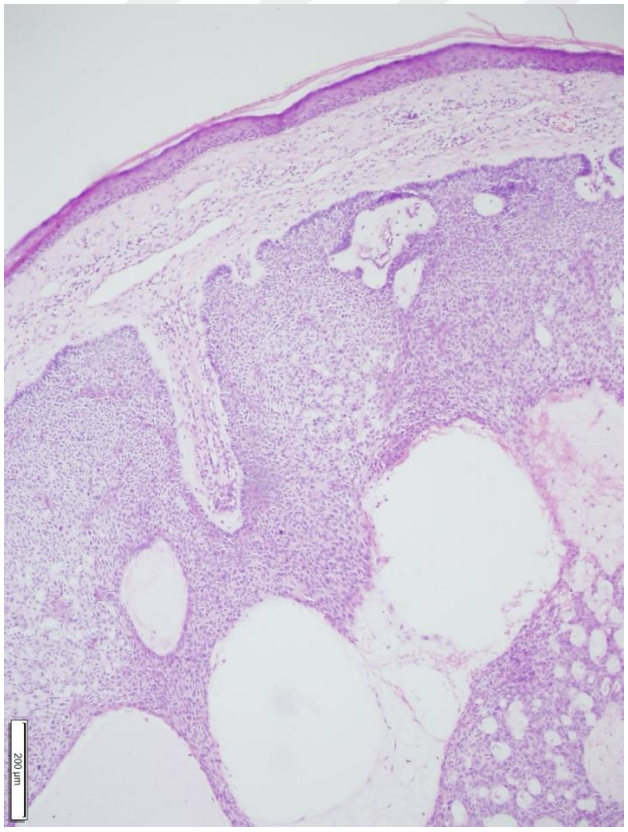
Şekil 3.1. Nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40).



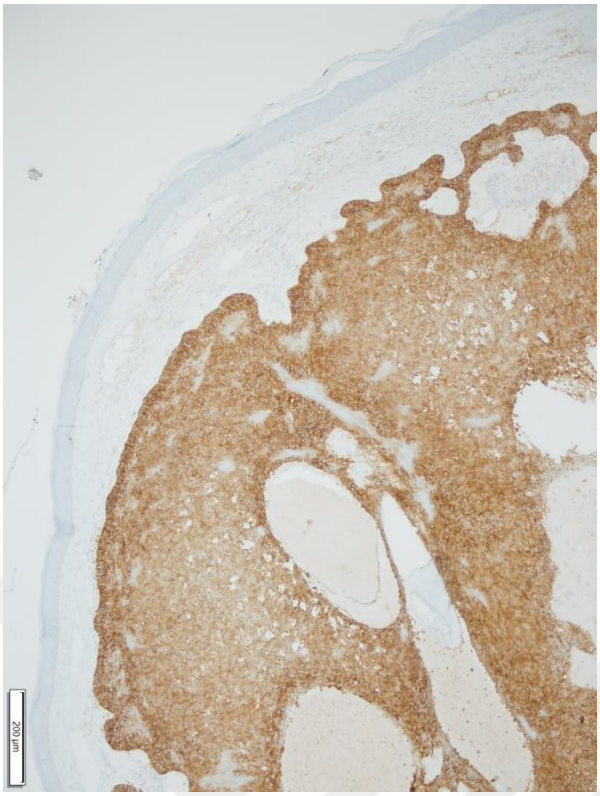
Şekil 3.2. Ülser ile karakterli nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40).



Şekil 3.3. Keratotik değişikliklerin izlendiği nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40).



Şekil 3.4. Kistik alanlar izlenen nodüler bazal hücreli karsinom (H&E x100).

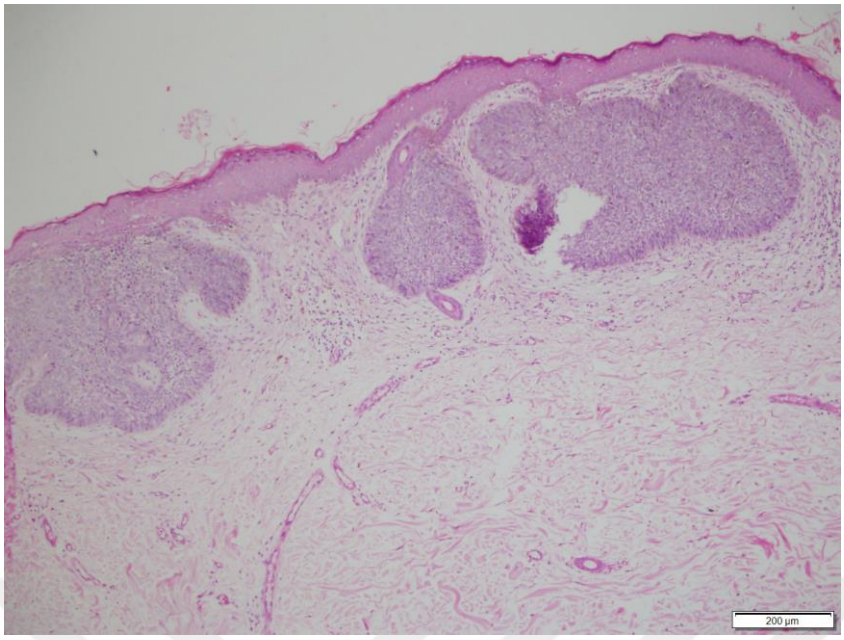


Şekil 3.5. Kistik alanlar izlenen nodüler bazal hücreli karsinom (BerEP4 x100).

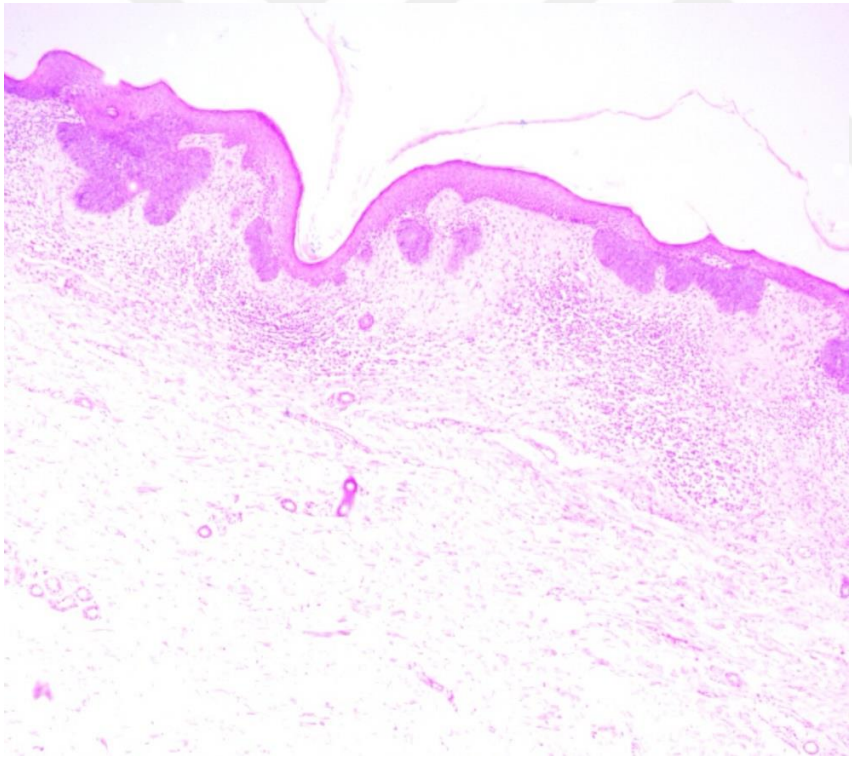
3.2. YÜZEYEL BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Yüzeyel BHK, papiller dermis ile sınırlı, sıklıkla multifokal epidermal bağlantıya sahip ikinci en sık rastlanan BHK subtipidir. Bu subtipteki hastaların yaşı diğer subtiplere göre daha düşüktür. Yüzeyel BHK en sık gövde ve ekstremitelerde görülür ve BHK'ların %10-30'unu oluşturur. Lezyonlar multifokal olmaya yatkındır. Lezyonun çevresinde sıklıkla retraksiyon artefaktı mevcuttur. Genellikle düzensiz bant benzeri bir lenfosit infiltratı ve ince duvarlı damarlarda artış vardır.

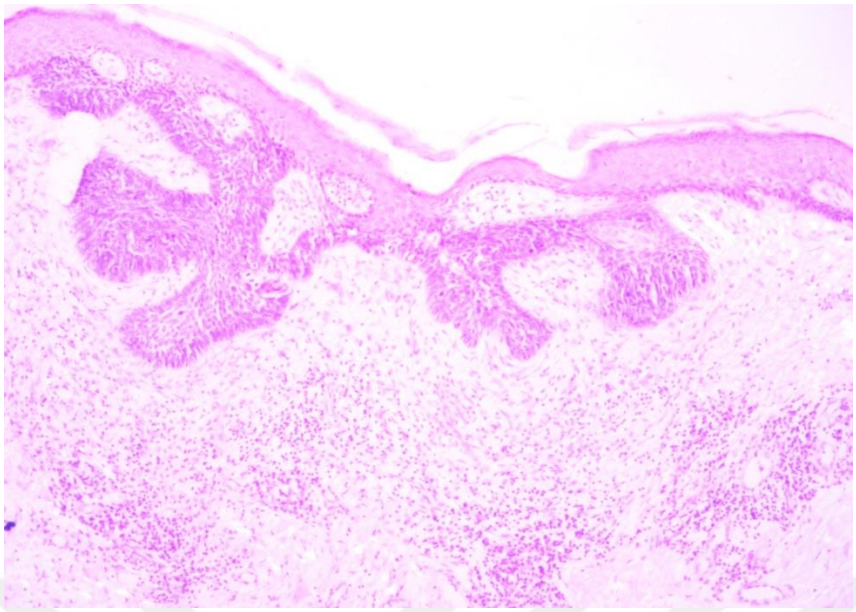
Ayırıcı tanı: BerEP4 BHK'da pozitif, ancak aktinik keratozda negatiftir. Bazı mezankimal hücreli tümörlerde görülen folliküler pattern ayırıcı tanıya girer. Yüzeyel BHK'un nüks açısından düşük riskli ve metastaz açısından ihmal edilebilir riskli olduğu düşünülmektedir (77,78).



Şekil 3.6. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x100).



Şekil 3.7. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x100).

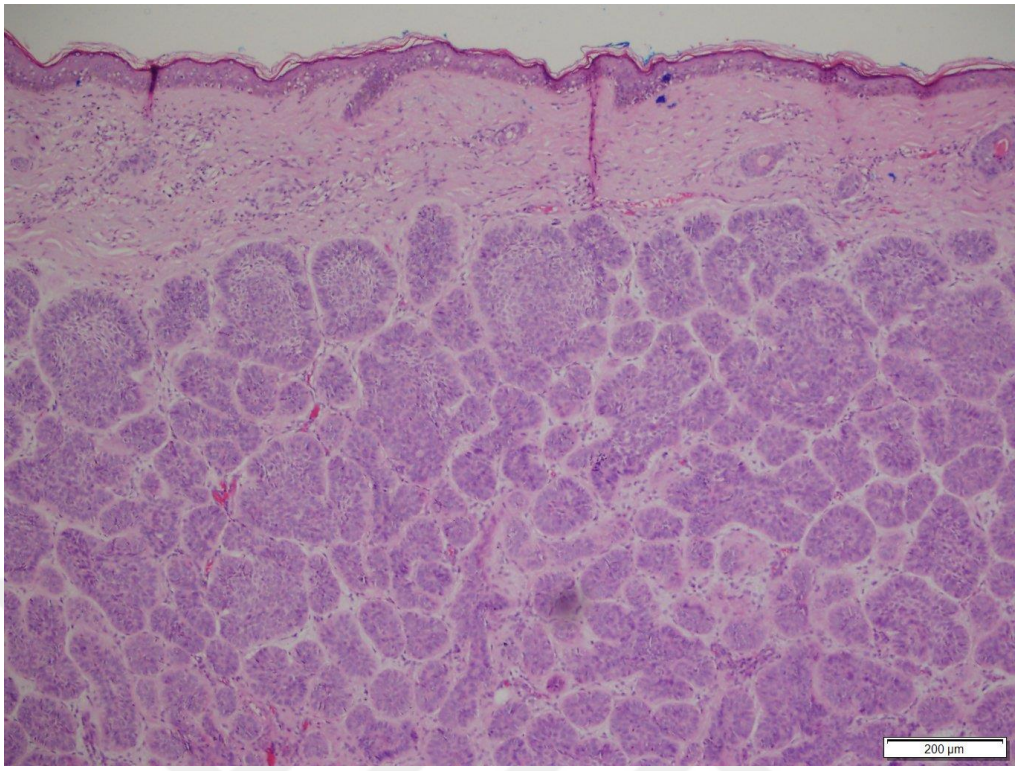


Şekil 3.8. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H&E x200).

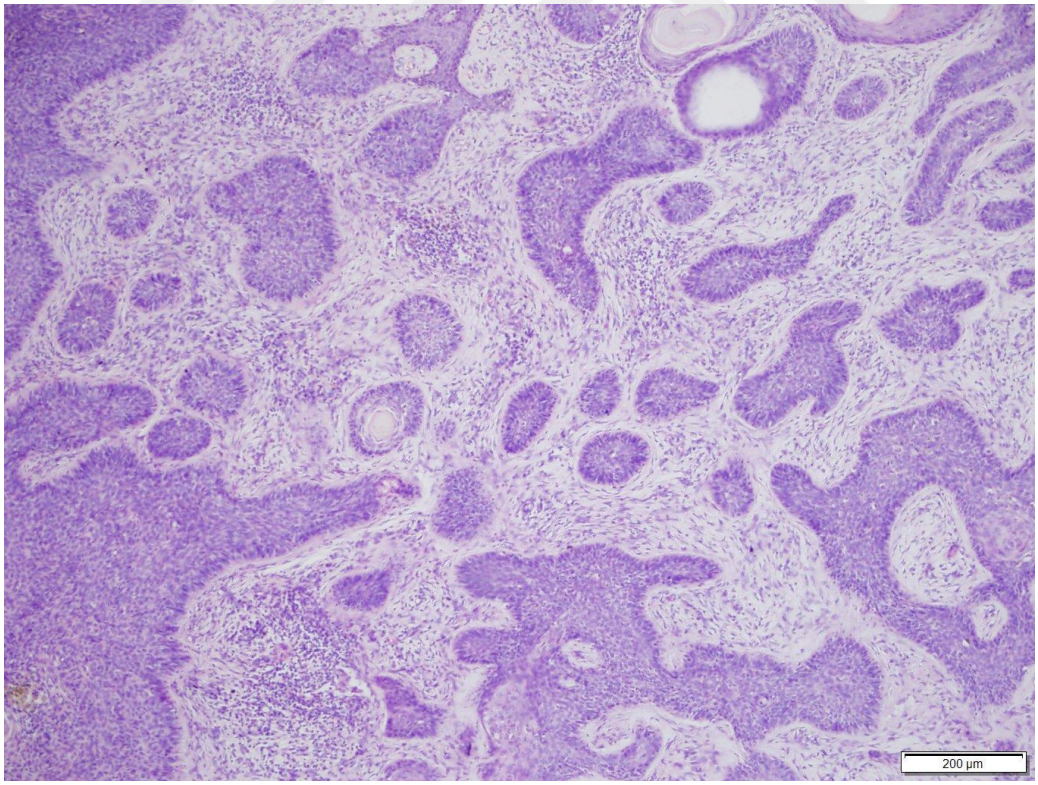
3.3. MİKRONODÜLER BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Küçük tümör adalarından oluşur. Mikronodüler subtip nodüler subtipe benzer, ancak yuvalar çok daha küçüktür ve çevresel palizatlama her zaman o kadar iyi gelişmemiştir. Mikronodüler subtip nodüler subtipe göre çok daha fazla lokal tekrarlama eğilimine sahiptir. Tipik olarak peritümöral retraksiyon artefaktı içermez. Ppalizatlanma da çok belirgin değildir. İyi sınırları olmayan, derin infiltrasyon ve perinöral invazyon gösterebilen tümörler olup spesifik folliküler stroma içermezler. Mikronodüler BHK ağırlıklı olarak yuvarlak, oval veya ince bazaloid hücre gruplarından oluşur ve genellikle dermis ve subkutis boyunca dağılır. Tek nodüller ana tümörün büyük kısmından uzakta görülebilir. Tümörler büyük boyutlara ulaşabilir ve perinöral tutulum gösterebilir. Bu patern sıklıkla infiltratif BHK dahil olmak üzere diğer paternlerle karıştırılır. Lokal rekürrens riski diğer subtiplerden yüksektir.

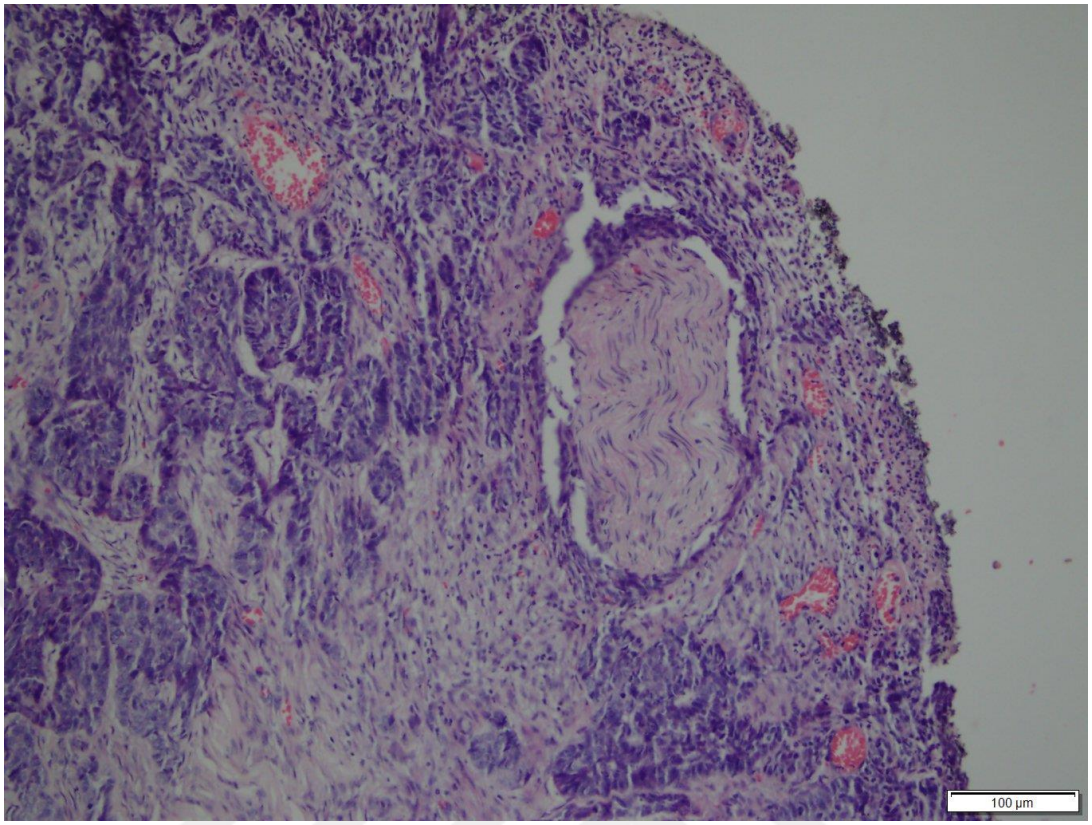
Ayırıcı tanıda fokal mikronodüler mimariye sahip nodüler BHK bulunur (79).



Şekil 3.9. Mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x40).



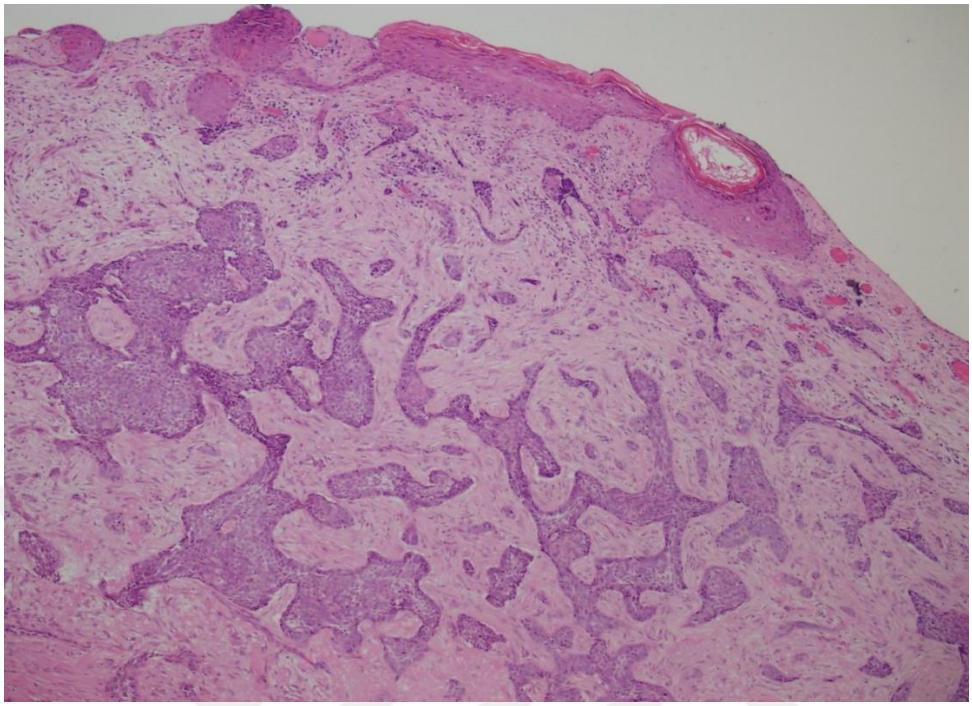
Şekil 3.10. Mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x100).



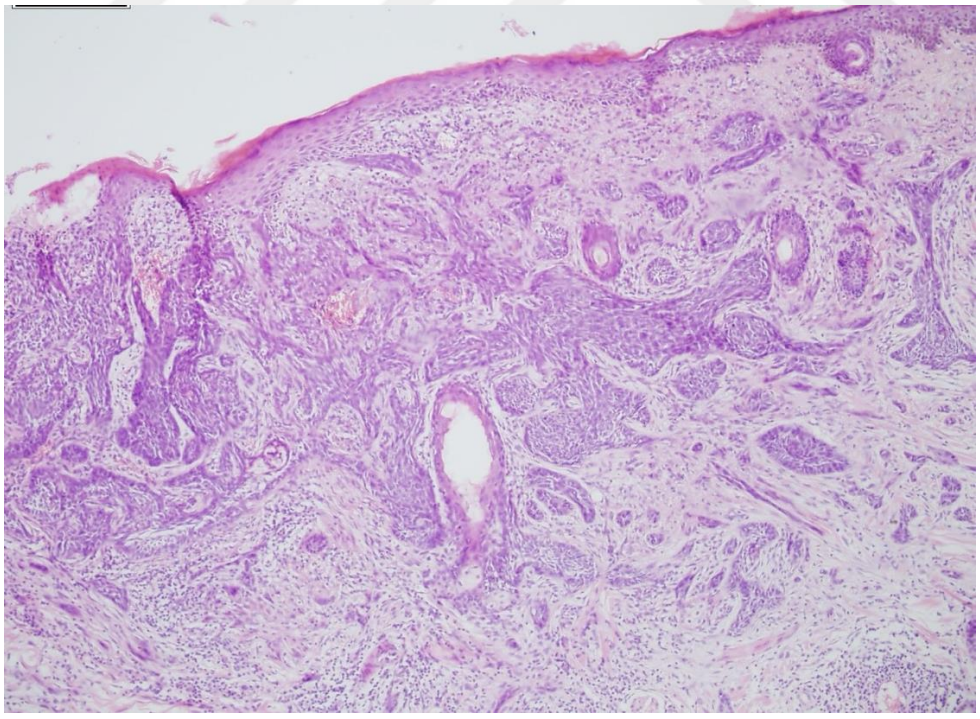
Şekil 3.11. Perinöral invazyon gösteren mikronodüler bazal hücreli karsinom (H&E x200).

3.4. İNFİLTRATİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

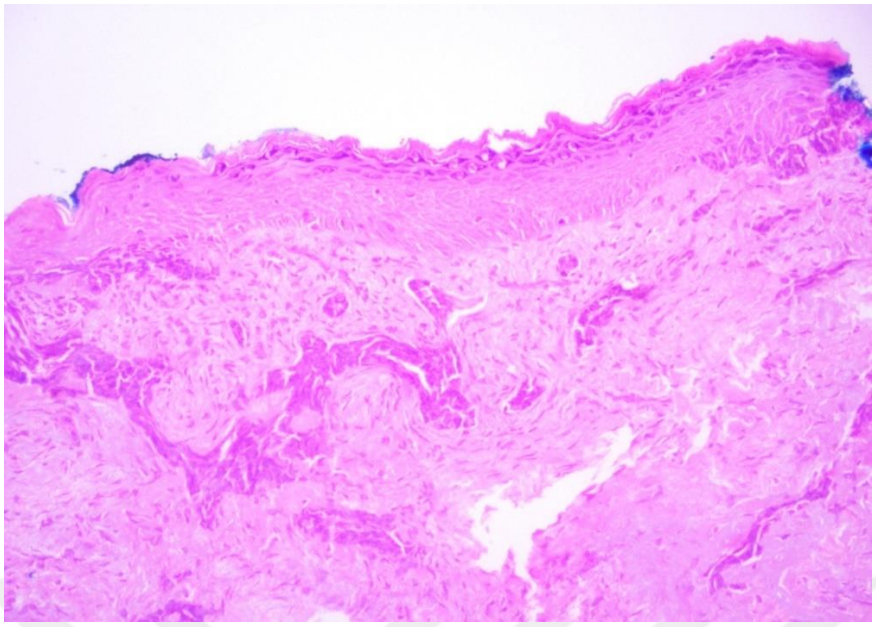
İnfiltratif BHK, en sık baş ve boyunda görülür. Bu tümörler genellikle pembe papüller ve sıklıkla ülsere olan ve yara izi benzeri bir görünüme sahip olan plaklar şeklinde ortaya çıkar. Bazaloid tümör hücrelerinin değişken boyutlu, bazen pürüzlü yuvaları normal dermal kollajeni infiltre eder. İnfiltratif BHK'ların yaklaşık üçte biri nodüler bir BHK bileşeni ile karıştırılır. Perinöral invazyon bu subtipte daha sık görülür. İnfiltratif büyümeye sahip diğer BHK subtiplerinden (sklerozan/morfeik ve mikronodüler BHK) ayırt etmek zor olabilir, bu da bu üç tipin "infiltratif BHK" genel terimi altında gruplandırılması önerisine yol açmıştır. İnfiltratif BHK, nodüler ve yüzeyel BHK'larla da karışabilir, ancak infiltratif morfolojinin varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Sklerozan/morfeik subtipden farklı olarak daha gevşek müsinöz stroma içerir (77).



Şekil 3.12. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x40).



Şekil 3.13. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x100).



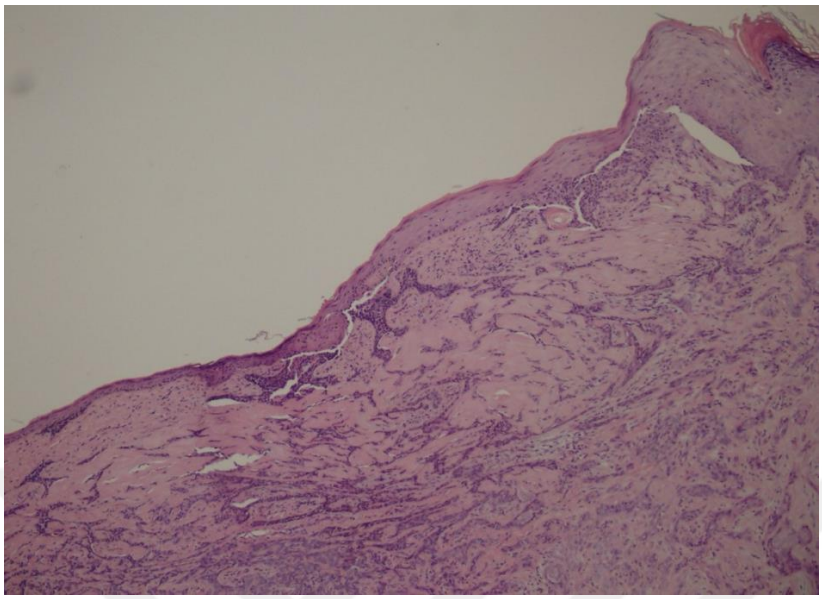
Şekil 3.14. İnfiltratif bazal hücreli karsinom (H&E x200).

3.5. SKLEROZAN/MORFOEİK BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

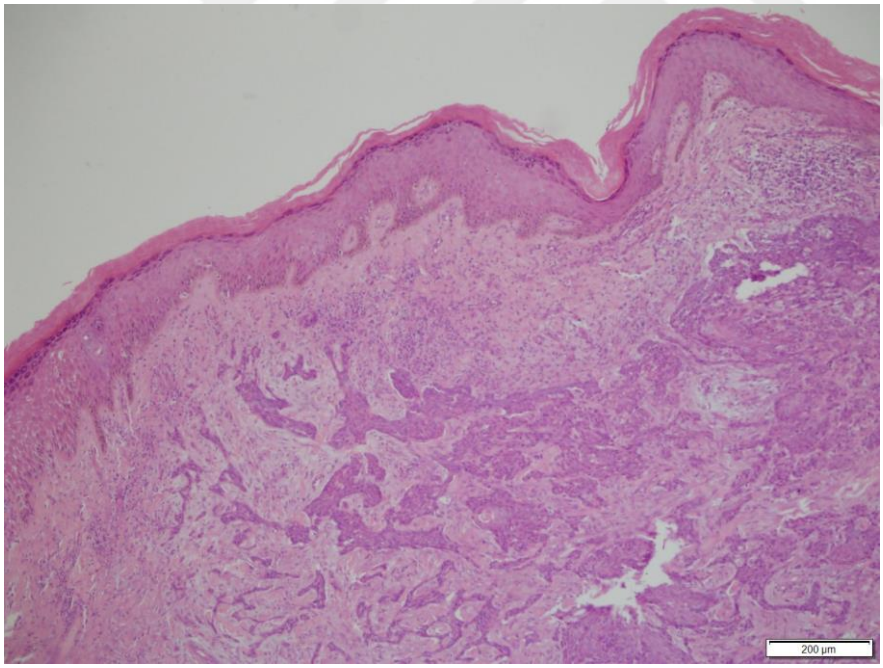
Tüm BHK'ların %5 kadarını oluşturur. Tümör, hafif parlak bir yüzeye ve klinik olarak belirsiz kenarlara sahip sertleşmiş, soluk bir plak olarak görülür. Bu subtip, nadiren ülsere olan veya kanayan yara benzeri bir plak olarak ortaya çıkar. Sklerozan/morfoeik BHK, bol kolajen stroma ile çevrili çok ince bazaloid hücre kordonları ile karakterize bir BHK subtipidir. Yoğun lifli bir stroma içine gömülü dar, uzunlamasına şeritler ve küçük tümör adacıkları vardır. Tümörün dar kordonları (1-5 hücre kalınlığında) sklerotik kolajen stroma tarafından sıkıştırılır ve normal dermal mimariyi bozar. Periferik palizatlanma ve retraksiyon artefaktları nadirdir. Stromal fibrozis en tanımsal özelliğidir (80,81).

Sklerozan/morfoeik BHK'u desmoplastik trikoepitelyoma ve mikrokistik adneksiyal karsinomdan ayırt etmek zor olabilir; immünohistokimyasal çalışma bu ayrımı kolaylaştırabilir. Fibroblast aktivasyon proteini, BHK'un stromal fibroblastlarında pozitiftir, ancak desmoplastik trikoepitelyomda negatiftir. BerEP4 BHK'da eksprese edilir, ancak mikrokistik adneksiyal karsinomda eksprese edilmez. Laminin-γ2'nin sklerozan/morfoeik BHK'da sitoplazmik ekspresyon bulunurken, mikrokistik adneksiyal karsinomda Laminin-γ2 hem tümör yuvaları boyunca hem de sitoplazmada eksprese edilir. Laminin-γ2 desmoplastik trikoepitelyoma ve

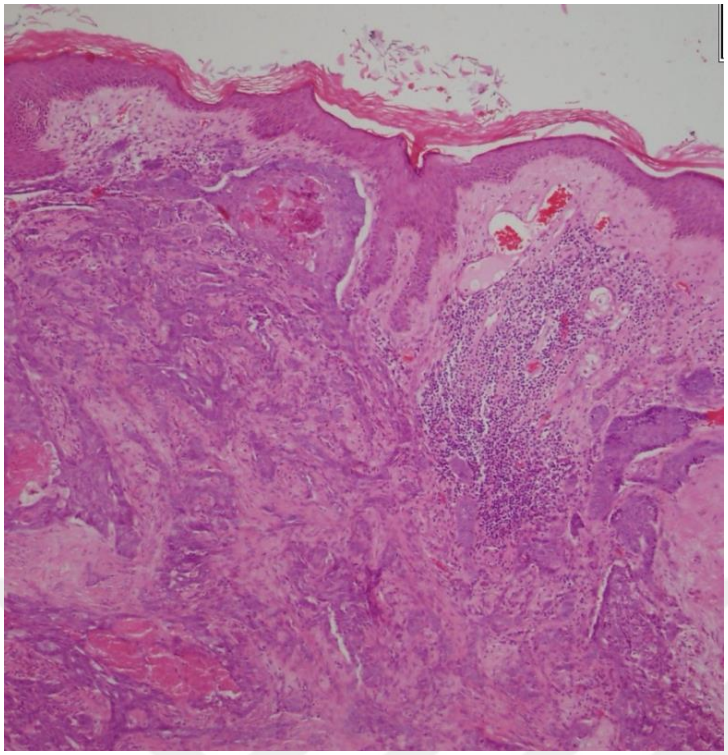
siringomada negatiftir. İnfiltratif ve mikronodüler BHK'lara benzer ve perinöral invazyon ve lokal nüks eğilimine sahiptir (82).



Şekil 3.15. Sklerozan/morfoeik bazal hücreli karsinom (H&E x100).



Şekil 3.16. Sklerozan/morfoeik bazal hücreli karsinom (H&E x100).



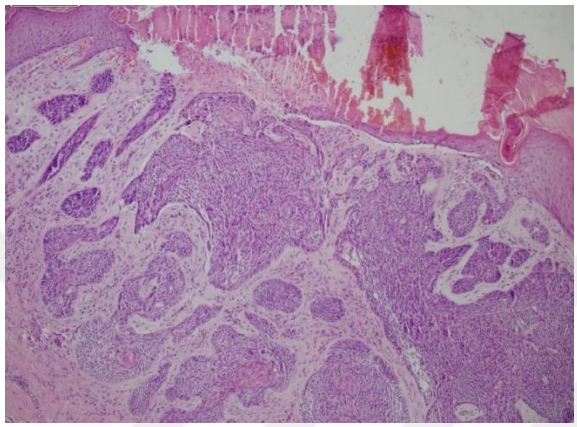
Şekil 18. Sklerozan/morfoeik bazal hücreli karsinom (H&E x100).

3.6. BAZOSKUAMÖZ KARSİNOM

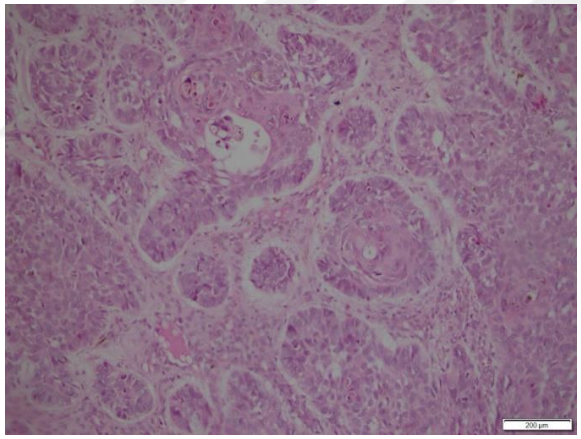
Bazoskuamöz karsinom (BSK), hem BHK hem de SHK alanlarına sahip bir BHK subtipidir ve ikisi arasında geçiş bölgeleri içerebilir. BSK, tüm cilt kanserlerinin %1,2-2,7'sini oluşturan nadir bir subtipdir. BSK genellikle metastatik potansiyeli olan agresif infiltratif bir lezyon olarak kabul edilir. BSK, diğer yüksek riskli BHK'lara benzer bir dağılıma sahiptir ve en sık yaşlı, beyaz erkeklerin güneşe maruz kalan cildinde, sıklıkla baş ve boyunda görülür. Agresif lokal büyüme paternine sahiptir. Yaygın olarak kabul edilen histolojik tanımlamaya göre bazoskuamöz karsinomlar infiltratif gelişim gösteren bazaloid hücreler ve lezyonun ortasında veya lezyon içinde dağılmış olarak bulunan bol eozinofilik sitoplazmalı skuamöz hücre agregatlarından meydana gelir. Kollizyon tümörlerinde ise BHK ve SHK alanları ayrıdır. İki tümör arasında transizyon geçiş zonu yoktur. Bazal hücre bileşeninde BerEP4 pozitif/EMA-negatif, skuamöz hücreli karsinom bileşeninde BerEP4 negatif/EMA-pozitif olarak görülür. Bu, subtipde yüksek Cyclin D1 ekspresyonu ve daha düşük Bcl-2 ekspresyonu görülür. BHK alanları tipik bazaloid hücre büyümesini gösterir ve sıklıkla infiltratif histolojiye sahiptir; SHK zonları keratinizasyon ile seyreden histolojik atipi gösterir. Perinöral invazyon vakaların %10'una kadar mevcuttur (83,84).

BSK agresif bir karsinom olarak kabul edilir ve hem BHK hem de SHK'dan daha yüksek lokal nüks ve nispeten yüksek metastatik potansiyel ile karakterizedir. Cerrahi eksizyon sonrası nüks vakaların %12-51'inde bildirilmiştir ve Mohs mikrografik cerrahisi sonrası %4 oranında nüks) vardır. Metastatik oran SHK'a benzer olup, %5-8.4 oranında görülür, en sık bölgesel lenf nodlarında görülür ve bunu akciğer metastazı takip eder. Sıklıkla baş boyun bölgesinde güneşe maruz kalan alanlardan gelişir (78,85).

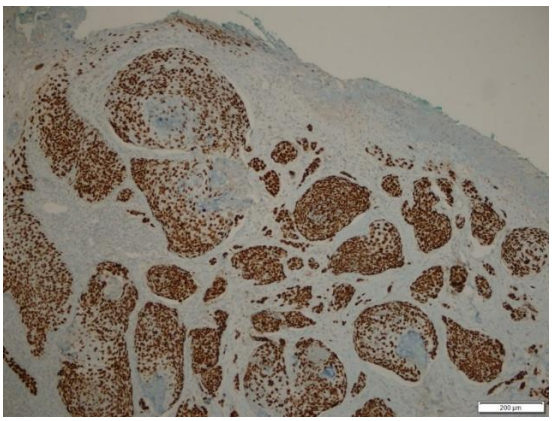
A



B.



C.



Şekil 3.17. Bazoskuamöz karsinom A. H&E x100, B. H&E x200, C. p53 x200.

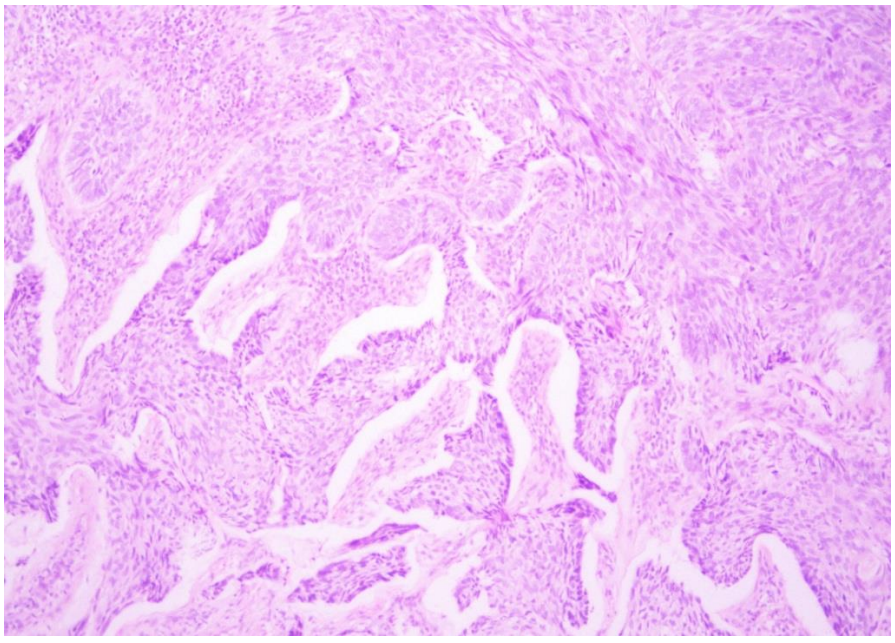
3.7. SARKOMATOİD DİFERANSİYASYON GÖSTEREN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK, çeşitli histolojilere doğru farklılaşabilen bazaloid epitelyal bileşen ve malign mezenkimal bileşenden oluşur. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK'un mezenkimal bileşeni sarkom, osteosarkom, kondrosarkom, leiomyosarkom veya rabdomiyosarkom yönünde farklılaşma gösterebilir. Epitelyal bileşen ise daha çok nodüler BHK yönünde farklılaşma gösterir. Bu BHK subtipi, yaşlı beyaz erkeklerin güneşe maruz kalan cildinde, en sık baş, üst ekstremite ve sırt bölgesinde görülür.

Lezyonlar hızlı büyür ve tanı sırasında tipik olarak büyüktür (ortalama 28 mm). Morfoloji genellikle ekzofitik bir nodüldür ve ülserasyon sık görülür

Epitelyal bileşen Bcl-2, BerEp4 ile, pozitiftir, mezenkimal bileşen tipik olarak sitokeratinler ve p63 ile negatif olur.

BHK'un bu subtipi, agresif histolojisine rağmen, benzer büyüklükteki diğer BHK'larla benzer bir nüks oranına ve metastatik potansiyele sahiptir (86,87).



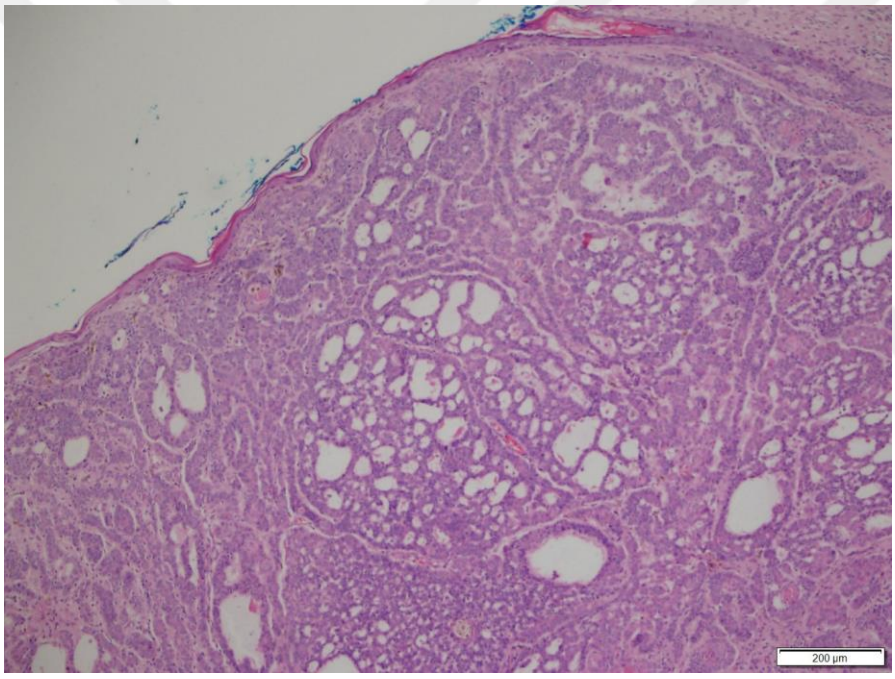
Şekil 3.18. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200).

3.8. ADNEKSİYAL DİFERANSİYASYON GÖSTEREN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

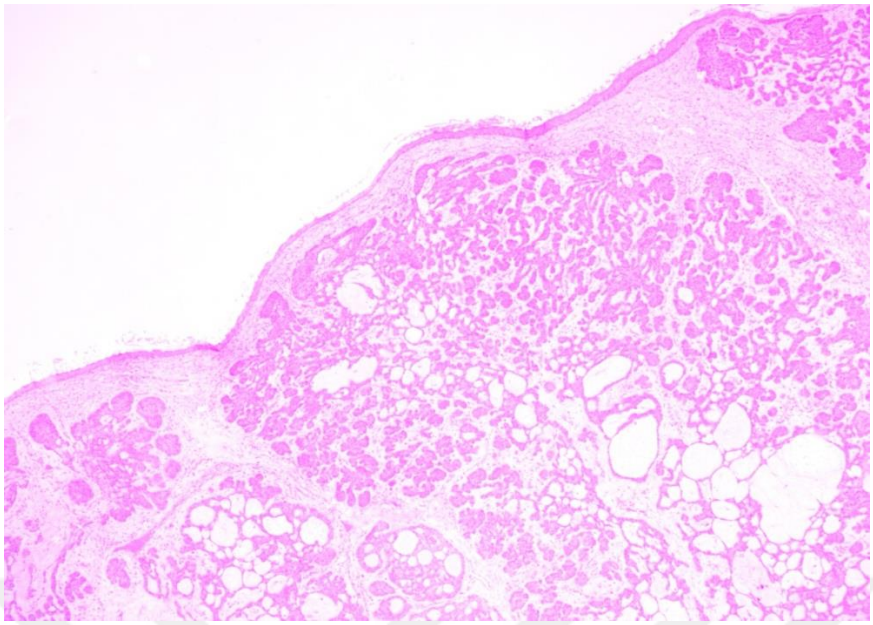
Adneksiyal diferansiyasyon gösteren BHK, folliküler, sebase veya apokrin yönde farklılaşma gösteren bir BHK subtipidir.

Alt tipleri: Duktal diferansiyasyon gösteren BHK, matrikal diferansiyasyon gösteren BHK, infundibulokistik BHK.

Bu subtip BHK'lar genellikle perioküler bölgede görülür. İmmünhistokimyasal olarak CEA ve EMA) apokrin kanalları ana hatlarıyla belirleyebilir. Beta-katenin, matrikal farklılaşmayı vurgulamak için kullanılabilir (88-90).



Şekil 3.19. Adneksiyal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200).



Şekil 3.20. Adneksiyal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom (H&E x200).

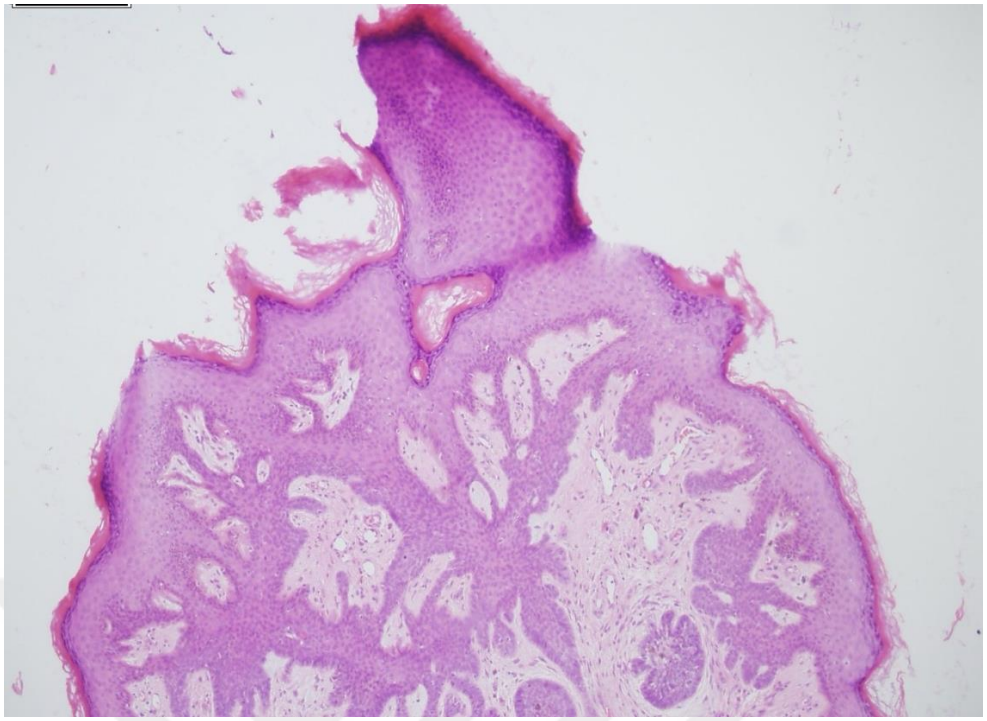
3.9. FİBROEPİTELYAL BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Fibroepitelyal BHK, genellikle sırtın alt kısmında fibroma veya papilloma benzeyen yumuşak nodüler bir lezyon olarak görülür. Belirgin bir gevşek stromada yer alan ince anastomoz yapan bazaloid hücrelerden oluşur. Hücreler yüksek proliferatif indeks gösterir.

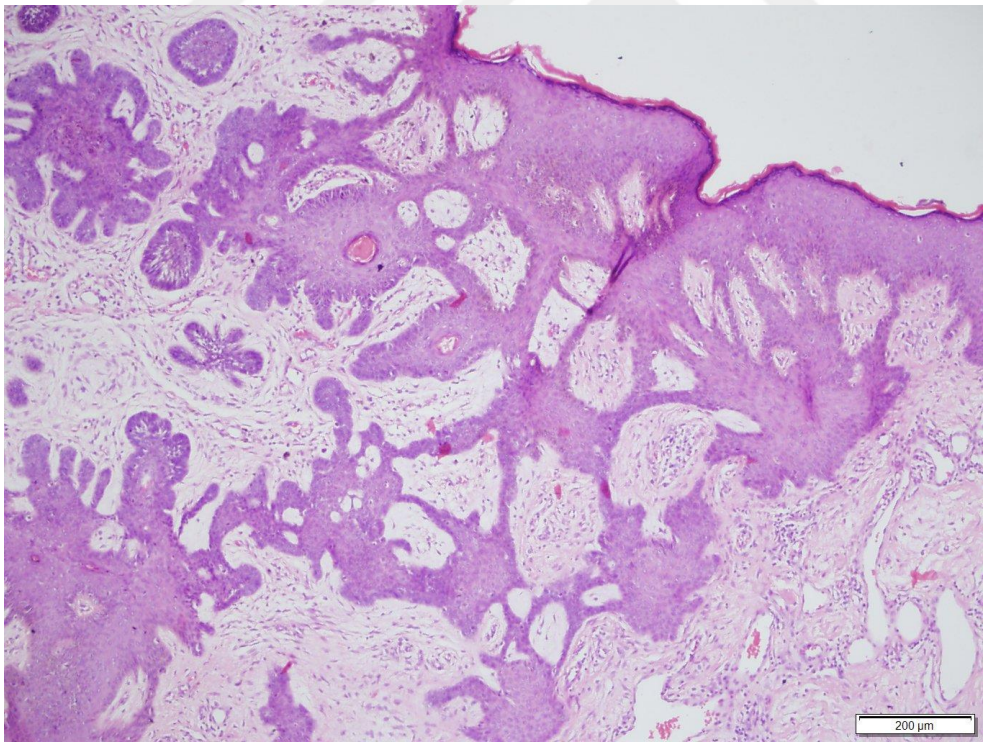
Fibroepitelyal BHK, bol eozinofilik fibrotik stroma ile çevrili birbirleriyle anastomozlaşan bazaloid hücre kordonlarından oluşur. Genellikle yüzeyel yerleşimli ve iyi sınırlı lezyonlardır. Fibroepitelyal BHK en sık gövdede, özellikle kalça ve sırtta görülür. Fibroepitelyal BHK, genellikle fibroepitelyal polipe benzeyen ekzofitik, ten renginde nodül olarak ortaya çıkar.

Bu tümörün bir trikoblastomu temsil edip etmeyeceği konusunda tartışmalar vardır, çünkü BHK için nadir görülen yerlerde ortaya çıkar ve fibroblast açısından zengin stromaya sahiptir.

Ayırıcı tanı: Ekrin siringofibroadenom benzer bir büyüme paterni gösterir, ancak anastomozlaşan tümör kordonları duktal farklılaşma gösterir ve daha sık ekstremitelerde bulunur. Fibroepitelyal BHK sıklıkla retraksiyon artefaktı ve müsinöz stroma ve AR ile ekspresyon gösterir, bu bulgular onu trikoblastomdan ayırır (91,92).



Şekil 3.21. Fibroepitelyal bazal hücreli karsinom (H&E x100).



Şekil 3.22. Fibroepitelyal bazal hücreli karsinom (H&E x200).

4. İMMÜNHİSTOKİMYA

Yeterli örnekleme yapıldığı zaman BHK tanısı hematoksilen eozin kesitlerle kolayca konulabilir. Ancak yüzeyel "shave" biyopsilerde bazı BHK tipleri benign yada malign diğer tümörlerle karışabilmektedir. Morfolojik kriterlerle birlikte değerlendirildiğinde immünhistokimya ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Infiltratif BHK ile mikrokistik adneksial karsinom (MAK) ve desmoplastik trikoepitelioma (DTE) morfolojik olarak benzeyebilir. BerEP4 BHK ve DTE da pozitif olup MAK tipik olarak negatiftir, CK15 MAK ve DTE'da pozitif iken BHK negatiftir.

Skuamöz metaplazi gösteren BHK ile bazaloid özellikler gösteren skuamöz hücreli karsinom ayrımında BerEP4, CK17 ve CK14 kullanılabilir. BHK bu belirleyicilerle diffüz ve kuvvetli boyanma gösterirken skuamöz hücreli karsinomda her bir belirleyici için nadiren pozitiflik görülür, tüm belirleyiciler için diffüz boyanma skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu değildir. Yine BerEP-4, MOC31 ve UEA-1 den oluşan panel ayrımda yardımcı olabilir. BerEP-4 ve MOC31 BSK'da difüz ve kuvvetli ekspresyon gösterirken bazaloid SHK'da sporadik ekspresyon görülür. UEA-I ise bazaloid SHK'larda büyük oranda pozitifken BSK'da sınırlı fokal boyanma görülür.

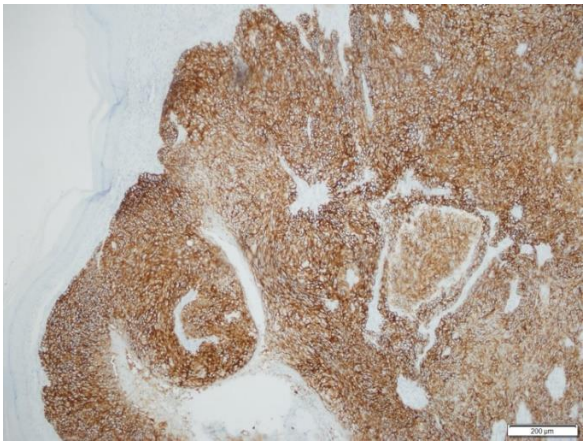
Baş boyun bölgesinde lokalize BHK'ları bazaloid SHK'dan ayırmak içinde EMA, SOX2 ve p16 oluşan bir panel önerilmektedir. EMA bazaloid SHK'da pozitif olmakla birlikte BHK'da negatiftir. SOX2 bazaloid SHK'da pozitif olmakla birlikte BHK'da zayıf ve fokal boyanma olabilir. P16 bazaloid SHK'ların çoğunda pozitif olup BHK'da negatiftir.

Klinik olarak agresif gidiş gösteren sebase karsinomlar histopatolojik olarak BHK ve SHK ile benzer özellikler göstererek tanı hatasına neden olabilir. Literatürde yayınlanan yeni çalışmalarda özellikle epitelyal belirleyicilere ek olarak lipid damlacıkları proteinlerinin sebase karsinomlar için belirleyici olarak kullanımı önerilmektedir. EMA, CK7, BerEP4 yanı sıra özellikle adipofilin panel olarak kullanılması önerilen belirleyicilerdir. Adipofilin'in az diferansiye sebase karsinomlarda sensitivitesi %82 olarak bildirilmektedir. Sebase karsinomlar EMA ile %100 pozitif olmakla birlikte az diferansiye tümörlerde fokal pozitiflik olabilmektedir. BHK'lar EMA negatif olmakla birlikte, SHK'larda %70 civarında EMA pozitifliği görülmektedir.

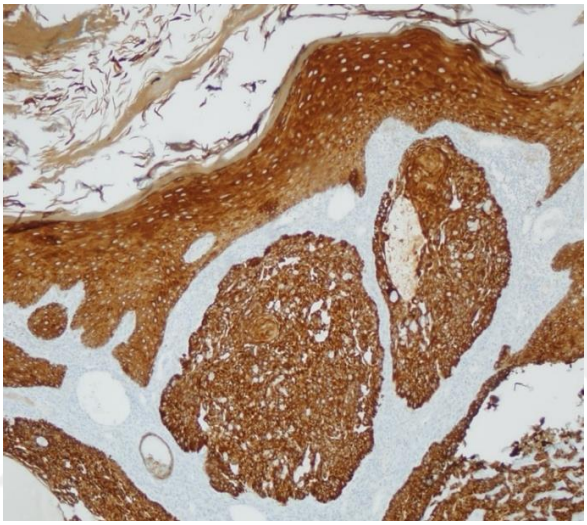
BHK ile ayırıcı tanıya giren bir diğer lezyon da trikoepitelyoma Histopatolojik kriterlere ek olarak immünhistokimyasal belirleyiciler kullanılmakla birlikte kesin tanı koydurucu bir belirleyici bulunmamaktadır. Ancak Podoplanin (D2-40) lenfovasküler bir belirleyici olmakla birlikte kıl follikülü dış kök kılıfı, sebase glandların periferal germinatif hücreleri ve bazı deri tümörlerinden eksprese edildiği bilinmektedir. Trikoepitelyomalarda %95 oranında Podoplanin eksprese edildiği buna karşılık BHK'larda %20 oranında pozitiflik olduğu bildirilmektedir. Podoplanin ekspresyon paterni de iki tümör arasında farklı olup; trikoepitelyomalarda bazal ve suprabazal hücreler pozitifken BHK'larda primer olarak tümör adalarının bazal tabakası boyanır.

Adenoid BHK ile adenoid kistik karsinomu ayırmak için CD43 ve CD117 kullanılabilir. CD43 ekspresyonu adenoid kistik karsinom da görülebilir ancak BHK'lar CD43 negatiftir. CD117 ise tüm adenoid kistik karsinomlarda pozitif olup orta ve kuvvetli boyanma görülür. BHK'larda ise daha az oranda zayıf veya orta derecede boyanma izlenir (93-96).

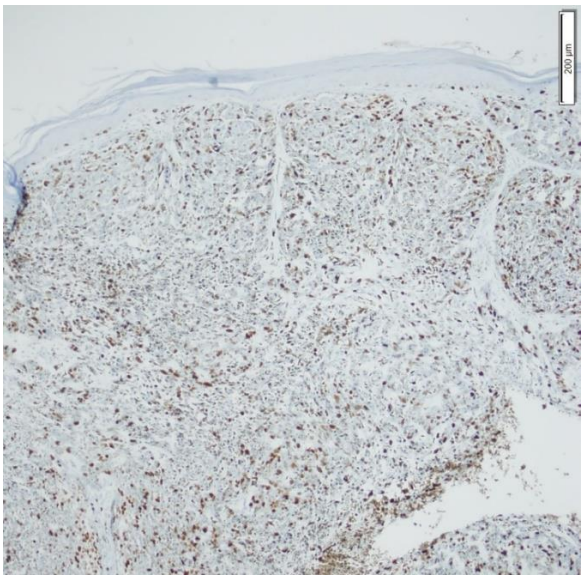
A.



B.



C.



Şekil 4.1. Bazal hücreli karsinom. A. BerEP4 x200, B. CK5/6 x200, C. Ki-67 x200.

5. AYIRICI TANI

5.1. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Derinin sık görülen bu iki tümörü arasında ayrım bazen zor olabilir. Ancak BHK hücrelerinin büyük oranda koyu bazofilik boyanması buna karşılık skuamöz hücreli karsinom hücrelerinin çoğunun keratinizasyona bağlı eozinofilik görünümü ayrımda yardımcıdır. Az diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda keratinizasyonun azalması nedeni ile bazofilik görünüm olmakla birlikte atipi ve mitozun BHK'dan beklenmeyen şekilde daha çarpıcı olması ipucu olabilir. Keratinizasyon skuamöz hücreli karsinom için tanısal olmayıp BHK'da görülebilir. Peritümöral yarıklanma görülmesi BHK lehinedir. Ayırıcı tanıda immünohistokimya yardımsı olabilir (97,98).

5.2. TRİKOEPİTELİOMA

BHK ile ayırıcı tanıya giren folliküler diferansiyasyon ve mezenkimal yanıt gösteren hamartamatöz bir tümördür. Histopatolojik olarak lezyonun iyi sınırlı ve simetrik olması, mezankimal cisim, neoplastik bazaloid hücrelerde kribriform pattern, stroma içinde ve stroma ve komşu normal dermis arasında yarıklar, yabancı cisim granülomları ile birlikte görülen neoplastik epitelyal hücrelerde keratinizasyon, perifolliküler bağ dokuyu hatırlatan oldukça fibrotik stroma trikoepitelyoma lehine olan histopatolojik bulgulardır. Asimetrik, iyi sınırlı olmayan düzensiz sınırlı tümörler, nekrotik neoplastik hücreler, germinatif hücrelerde melanin varlığı, tümör adaları içinde ve arasında müsin varlığı, neoplastik hücrelerle stroma arasında yarıklar, inflamatuar hücre infiltrasyonu ve ülserasyon ise BHK'u destekleyen histopatolojik bulgulardır.

Bcl-2 BHK'da tümör hücrelerinde diffüz, trikoepitelyomaların bazal tabakasında eksprese edilir. CD34 trikoepitelyomaların etrafındaki peritümoral fibroblastlarda boyanma gösterir.

CK15 boyama oranı trikoepitelyomalarda BHK'lardan daha fazladır. Çoğu BHK CD10 ile epitelyal boyanma gösterirken, trikoepitelyomalar genellikle sadece stromal ekspresyon gösterirler. CD10 ile benzer sonuçlar BHK'u trikoblastomadan da ayırmaya yardımcı olabilir.

Desmoplastik trikoepitelyoma, tipik olarak morfeik BHK‘dan biraz daha genç bir hasta popülasyonda görülür, ancak örtüşme olabilir ve ikinci lezyondan farklı olarak, immünohistokimyasal incelemede EMA ile pozitiftir.

Sklerozan/morfeik BHK’un tümör adalarının CK17+ olduğunu, desmoplastik trikoepitelyomanın ise negatif olduğunu göstermiştir.

Tüm BHK’ların Ki-67 ve CK6 eksprese ettiğini, buna karşın trikoblastomaların az bir kısmının) bu belirteçlerle boyandığı gösterilmiştir (99-102).

5.3. BAZALOİD FOLLİKÜLER HAMARTOM

Trikoepitelyoma, infundibulokistik BHK veya fibroepitelyal BHK tümörüyle bazı histopatolojik benzerlikler taşıyan başka bir folliküler proliferasyondur. Otozomal dominant bir bozukluk olarak görülebilir, yüzde 1 veya 2 mm çapında çoklu, pürüzsüz papüler lezyonlar veya tek odaklı sporadik lezyonlar olarak ortaya çıkar. Bazaloid folliküler hamartomun hücreleri konvansiyonel trikoepitelyoma veya benzer BHK subtiplerinden biraz daha büyüktür. Daha belirgin bir skuamoid görünüme sahiptir. Bu lezyonun pigmentli varyantları da görülür. Ki-67 proliferasyon indeksi bu tümörlerde BHK’da olduğundan daha düşüktür (103).

6. MATERYAL VE METOD

Mevcut araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 06.03.2025 tarihinde 2025/48 karar numarası ile onay almıştır (EK-3).

6.1.VAKA SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2016 - 2023 yılları arasında incelenen materyaller, dijital arşiv sistemleri kullanılarak gözden geçirilmiştir. Bu süreçte bazal hücreli karsinom vakaları tespit edilmiştir ve bu vakalar demografik ve klinik verileri karşılaştırmak amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç olarak, uygunluk kriterlerine uyan 508 bazal hücreli karsinom vakası araştırmaya alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen tüm vakaların eksizyonel biyopsi materyalleri (H&E lam) ve patoloji raporları, arşivden alınarak Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)) ve güncel literatür ışığında yeniden değerlendirilmiştir.

Vakaların yaş, cinsiyet ve lokalizasyon bilgileri hastane bilgi sistemi patoloji raporlarından elde edilirken, bazal hücreli karsinom vakalarında tümör çapı ve tümör kalınlığı gibi parametreler, mevcut preparatlardan yeniden değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sürecinde, hastaların yaş aralığı ve cinsiyet dağılımının yanı sıra tümörlerin anatomik yerleşimleri de dikkate alınmıştır. Ayrıca, tümör çapı ve kalınlığı ile subtipleri arasında analizler yapılmıştır.

BHK'un metastatik potansiyeli son derece nadir olduğu için, geleneksel neoplazm sınıflandırması bu cilt kanserinde geçerli değildir. Bu sebeple tümörler, lokal nüks riskine göre kategorize edilir. Çalışmamızda, BHK'ları lezyonun çapı, anatomik konumu ve histolojisi gibi kriterlere dayalı olarak düşük veya yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmıştır.

6.2. İSTATİKSEL YÖNTEM

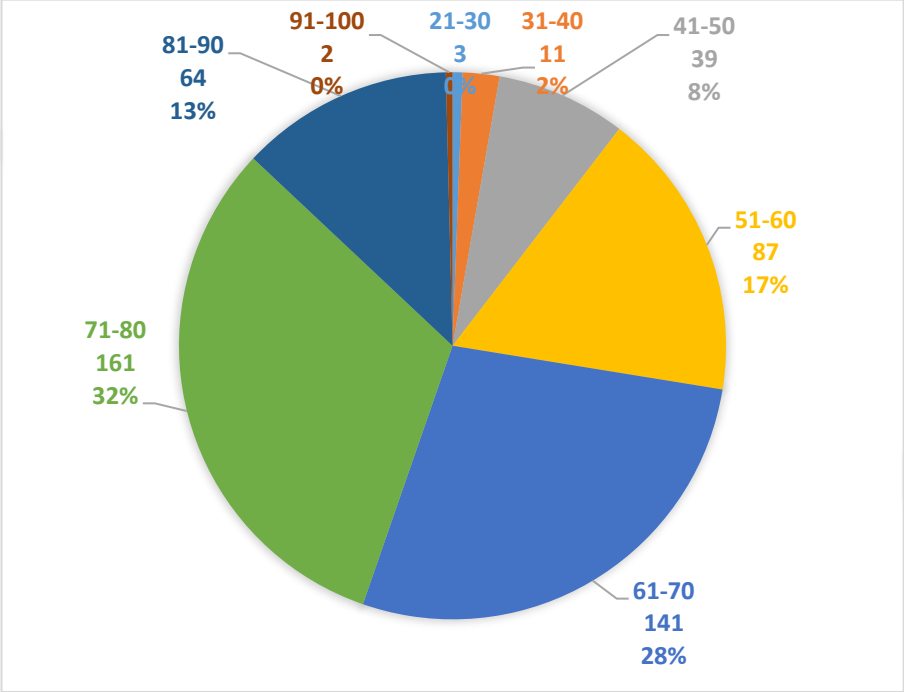
Verilerin analizi "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics paket" programı ile analiz edilmiştir. Bazal hücreli karsinom hastalarının

demografik, klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal verileri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hastaların yaş, tümör çapı ve kalınlıkları ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Veri setinde, normal dağılmayan değişkenler (z) ve normal dağılan değişkenler (t) olmak üzere iki grup olarak sunulmuş olup, analizde kullanılacak yöntemler buna göre seçilmiştir. Normal dağılımda alınan referans değer ±1,96 arasındadır. Hastaların yaş, cinsiyet, ülser ve eşlik eden lezyon varlığına göre demografik, klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal verilerinin dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar Benferroni Testi ile incelenmiştir. Normal dağılım yaş için, çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması Independent Sample T testi ile normal dağılım göstermeyen tümör çapı ve kalınlıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ile incelenmiştir. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

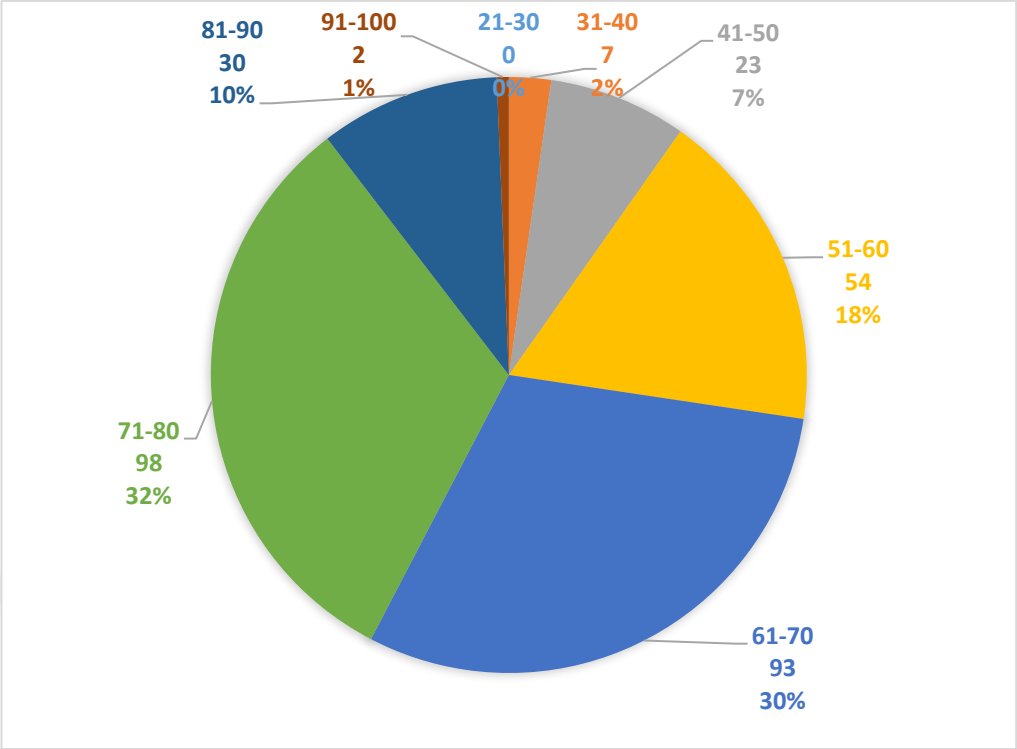
7. BULGULAR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2016-2023 yılları arasında çalışmaya dahil edilen 508 BHK vakası incelendi. BHK'a kendi içinde düşük ve yüksek rekürrens riskli olarak 2 alt gruba ayrıldı.

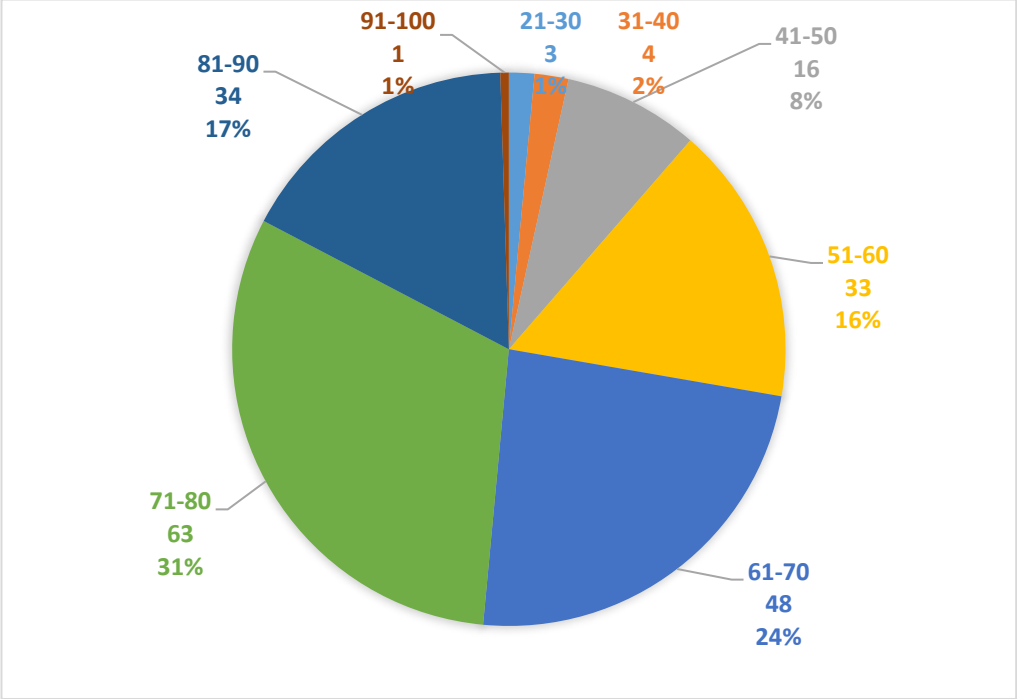
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 25 ile 94 arasında değişmekte olup, hastaların %60,2'si (n=306) erkek, %39,8'i (n=202) ise kadınlardan oluşmaktaydı.



Şekil 7.1. Bazal hücreli karsinom olgularının yaşa göre pay grafik olarak dağılımları.



Şekil 7.2. Bazal hücreli karsinom olgularının erkek cinsiyet ve yaşa göre pay grafik olarak dağılımları.



Şekil 7.3. Bazal hücreli karsinom olgularının kadın cinsiyet ve yaşa göre pay grafik olarak dağılımları.

Tablo 4'de, 2016 ile 2023 yılları arasında incelenen toplam 508 bazal hücreli karsinom (BHK) hastasına ait demografik ve klinik veriler sunulmaktadır. Bu tablo, hastaların yaş, cinsiyet, yıl, tümör lokalizasyonu, ülser varlığı, tümör çapı ve tümör kalınlığı gibi önemli özelliklerini kapsamlı bir şekilde özetlemektedir.

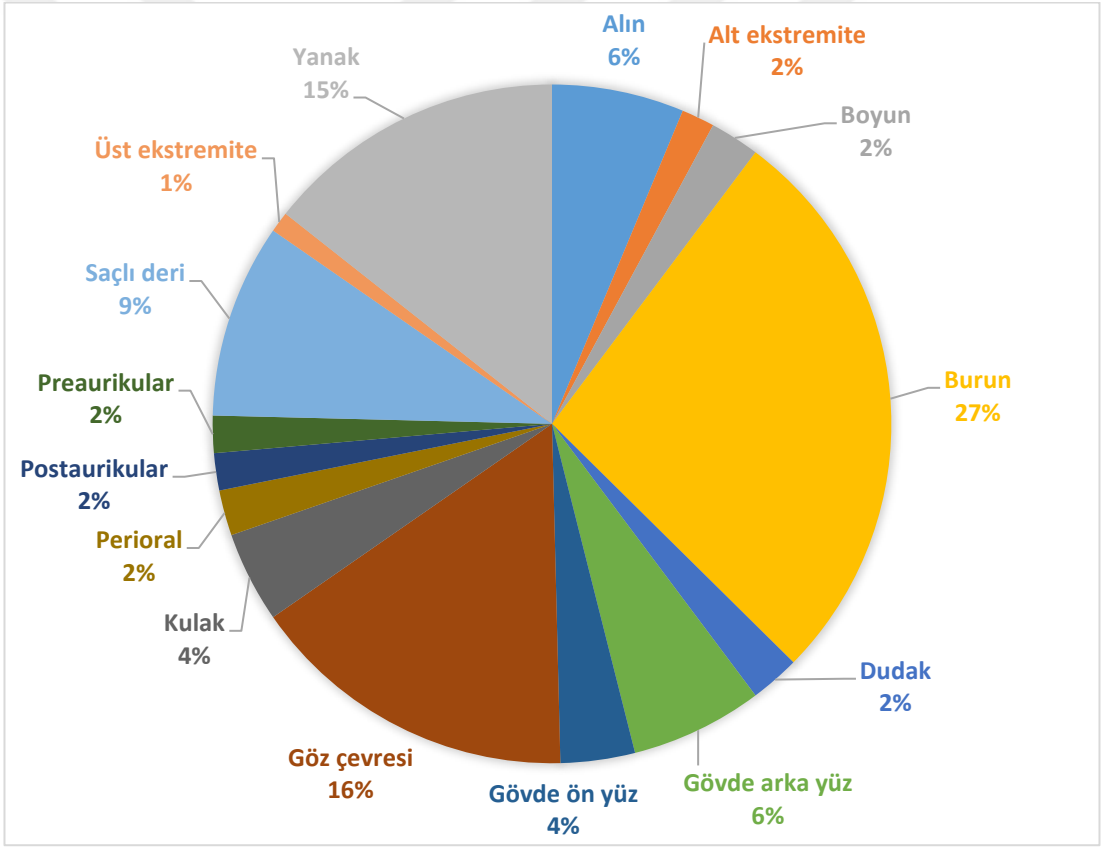
Tablo 7.1. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Demografik ve Klinik Verilerine Ait Bulgular

Değişkenler		Sayı	%
Yaş	60 yaş altı	126	24,8
	60 yaş ve üzeri	382	75,2
Cinsiyet	Erkek	306	60,2
	Kadın	202	39,8
Yıl	2016	8	1,6
	2017	19	3,7
	2018	14	2,8
	2019	26	5,1
	2020	26	5,1
	2021	96	18,9
	2022	227	44,7
	2023	92	18,1
Lokalizasyon	Alın	32	6,3
	Alt ekstremite	8	1,6
	Boyun	12	2,4
	Burun	138	27,2
	Dudak	12	2,4
	Gövde arka yüz	32	6,3
	Gövde ön yüz	18	3,5
	Göz çevresi	80	15,7
	Kulak	22	4,3
	Perioral	11	2,2
	Postauriküler	9	1,8
	Preauriküler	9	1,8
	Saçlı deri	47	9,3
	Üst ekstremite	5	1,0
	Yanak	73	14,4
Ülser varlığı	Yok	316	62,2
	Var	192	37,8
Yaş		67,19 ± 12,3 69 (25 - 94)	
Tümör çapı (cm)		0,91 ± 0,81 0,7 (0,1 - 7)	
Tümör kalınlık (cm)		0,31 ± 0,28 0,25 (0 - 3,9)	

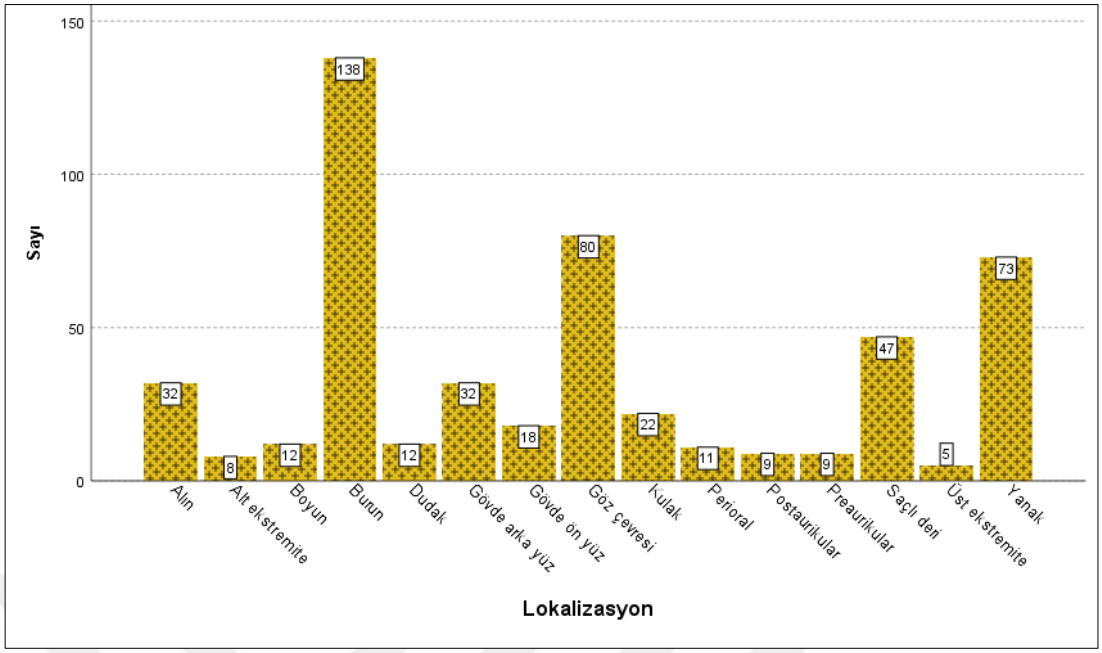
Yaş dağılımına göre, 60 yaş ve üzeri bireyler %75,2 oranı ile çoğunluğu oluşturmaktadır, 60 yaş altı bireylerin oranı ise %24,8'dir. Cinsiyet açısından, erkek hastalar %60,2 ile kadın hastalardan (%39,8) daha fazladır.

Hastaların yıllara göre dağılımında, en fazla vaka %44,7 oranıyla 2022 yılında görülmüştür. Bunu %18,9 ile 2021 yılı ve %18,1 ile 2023 yılı takip etmektedir. Diğer yıllarda vaka oranları daha düşüktür.

Lokalizasyon açısından, BHK en sık burun bölgesinde (%27,2) görülmüştür. Bunu %15,7 ile göz çevresi ve %14,4 ile yanak bölgesi takip etmiştir. Daha az sıklıkla alın (%6,3), saçlı deri (%9,3), gövde arka yüz (%6,3), kulak (%4,3) gibi diğer bölgelerde görülmüştür (Şekil 29 ve 30).



Şekil 7.4. Bazal hücreli karsinom olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları.



Şekil 7.5. Bazal Hücreli Karsinom Lezyonlarının Lokalizasyon Dağılımları

Ülser varlığı, hastaların %37,8'inde gözlenmiş, %62,2'sinde ise ülser bulunmamıştır. Tümör çapı verilerine göre, ortalama tümör çapı 0,91 ± 0,81 cm olarak hesaplanmıştır (medyan: 0,7 cm, minimum: 0,1 cm, maksimum: 7 cm). Tümör kalınlığı ise ortalama 0,31 ± 0,28 cm olarak belirlenmiştir (medyan: 0,25 cm, minimum: 0 cm, maksimum: 3,9 cm).

Hastaların yaş ortalaması 67,19 ± 12,3 yıl olup, medyan yaş 69 yıl olarak saptanmıştır (minimum: 25, maksimum: 94).

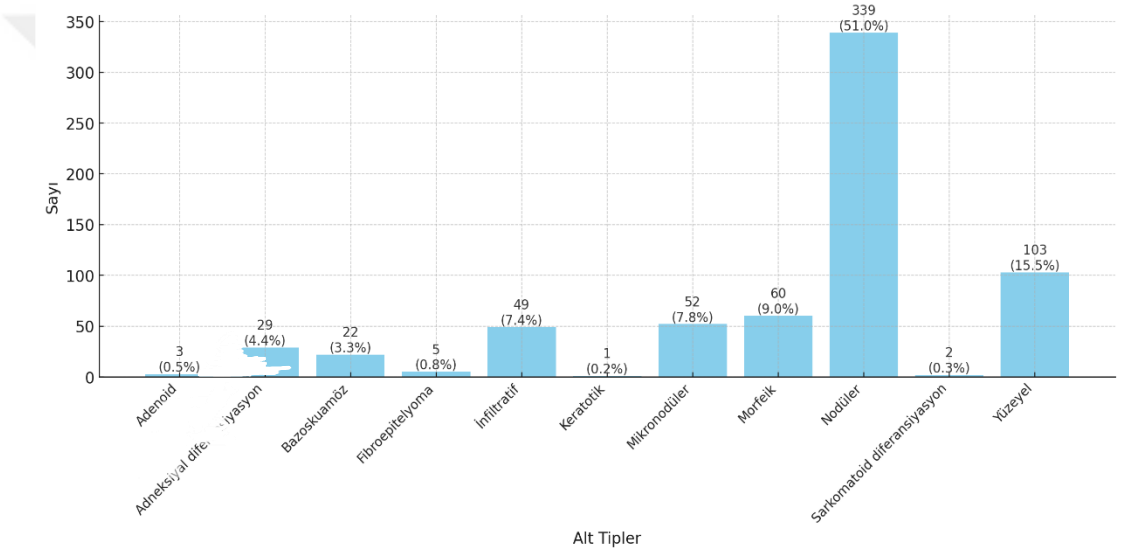
Tablo 7.2. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Histopatolojik Verilerine Ait Bulgular

Değişkenler		Sayı	%
BHK subtipleri*	Adneksiyal diferansiyasyon	32	4,9
	Bazoskuamöz	22	3,3
	Fibroepitelyal	5	0,8
	İnfiltratif	49	7,4
	Mikronodüler	53	8,0
	Sklerozan/morfeik	60	9,0
	Nodüler	339	51,0
	Sarkomatoid diferansiyasyon	2	0,3
	Yüzeyel	103	15,5
	Toplam	**665**	**100,0**
Eşlik eden lezyon	Yok	447	88,0
	Var	61	12,0
Eşlik eden lezyon	Aktinik keratoz	8	1,6
	Ekrin farklılaşma	1	0,2
	Epidermal kist	1	0,2
	Hemanjiom	1	0,2
	İnaktif verruka vulgaris	1	0,2
	İntradermal nevüs	2	0,4
	Keratotik farklılaşma	6	1,2
	Nevüs sebaseöz	1	0,2
	Seboreik keratoz	4	0,8
	Siringoma	1	0,2
	Solar elastoz	35	6,9
	Yok	447	88,0
Cerrahi sınır	Negatif cerrahi sınır	405	79,7
	Yakın yan cerrahi sınır	43	8,5
	Yakın ve uzak yan cerrahi sınır	6	1,2
	Derin cerrahi sınır	25	4,9
	Derin ve yan cerrahi sınır	29	5,7
İnvazyon	İnvazyon yok	497	97,8
	LVİ+PNİ	3	0,6
	PNİ	8	1,6
TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte)	A	308	60,6
	B	91	17,9
	N	109	21,5
İmmünohistokimya (IHC) yapılma durumu	Yapılmadı	397	78,1
	Yapıldı	111	21,9

LVİ: lenfovaskuler invazyon. PNİ: perinöral invazyon.

İmmünohistokimya (IHC) yapılma durumu değerlendirildiğinde, olguların %21,9'unda immünohistokimya analizi gerçekleştirilmiş, geri kalan %78,1'inde ise yapılmamıştır.

BHK subtipleri, toplam 665 lezyon üzerinden değerlendirilmiştir. En sık görülen subtip nodüler (%51,0) olarak tespit edilmiştir, bunu yüzeyel (%15,5) ve sklerozan/morfeik (%9,0) subtipleri takip etmektedir. Diğer alt tipler arasında mikronodüler (%7,8), infiltratif (%7,4), adneksiyal diferansiyasyon gösteren (%4.9), bazoskuamöz (%3,3) yer alırken, daha nadir görülen alt tipler arasında fibroepitelyal (%0,8) ve sarkomatoid diferansiyasyon gösteren (%0,3) subtipler bulunmaktadır (Şekil 31).



Şekil 7.6. Bazal Hücreli Karsinom Subtiplerinin Dağılımı

Eşlik eden lezyonlar, hastaların %88,0'inde yok iken %12,0'sinde ise tespit edilmiştir. En sık eşlik eden lezyonlar arasında solar elastoz (%6,7) ve aktinik keratoz (%1,4) yer almıştır. Daha nadir görülen lezyonlar arasında keratotik farklılaşma (%1,2), seboreik keratoz (%0,8) ve intradermal nevüs (%0,4) bulunmaktadır. Cerrahi sınır değerlendirmesinde, hastaların %79,7'sinde cerrahi sınır negatif olarak rapor edilmiştir. Ancak %20,3'ünde farklı düzeylerde pozitif cerrahi sınır (örneğin, yakın yan, uzak yan veya derin cerrahi sınır) gözlenmiştir.

İnvazyon durumuna bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunda invazyon bulunmamıştır (%97,8). Ancak küçük bir hasta grubunda lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) tespit edilmiştir (%2,2).

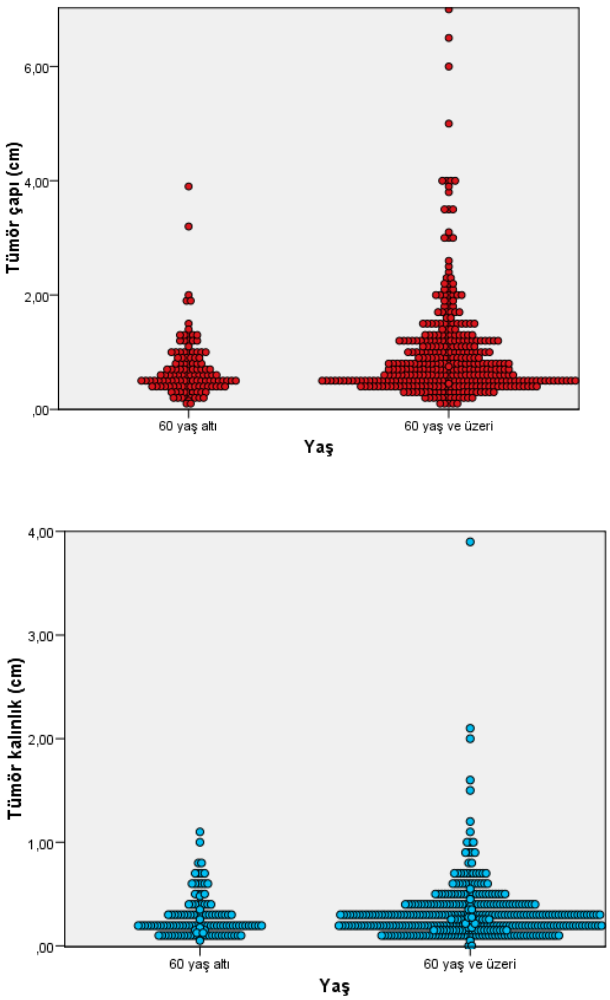
TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte) açısından, hastaların %60,6'sında A (Absent) tipi, %17,9'unda orta B (Brisk) tipi ve %21,5'inde düşük N (Non-brisk) tipi TIL gözlenmiştir.

Tablo 7.3. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		60 yaş altı (n:126)		60 yaş ve üzeri (n:382)		
		Sayı	%	Sayı	%	p
Cinsiyet	Erkek	73	57,9	233	61,0	0,543
	Kadın	53	42,1	149	39,0	
Yıl	2016	3	2,4	5	1,3	0,606
	2017	6	4,8	13	3,4	
	2018	2	1,6	12	3,1	
	2019	8	6,3	18	4,7	
	2020	6	4,8	20	5,2	
	2021	26	20,6	70	18,3	
	2022	48	38,1	179	46,9	
	2023	27	21,4	65	17,0	
Lokalizasyon	Alın	8	6,3	24	6,3	0,975
	Alt ekstremite	2	1,6	6	1,6	
	Boyun	2	1,6	10	2,6	
	Burun	30	23,8	108	28,3	
	Dudak	3	2,4	9	2,4	
	Gövde arka yüz	11	8,7	21	5,5	
	Gövde ön yüz	5	4,0	13	3,4	
	Göz çevresi	23	18,3	57	14,9	
	Kulak	4	3,2	18	4,7	
	Perioral	2	1,6	9	2,4	
	Postauriküler	3	2,4	6	1,6	
	Preauriküler	2	1,6	7	1,8	
	Saçlı deri	14	11,1	33	8,6	
	Üst ekstremite	1	0,8	4	1,0	
	Yanak	16	12,7	57	14,9	
Ülser varlığı	Yok	93a	73,8	223b	58,4	**0,003****
	Var	33a	26,2	159b	41,6	
						p
Tümör çapı (cm)[z]		0,71±0,52	0,6(0,1-3,9)	0,97±0,8	0,7(0,1-7)	**0,001****
Tümör kalınlık (cm)[z]		0,27±0,19	0,2(0,05-1,1)	0,32±0,3	0,3(0-3,9)	**0,022***

Bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre cinsiyet, yıl ve lokalizasyon dağılımları arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Fakat, bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre ülser varlıklarının dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür **(p<0,05)**. Bu verilere göre, ülser varlığı, 60 yaş altı hastalarda %26,2 oranında görülürken, 60 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %41,6'ya yükselmiştir.

Bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre tümör çapı ve kalınlıkları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (**p<0,05**; (Şekil 32)). Tümör çapı (cm) açısından, 60 yaş altı hastaların tümör çapı ortalama 0,71 ± 0,52 cm iken 60 yaş ve üzeri hastalarda tümör çapı anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. 60 yaş altı hastalarda tümör kalınlığı ortalama 0,27 ± 0,19 cm olarak ölçülürken, 60 yaş ve üzeri hastalarda bu değer ortalama 0,32 ± 0,3 cm olarak belirlenmiştir.



Şekil 7.7. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Tümör Çapı ve Kalınlıkları

Tablo 7.4. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Yaşlarına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		60 yaş altı (n:126)		60 yaş ve üzeri (n:382)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
BHK subtipleri	Adneksiyal diferansiyasyon	9	5,8	23	4,5	0,439
	Bazoskuamöz	3	1,9	19	3,7	
	Fibroepitelyal	1	0,6	4	0,8	
	İnfiltratif	7	4,5	42	8,2	
	Mikronodüler	10	6,5	43	8,4	
	Sklerozan/morfeik	12	7,7	48	9,4	
	Nodüler	89	57,4	250	49,0	
	Sarkomatoid diferansiyasyon	0	0,0	2	0,4	
	Yüzeyel	24	15,5	79	15,5	
	Toplam	155	100,0	510	100,0	
Eşlik eden lezyon	Yok	115	91,3	332	86,9	0,251
	Var	11	8,7	50	13,1	
Cerrahi sınır	Negatif cerrahi sınır	101	80,2	304	79,6	0,561
	Yakın yan cerrahi sınır	13	10,3	30	7,9	
	Yakın ve uzak yan cerrahi sınır	0	0,0	6	1,6	
	Derin cerrahi sınır	5	4,0	20	5,2	
	Derin ve yan cerrahi sınır	7	5,6	22	5,8	
İnvazyon	İnvazyon yok	126	100,0	371	97,1	0,157
	LVİ+PNİ	0	0,0	3	0,8	
	PNİ	0	0,0	8	2,1	
TIL	A	90a	71,4	218b	57,1	**0,009****
	B	13a	10,3	78b	20,4	
	N	23a	18,3	86a	22,5	
IHC yapılma durumu	Yapılmadı	101	80,2	296	77,5	0,614
	Yapıldı	25	19,8	86	22,5	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Harflendirme: Benferroni Testi

Bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre subtipleri, eşlik eden lezyon, cerrahi sınır, invazyon dağılımları arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Fakat, bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte) dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (**p<0,05**). "A" (absent) değişkeni, 60 yaş altı hastalarda (%71,4), 60 yaş ve üzeri hastalara (%57,1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. "B" (brisk) değişkeni, 60 yaş ve üzeri hastalarda (%20,4) 60 yaş altı hastalara (%10,3) göre anlamlı şekilde daha yüksek

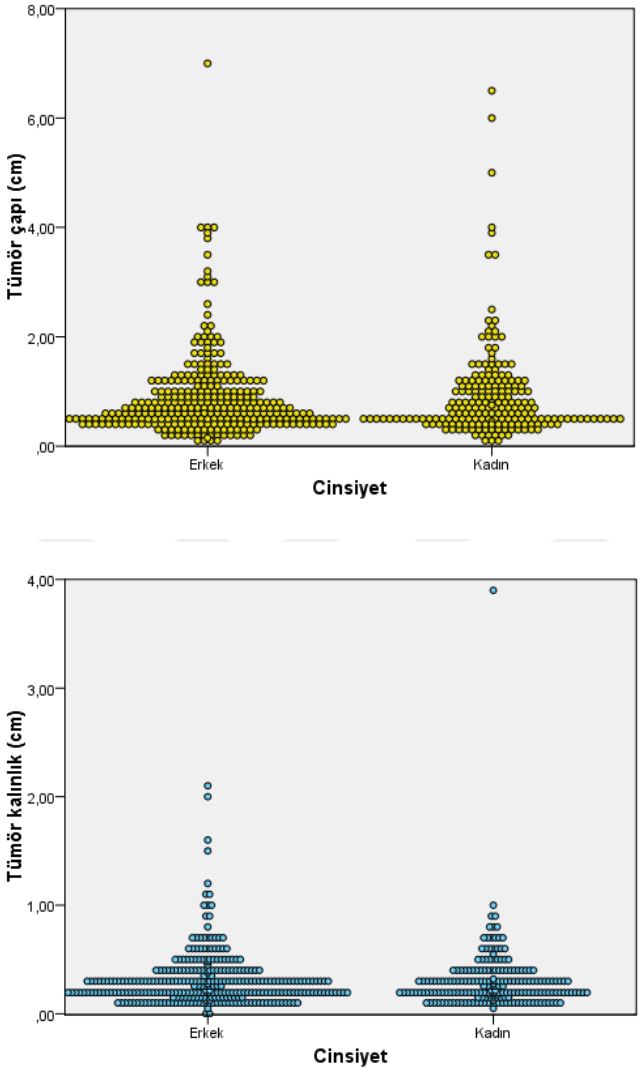
tespit edilmiştir. “N” (non-brisk) değişkeni ise her iki grup arasında benzer oranlarda (%18,3 ve %22,5) görülmüş olup, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 7.5. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Erkek (n:306)		Kadın (n:202)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş	60 yaş altı	73	23,9	53	26,2	0,543
	60 yaş ve üzeri	233	76,1	149	73,8	
Yıl	2016	2	0,7	6	3,0	0,142
	2017	10	3,3	9	4,5	
	2018	11	3,6	3	1,5	
	2019	17	5,6	9	4,5	
	2020	18	5,9	8	4,0	
	2021	50	16,3	46	22,8	
	2022	142	46,4	85	42,1	
	2023	56	18,3	36	17,8	
Lokalizasyon	Alın	17	5,6	15	7,4	0,487
	Alt ekstremite	5	1,6	3	1,5	
	Boyun	9	2,9	3	1,5	
	Burun	80	26,1	58	28,7	
	Dudak	8	2,6	4	2,0	
	Gövde arka yüz	24	7,8	8	4,0	
	Gövde ön yüz	13	4,2	5	2,5	
	Göz çevresi	46	15,0	34	16,8	
	Kulak	14	4,6	8	4,0	
	Perioral	3	1,0	8	4,0	
	Postauriküler	6	2,0	3	1,5	
	Preauriküler	6	2,0	3	1,5	
	Saçlı deri	30	9,8	17	8,4	
	Üst ekstremite	4	1,3	1	0,5	
	Yanak	41	13,4	32	15,8	
Ülser varlığı	Yok	199	65,0	117	57,9	0,127
	Var	107	35,0	85	42,1	
						p
Yaş[t]		66,8 ± 11,5 68 (31 - 92)		67,78 ± 13,42 70 (25 - 94)		0,381
Tümör çapı (cm)[z]		0,89 ± 0,77 0,7 (0,1 - 7)		0,93 ± 0,88 0,7 (0,1 - 6,5)		0,911
Tümör kalınlık (cm)[z]		0,31 ± 0,26 0,25 (0 - 2,1)		0,3 ± 0,31 0,22 (0,05 - 3,9)		0,590

Bazal hücreli karsinom hastalarının cinsiyetlerine göre yaş, yıl, lokalizasyon ve ülser varlığının dağılımları arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Ayrıca, bazal

hücreli karsinom hastalarının cinsiyetlerine göre yaş, tümör çapı ve kalınlıkları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).



Şekil 33. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Tümör Çapı ve Kalınlıkları

Tablo 7.6. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Erkek (n:306)		Kadın (n:202)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
BHK subtipleri	Adneksiyal dif. gösteren	18	4,50	14	5,3	0,157
	Bazoskuamöz	11	2,75	11	4,2	
	Fibroepitelyal	5	1,25	0	0,0	
	İnfiltratif	26	6,50	23	8,7	
	Mikronodüler	24	6.00	29	10,9	
	Sklerozan/morfeik	37	9,25	23	8,7	
	Nodüler	208	52,00	131	49,4	
	Sarkomatoid dif. gösteren gösteren	1	0,25	1	0,4	
	Yüzeyel	70	17,50	33	12,5	
	Toplam	400	100,00	265	100,0	
Eşlik eden lezyon	Yok	268	87,6	179	88,6	0,833
	Var	38	12,4	23	11,4	
Cerrahi sınır	Negatif cerrahi sınır	245	80,1	160	79,2	0,649
	Yakın yan cerrahi sınır	26	8,5	17	8,4	
	Yakın, uzak yan cerrahi sınır	4	1,3	2	1,0	
	Derin cerrahi sınır	17	5,6	8	4,0	
	Derin ve yan cerrahi sınır	14	4,6	15	7,4	
İnvazyon	İnvazyon yok	300	98,0	197	97,5	0,156
	LVİ+PNİ	3	1,0	0	0,0	
	PNİ	3	1,0	5	2,5	
TIL	A	183	59,8	125	61,9	0,753
	B	58	19,0	33	16,3	
	N	65	21,2	44	21,8	
IHC yapılma durumu	Yapılmadı	237	77,5	160	79,2	0,719
	Yapıldı	69	22,5	42	20,8	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Harflendirme: Benferroni Testi

Bazal hücreli karsinom (BHK) hastalarında yapılan analizlerde, cinsiyetlerine göre BHK subtipleri, eşlik eden lezyonlar, cerrahi sınır durumu, invazyon varlığı, tümörle ilişkili lenfosit infiltrasyonu TIL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuç, cinsiyetin bu parametreler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

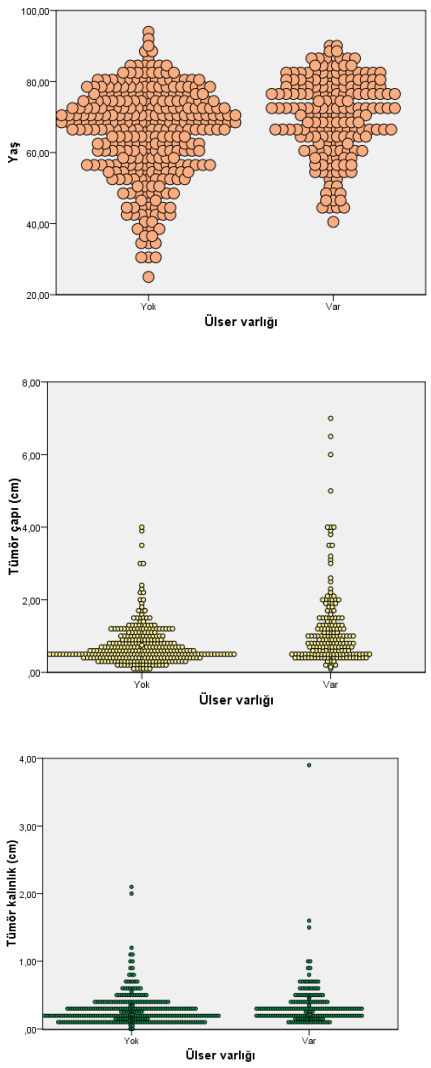
Tablo 7.7. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Ülser Varlığına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Ülser yok (n:316)		Ülser var (n:192)		
		Sayı	%	Sayı	%	p
Yaş	60 yaş altı	93	29,4	33	17,2	**0,003****
	60 yaş ve üzeri	223	70,6	159	82,8	
Cinsiyet	Erkek	199	63,0	107	55,7	0,127
	Kadın	117	37,0	85	44,3	
Yıl	2016	6	1,9	2	1,0	0,673
	2017	11	3,5	8	4,2	
	2018	8	2,5	6	3,1	
	2019	20	6,3	6	3,1	
	2020	16	5,1	10	5,2	
	2021	60	19,0	36	18,8	
	2022	134	42,4	93	48,4	
	2023	61	19,3	31	16,1	
Lokalizasyon	Alın	23	7,3	9	4,7	0,161
	Alt ekstremite	5	1,6	3	1,6	
	Boyun	7	2,2	5	2,6	
	Burun	78	24,7	60	31,3	
	Dudak	5	1,6	7	3,6	
	Gövde arka yüz	26	8,2	6	3,1	
	Gövde ön yüz	11	3,5	7	3,6	
	Göz çevresi	54	17,1	26	13,5	
	Kulak	12	3,8	10	5,2	
	Perioral	7	2,2	4	2,1	
	Postauriküler	7	2,2	2	1,0	
	Preauriküler	4	1,3	5	2,6	
	Saçlı deri	34	10,8	13	6,8	
	Üst ekstremite	4	1,3	1	0,5	
	Yanak	39	12,3	34	17,7	
						p
Yaş[t]		65,26 ± 12,64 68 (25 - 94)		70,37 ± 11,02 72 (40 - 90)		**0,000****
Tümör çapı (cm)[z]		0,75 ± 0,54 0,6 (0,1 - 4)		1,17 ± 1,08 0,8 (0,1 - 7)		**0,000****
Tümör kalınlık (cm)[z]		0,29 ± 0,24 0,2 (0 - 2,1)		0,35 ± 0,34 0,3 (0,1 - 3,9)		**0,002****

Bazal hücreli karsinom hastalarının ülser varlığına göre cinsiyet, yıl ve lokalizasyon dağılımları arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Fakat, ülser varlığı ve yaş grupları arasındaki dağılım incelendiğinde, 60 yaş ve üzeri bireylerde ülser görülme oranının (%82,8), 60 yaş altı bireylere göre (%17,2) belirgin şekilde daha

yüksek olduğu saptanmıştır (**p<0,05**). Bu bulgu, yaş ilerledikçe ülser görülme sıklığının arttığını göstermektedir.

Ülser varlığına göre yaş, tümör çapı ve tümör kalınlığı değişkenleri değerlendirildiğinde, ülser bulunan hastaların yaş ortalaması (70,37 ± 11,02), ülser bulunmayan hastalara kıyasla (65,26 ± 12,64) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (**p<0,05**). Ayrıca, ülserli hastalarda tümör çapı ortalaması (1,17 ± 1,08 cm) ülser olmayanlara göre (0,75 ± 0,54 cm) anlamlı şekilde daha büyük tespit edilmiştir (**p<0,05**). Benzer şekilde, tümör kalınlığı da ülser bulunan hastalarda (0,35 ± 0,34 cm) ülser bulunmayanlara kıyasla (0,29 ± 0,24 cm) daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,05**). Bu bulgular, ülser varlığının daha ileri yaşta ve daha büyük çap ile kalınlığa sahip tümörlerde daha sık görüldüğünü göstermektedir.



Şekil 7.8. BHK Hastalarının Ülser varlığına Göre Yaş, Tümör Çapı ve Kalınlıkları

Tablo 7.8. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Ülser Varlığına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Ülser yok (n:316)		Ülser var (n:192)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
BHK subtip	Adneksiyal dif.	20	4,98	12	4,6	**0,000****
	Bazoskuamöz	7	1,74	15	5,7	
	Fibroepitelyal	5	1,4	0	0,0	
	İnfiltratif	19	4,73	30	11,4	
	Mikronodüler	34	8,46	19	7,2	
	Sklerozan/morfeik	26	6,47	34	12,9	
	Nodüler	211	52,49	128	48,7	
	Sarkomatoid dif.	1	0,25	1	0,4	
	Yüzeyel	80	19,90	23	8,7	
	Toplam	402	100,00	263	100,0	
Eşlikli lezyon	Yok	281	88,9	166	86,5	0,491
	Var	35	11,1	26	13,5	
Cerrahi sınır	Negatif cerrahi sınır	245	77,5	160	83,3	0,495
	Yakın yan cerrahi sınır	29	9,2	14	7,3	
	Yakın, uzak yan cs.	4	1,3	2	1,0	
	Derin cerrahi sınır	16	5,1	9	4,7	
	Derin ve yan cerrahi sınır	22	7,0	7	3,6	
İnvazyon	İnvazyon yok	311	98,4	186	96,9	0,449
	LVİ+PNİ	1	0,3	2	1,0	
	PNİ	4	1,3	4	2,1	
TIL	A	251a	79,4	57b	29,7	**0,000****
	B	17a	5,4	74b	38,5	
	N	48a	15,2	61b	31,8	
IHC yapılma durumu	Yapılmadı	249	78,8	148	77,1	0,732
	Yapıldı	67	21,2	44	22,9	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Harflendirme: Benferroni Testi

Bazal hücreli karsinom (BHK) hastalarında yapılan analizlerde, ülser varlığına göre eşlik eden lezyonlar, cerrahi sınır durumu, invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuç, ülser varlığının bu parametreler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Ülser varlığına göre bazal hücreli karsinom (BHK) subtipleri ve tümör içi lenfosit (TIL) dağılımı incelendiğinde, anlamlı farklılıklar saptanmıştır (**p<0,05**). Ülsersiz grupta nodüler subtip en sık görülen subtip olup (%52,49), ülserli grupta da nodüler subtip sıklığını korumuş olmakla birlikte (%48,7), sklerozan/morfeik subtip (%12,9) ve infiltratif subtip (%11,4) oranlarda gözlenmiştir. Yüzeyel subtip ise

ülsersiz grupta daha sık görülmüş (%19,90) ve ülserli grupta anlamlı ölçüde azalmıştır (%8,7).

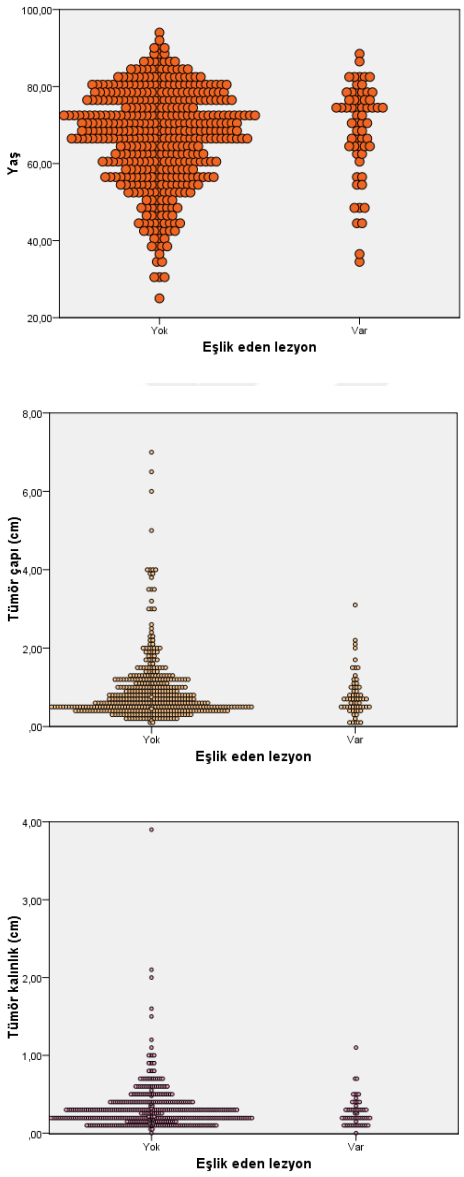
Tümör içi lenfosit (TIL) dağılımında da önemli farklılıklar bulunmuştur. Ülsersiz grupta TIL düzeyi genellikle düşük seviyede olup, "A" (absent) kategorisi (%79,4) baskındır. Buna karşılık, ülserli grupta TIL düzeyinin daha yüksek olduğu ve "B" (brisk) (%38,5) ile "N" (non-brisk) kategorilerinin (%31,8) daha sık gözlendiği belirlenmiştir.

Tablo 7.9. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarında Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Lezyon yok (n:447)		Lezyon var (n:61)		
		Sayı	%	Sayı	%	p
Yaş	60 yaş altı	115	25,7	11	18,0	0,251
	60 yaş ve üzeri	332	74,3	50	82,0	
Cinsiyet	Erkek	268	60,0	38	62,3	0,833
	Kadın	179	40,0	23	37,7	
Yıl	2016	7	1,6	1	1,6	0,346
	2017	16	3,6	3	4,9	
	2018	13	2,9	1	1,6	
	2019	21	4,7	5	8,2	
	2020	24	5,4	2	3,3	
	2021	90	20,1	6	9,8	
	2022	200	44,7	27	44,3	
	2023	76	17,0	16	26,2	
Lokalizasyon	Alın	24	5,4	8	13,1	0,103
	Alt ekstremite	8	1,8	0	0,0	
	Boyun	12	2,7	0	0,0	
	Burun	125	28,0	13	21,3	
	Dudak	9	2,0	3	4,9	
	Gövde arka yüz	31	6,9	1	1,6	
	Gövde ön yüz	16	3,6	2	3,3	
	Göz çevresi	73	16,3	7	11,5	
	Kulak	17	3,8	5	8,2	
	Perioral	10	2,2	1	1,6	
	Postaurikular	9	2,0	0	0,0	
	Preaurikular	8	1,8	1	1,6	
	Saçlı deri	40	8,9	7	11,5	
	Üst ekstremite	5	1,1	0	0,0	
	Yanak	60	13,4	13	21,3	
Ülser varlığı	Yok	281	62,9	35	57,4	0,491
	Var	166	37,1	26	42,6	
						p
Yaş[t]		66,95 ± 12,33 68 (25 - 94)		68,98 ± 12,04 72 (35 - 88)		0,226

Tümör çapı (cm)[z]	0,92 ± 0,84 0,7 (0,1 - 7)	0,8 ± 0,56 0,7 (0,1 - 3,1)	0,666
Tümör kalınlık (cm)[z]	0,32 ± 0,29 0,25 (0 - 3,9)	0,27 ± 0,18 0,2 (0 - 1,1)	0,274

Bazal hücreli karsinom hastalarının eşlik eden lezyon varlığına göre yaş, cinsiyet, yıl ve lokalizasyon dağılımları arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Ayrıca, eşlik eden lezyon varlığına göre yaş, tümör çapı ve tümör kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).



Şekil 7.9. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Yaş, Tümör Çapı ve Kalınlıkları

Tablo 7.10. Bazal Hücreli Karsinom Hastalarının Eşlik Eden Lezyon Varlığına Göre Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Lezyon yok (n:447)		Lezyon var (n:61)		
		Sayı	%	Sayı	%	p
BHK alt tipleri	Adenoid	3	0,5	0,00	0,0	0,694
	Adneksiyal dif.	25	4,3	4,00	4,9	
	Bazoskuamöz	20	3,4	2,00	2,4	
	Fibroepitelyal	3	0,5	2,00	2,4	
	İnfiltratif	40	6,9	9,00	11,0	
	Keratotik	1	0,2	0,00	0,0	
	Mikronodüler	46	7,9	6,00	7,3	
	Sklerozan/morfeik	51	8,7	9,00	11,0	
	Nodüler	302	51,8	37,00	45,1	
	Sarkomatoid dif.	2	0,3	0,00	0,0	
	Yüzeyel	90	15,4	13,00	15,9	
	Toplam	583	100,0	82,00	100,0	
Cerrahi sınır	Negatif cerrahi sınır	354	79,2	51	83,6	0,392
	Yakın yan cerrahi sınır	39	8,7	4	6,6	
	Yakın, uzak yan cerrahi sınır	4	0,9	2	3,3	
	Derin cerrahi sınır	23	5,1	2	3,3	
	Derin ve yan cerrahi sınır	27	6,0	2	3,3	
İnvazyon	İnvazyon yok	437	97,8	60	98,4	0,303
	LVİ+PNİ	2	0,4	1	1,6	
	PNİ	8	1,8	0	0,0	
TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte)	A	271	60,6	37	60,7	0,999
	B	80	17,9	11	18,0	
	N	96	21,5	13	21,3	
IHC yapılma durumu	Yapılmadı	361a	80,8	36b	59,0	**0,000****
	Yapıldı	86a	19,2	25b	41,0	

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Harflendirme: Benferroni Testi

Eşlik eden lezyon varlığına göre BHK subtipleri, cerrahi sınır, invazyon varlığı ve "TIL" arasında farklılık görülmemiştir (p>0,05). Lezyon varlığına göre immünohistokimya (IHC) yapılma durumu değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (**p<0,05**). Lezyon olmayan grupta IHC yapılmayan hastaların oranı (%80,8), lezyon bulunan gruba göre (%59,0) belirgin şekilde daha yüksektir. Buna karşılık, lezyon varlığı olan grupta IHC yapılan hastaların oranı (%41,0), lezyon olmayan gruba kıyasla (%19,2) anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum, lezyon varlığında tanı ve tedavi süreçlerinde daha fazla immünohistokimyasal değerlendirme yapıldığını göstermektedir.

8. TARTIŞMA

Bazal hücreli karsinom (BHK) insanlarda en sık görülen malign neoplazidir. BHK, yüksek insidansının sonucu olarak, hızlı bir şekilde tanı konulduğunda ve tümör erken dönemde tedavi edildiğinde kürabıl olmasına rağmen, sağlık hizmetleri üzerinde fazlası ile ekonomik yük oluşturmaktadır (104).

Tümörler hem güneş gören, hem de görmeyen deri alanlarında gelişir ama sıklıkla bu bölgelerde farklı biyoloji ve morfolojiye sahip olurlar. Tipik olarak BHK'lar yaşamın 4. dekatı ve daha sonrasında gelişmelerine rağmen, özellikle spesifik genodermatozlar zemininde veya immün yetmezlikli hastalarda bu durumun istisnaları olmaktadır. Güneş maruziyeti BHK'un gelişimi ve transformasyonunda rol oynadığı için, beklenildiği gibi açık renkli deri fenotipindeki hastalar özellikle eğilimli olurlar; bu duruma mavi gözler, kızıl saç ve kolay çillenme durumu yanı sıra, mesleki veya diğer aktivitelerin uzun ve kuvvetli güneş maruziyetine neden olduğu durumlar da dahildir. BHK için ek risk faktörleri içinde arsenik, kömür katranı türevleri ve radyasyon bulunmakla birlikte, ultraviyole ışınları, halen tümörün gelişiminde ve ilerlemesinde en önemli faktördür. BHK, SHK gibi skar zemininde, drene sinüs ağızlarında, ülserlerde, yanık alanlarında ve kronik inflamasyon odaklarında da ortaya çıkar. BHK gelişme riskinin artışında immün yetmezliğin rolü, onkojenik virüsler üzerindeki bağışıklık sistemi denetimininin bozulması sonucunda da olabilir. BHK riskini artıran genodermatozların arasında protipik olarak kseroderma pigmentozum, Rasmussen sendromu, Rombo sendromu, Bazex-Christol-Dupre sendromu, albinizm ve Darier hastalığı bulunur. Bu sendromlar epidermal pigmentasyonu azaltır ve böylece epidermis içinde ultraviyole ışınların indüklediği onkojenik transformasyonu arttırır veya genotipik dengesizliğe neden olurlar (105,106).

BHK aynı veya yakın anatomik bölgelerde, çok çeşitli başka lezyonlar ve/veya neoplaziler ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, desmoplastik trikolemmoma'nın %19‘unda, BHK dahil atipik bazoloid tümörler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. BHK ile birlikte olabilen diğer lezyonların içinde çeşitli tipte akantolitik süreçler, siğiller, porokeratozis, nörofibromata, nevus sebaseus ve epidermal nevus, kondiloma akkuminata, hemanjiomlar, kıl follikül kökenli kistler, pilomatrikoma ile seboreik keratoz ve melanositik nevuslar gibi çeşitli, sık ve sıradan neoplaziler bulunur ki,

bunların da sıklığı herhangi bir hastada BHK ile birlikteliklerinin büyük olasılıkla rastgele bir durum olmasının sonucudur. BHK'ların ayrıca travmaya karşı dermal fibrozan reaksiyon (yani dermatofibrom) ile kollüzyonu da bildirilmiştir. Nevus sebaseus'da olduğu gibi bir dermatofibromun üzerindeki bazaloid epidermal proliferasyon, sıklıkla kıl follikül büyümesinin bir taklitini akla getiren folliküler stromal indüksiyon formu sergiler (107).

Tipik bir BHK, sedefi pembe veya kırmızımsı renkli telenjiektazili bir papüldür. Lezyonlar yarı saydam veya hafif eritemli yuvarlak sınırlı olabilir, bazen kanama, kepeklenme, krutlanma eşlik eder. Agresif büyüyen tümörler daha sık olarak ülserleşme eğilimi gösterir ve büyük neoplaziler gözler, kulaklar ve burun kanatlarında lokal olarak destrüktif olabilir. Farklı histomorfolojik subtiplerin spesifik klinik özellikleri olur; infiltratif veya sklerozan/morfeik BHK gibi agresif büyüme subtipleri deprese skar benzeri plak olarak kendini gösterirken, yüzeyel varyant depigmentasyon alanları içeren alacalı kırmızımsı plak olarak bulgu verir ve klinik olarak Bowen hastalığı, numuler egzema ve yüzeyel fungal enfeksiyonlar gibi diğer annüler dermatozlar şüphesine neden olurlar. Yüzeyel varyantın lezyonları sıklıkla multifokal olurlar (108,109).

Tipik olarak güneş gören bir deri alanında papül veya nodül şeklindeki klinik bulgu dışında, hastalarda genellikle tümöre atfedilebilecek başka bir şikayet olmaz. Çok nadir durumlarda, lezyon, agresif-büyüme varyantlarında perinöral infiltrasyona ipucu olabilecek bir bulgu olarak hassasiyet veya ağrı yapabilir. Duyusal ve motor bozuklular özellikle preauriküler ve yanaklardaki lezyonlarda bildirilmiştir (110).

Metastazlar nadirdir ve en çok boyut ve derinlikle ve daha az oranda da orijinal tümörün histolojik subtipi ile korele olduğu söylenmektedir. Radyoterapi sonrası rekürrens gösteren tümörler klinik olarak görünür hale gelmeden önce yaygın infiltrasyon yapabilir. Metastaz ve/veya ölüm insidansının 3 cm'den daha büyük tümörler ile korelasyon gösterdiği söylenmektedir, bu çerçevedeki hastaların %1-2 oranında metastaz riski olduğu, 5 cm'den daha büyük lezyonlarda riskin %20-25'e kadar çıktığı ve 10 cm'den daha büyük lezyonlarda riskin %50'ye ulaştığı ifade edilmiştir. 5 cm'den daha büyük çaplı olarak tümörler "dev" BHK olarak tanımlanır ve önemli oranda morbidite ve mortalite riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Genç bir hastada gelişen bir BHK agresif bir klinik seyire sahip olabilir (111,112).

Bu çalışmamız, 2016 yılı kasım ayından 2023 yılı kasım ayına kadar olan dönemde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış, hastane kayıt sisteminden dosya verilerine erişilmiş ve histopatolojik inceleme sonucunda BHK ile uyumlu olduğu tespit edilen 508 olguyu kapsamaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, klinik verileri kullanarak BHK'nın cinsiyet, yaş, histopatolojik subtip, gözlendiği anatomik bölgeye göre dağılımını ve başka morfolojik kriterlerini incelemek ve ayrıca BHK'un subtiplerinin diğer epidemiyolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi ve anlamlık düzeylerinin saptanması, son Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına (The 5th edition WHO Classification of Skin Tumors (2022)) göre revize edilmesi ve olguların tekrar gözden geçirilmesi, bulguların literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anatomik lokalizasyon belirtilirken vücut baş-boyun, gövde, üst ekstremite, alt ekstremite olarak 4 bölgeye ayrıldı. Baş-boyun bölgesi burun, alın, yanak, göz çevresi, preauriküler bölge, postaurikular bölge, dudak, perioral bölge olarak 8 alt bölgeye, gövde de gövde ön yüz ve gövde arka yüz olarak 2 alt bölgeye ayrıldı.

Olgular incelenirken histopatolojik subtipler nodüler, yüzeyel, mikronodüler, sklerozan/morfeik, infiltratif, adneksiyal diferansiyasyon gösteren, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren, bazoskuamöz, fibroepitelyal olarak gruplandırıldı.

Olguların yıllara göre dağılımında, en fazla vaka %44,7 oranıyla 2022 yılında görülmüştür. Bunu %18,9 ile 2021 yılı ve %18,1 ile 2023 yılı takip etmektedir. Diğer yıllarda vaka oranları daha düşüktür. Covid-19 Pandemi Süreci nedeniyle 2020 ve 2021 yıllarında vaka sayısında düşüş yaşanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 69 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki en genç hasta 25 yaşında, en yaşlı hasta ise 94 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması 67,19 ± 12,3 olarak hesaplandı. Erkek hastaların yaş ortalaması 66,8 ± 11,5 iken, kadın hastaların ortalama yaşı 67,78 ± 13,42 idi. Hastaların yaş dağılımına göre, 60 yaş ve üzeri bireyler çoğunluğu oluşturarak %75,2 oranında yer almıştır, 60 yaş altı bireylerin oranı ise %24,8'dir. Çalışmamızda görüldüğü üzere, BHK çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmekle birlikte daha genç yaş gruplarında da rastlanabilmektedir. Çalışmamızda yer alan hastalar cinsiyete göre sınıflandırıldığında, vakaların %60.2'ini (n=306) erkek hastalar, %39.8'ini (n=202) kadın hastalar oluşturmaktaydı. İstatistiksel analizler sonucunda, tümörün görülme yaşı açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı

bir fark olmadığı (p>0,05) saptandı. Devine ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve 3797 hastayı içeren retrospektif çalışmada, dahil edilen hastaların %81'inin 65 yaş üzerinde olduğu, erkek/kadın oranının 1,39 olduğu ve ortalama medyan yaşın 75 olarak belirlendiği bildirilmiştir (113). Yaptığımız çalışmada incelenen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları, Devine ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

BHK subtipleri, toplam 665 lezyon üzerinden değerlendirilmiştir. Bu çalışmada BHK tümörleri arasında en sık görülen subtip nodüler tip %51,0 (n=339) olarak tespit edilmiştir, bunu yüzeyel %15,5 (n=103) ve sklerozan/morfeik %9,0 (n=60) subtipleri takip etmektedir. Diğer subtipler arasında mikronodüler %7,8 (n=52), infiltratif %7,4 (n=49), adneksiyal diferansiyasyon gösteren %4.4 (n=29), bazoskuamöz %3,3 (n=22) yer alırken, daha nadir görülen subtipler arasında fibroepitelyal %0,8 (n=5) ve sarkomatoid diferansiyasyon göstern %0,3 (n=2) bulunmaktadır. Betti ve ekibinin İtalya'da 693 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, BHK'nın en yaygın görülen subtipi %64.8 oranında nodüler tip, ikinci en yaygın subtipi ise %17.5 oranında yüzeyel tip olarak bildirilmiştir (114). Scrinever ve ekibinin 2002 yılında Fransa'da 13,457 BHK hastası üzerinde yaptığı çalışmada, %78.7 oranında en yaygın nodüler subtip, ardından %15.1 oranında yüzeyel subtip ve %6.2 oranında sklerozan/morfeik subtip gözlemlenmiştir (115). Çalışmamızdaki tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı, literatürdeki bu iki çalışmayla tutarlı bulunmuştur.

Çalışmamızdaki lezyonlar anatomik bölgelere göre gruplandırıldığında %77.2 oranıyla en fazla baş-boyun bölgesinde; en sık burunda (%27,2) görülmüştür, bunu %15,7 ile göz çevresi ve %14,4 ile yanak bölgesi takip etmiştir, daha az sıklıkla alın (%6,3), saçlı deri (%9,3), gövde arka yüz (%6,3), kulak (%4,3) gibi diğer bölgelerde görülmüştür. Souza ve arkadaşlarının Brezilya'da yapılan 1,042 lezyonluk retrospektif çalışmasında tümörlerin %79'unun baş-boyun bölgesinde, %13'ünün ise gövdede olduğu bildirilmiştir (116). Subramanian ve arkadaşlarının 2017'de Avustralya'da gerçekleştirdikleri çalışmada da lezyonların en çok %40.2 oranında baş-boyun bölgesinde olduğu, baş-boyun bölgesini %33.9 ile gövdenin izlediği bildirilmiştir (117). Çalışmamızın anatomik dağılıma göre sonuçları literatürle uyumludur. Subramanian ve arkadaşlarının çalışmasında gövdedeki lezyon oranının yüksekliği,

farklı fenotipik özellikler ve coğrafi bölgelerdeki güneş maruziyetine bağlı olabilir. Baş-boyun bölgesinde lezyonların %27.8'i burunda izlenmiştir. Souza ve arkadaşlarının çalışmasında da baş-boyun bölgesinde en sık burunda (%39.1), çenede (%14.3) ve alında (%12) lezyonlar görülmüştür (116). Çalışmamızda benzer şekilde, baş-boyun bölgesinde en sık tümör görülen yer burundur. Bu durum, burnun UVB ışınlarına daha fazla maruz kalmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda 22 bazoskuamöz karsinomun 21'i baş-boyun bölgesi yerleşimlidir. Leibovitch ve arkadaşları tarafından bildirilen seride (118). BSK tümörlerin çoğu (178 tümörün 170'i, %95.6) baş ve boyunda, 59 hastada (%33.1) burun yerleşimi saptandı. Yüzde en sık görülen primer tümör bölgesi, Wermker ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara benzer şekilde burun idi (119).

Çalışmamızda farklı anatomik bölgelerdeki tümör subtiplerinin sıklığı incelendiğinde, baş-boyun ve ekstremitelerde en yaygın olarak nodüler tip görülmüştür. Gövdede, özellikle sırtta yüzeyel tip BHK en sık rastlanan türdür. Aynı şekilde, Bastien ve arkadaşlarının çalışmasında da gövde ve ekstremitelerde en sık yüzeyel tipe rastlanmıştır (120). Üst ekstremite lezyonlarında kadın ve erkeklerde görülme oranı eşit iken, diğer bölgelerde erkeklerde daha sık görülmüştür. Souza ve arkadaşlarının çalışmasında ise alt ekstremite lezyonları kadınlarda daha yüksek oranda bulunmuş, diğer bölgelerdeki sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermiştir (116).

Tümör boyutu verilerine göre, ortalama tümör çapı 0,91 ± 0,81 cm olarak hesaplanmıştır (medyan: 0,7 cm, minimum: 0,1 cm, maksimum: 7 cm). Tümör kalınlığı ise ortalama 0,31 ± 0,28 cm olarak belirlenmiştir (medyan: 0,25 cm, minimum: 0 cm, maksimum: 3,9 cm). BHK hastalarının yaşlarına göre tümör çapı ve kalınlıkları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (**$p<0,05$**). Tümör çapı (cm) açısından, 60 yaş altı hastaların tümör çapı ortalama 0,71 ± 0,52 cm iken 60 yaş ve üzeri hastalarda tümör çapı anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. 60 yaş altı hastalarda tümör kalınlığı ortalama 0,27 ± 0,19 cm olarak ölçülürken, 60 yaş ve üzeri hastalarda bu değer ortalama 0,32 ± 0,3 cm olarak belirlenmiştir.

İnvazyon durumuna bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunda invazyon bulunmamıştır (%97,8). Ancak küçük bir hasta grubunda lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) tespit edilmiştir (%2,2).

Cerrahi sınır değerlendirmesinde, hastaların %79,7'sinde negatif cerrahi sınır rapor edilmiştir. Ancak %20,3'ünde farklı düzeylerde pozitif cerrahi sınır (örneğin, yakın yan, uzak yan veya derin cerrahi sınır) gözlenmiştir. Bu durum, cerrahi sınırda tümör hücrelerinin varlığını işaret etmektedir. Aykut Bozan ve arkadaşlarının çalışmasında 22 hastanın 23 lezyonunda (%14.9) cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir, 6 hastada (%26.1) cerrahi bölgede nüks görülmüştür. Nüks hastaların BHK subtiplerinin 2'sinde (%33.3) multifokal yüzeyel, 1'inde infiltratif (%16.7) ve 3'ünde mikronodüler (%50) olduğu bildirilmiştir (121). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, BHK'ları subtip, tümör boyutu ve nüks riskine göre düşük riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırmaktadır. NCCN, iyi sınırlandırılmış ve düşük riskli tümörlerde %95 tam çıkarım oranı sağlamak için 4 mm'lik çevresel cerrahi sınır önerirken, yüksek riskli lezyonlar için bu sınırın 4-6 mm olmasını tavsiye etmektedir (122). Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) ise BHK'un cerrahi tedavisinde düşük riskli tümörler için 3-4 mm, yüksek riskli olanlar içinse 5-10 mm çevresel sınır bırakılmasını önermektedir (123).

İmmünohistokimya (IHC) yapılma durumu değerlendirildiğinde, hastaların %21,9'unda immünohistokimya analizi gerçekleştirilmiş, geri kalan %78,1'inde ise yapılmamıştır.

Bazal hücreli karsinom hastalarının yaşlarına göre BHK subtipleri, cerrahi sınır, invazyon arasında farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte) açısından, hastaların %60,6'sında A (Absent) tipi, %17,9'unda B (Brisk) tipi ve %21,5'inde N (Non-brisk) tipi TIL gözlenmiştir. BHK hastalarının yaşlarına göre TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte) dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (**$p<0,05$**). "Absent" değişkeni, 60 yaş altı hastalarda (%71,4) 60 yaş ve üzeri hastalara (%57,1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. "Brisk" değişkeni, 60 yaş ve üzeri hastalarda (%20,4) 60 yaş altı hastalara (%10,3) göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. "Non-brisk" değişkeni ise her iki grup arasında benzer oranlarda (%18,3 ve %22,5) görülmüş olup, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

BHK hastalarının yaşlarına göre ülser varlıklarının dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (**$p<0,05$**). Ülser varlığı ve yaş grupları arasındaki dağılım incelendiğinde, 60 yaş ve üzeri bireylerde ülser görülme oranının (%82,8), 60 yaş altı

bireylere göre (%17,2) belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (**p<0,05**). Bu bulgu, yaş ilerledikçe ülser görülme sıklığının arttığını göstermektedir. Nodüler subtip (%51) en sık görülen histolojik varyant olmakla birlikte, yüksek rekürrens riskli subtipler (sklerozan/morfeik, infiltratif) ülserli vakalarda daha yaygındı. Bu bulgular, literatürdeki agresif subtiplerin kötü prognozla ilişkisiyle örtüşmektedir. Tümör içi lenfosit infiltrasyonunun (TIL) ülserli grupta "Brisk" (%38,5) ve "Non-brisk" (%31,8) kategorilerinde yoğunlaşması, immün sistemin tümöre karşı aktivasyonunu yansıtabilir. Ancak TIL'in prognozdaki rolünü netleştirmek için uzun vadeli takip çalışmaları gereklidir. Tümör içi lenfosit (TIL) dağılımında da önemli farklılıklar bulunmuştur. Ülsersiz grupta TIL düzeyi genellikle düşük seviyede olup, "Absent" kategorisi (%79,4) baskındır. Buna karşılık, ülserli grupta TIL düzeyinin daha yüksek olduğu ve "Brisk" (%38,5) ile "Non-brisk" kategorilerinin (%31,8) daha sık gözlendiği belirlenmiştir.

Ülser varlığına göre yaş, tümör çapı ve tümör kalınlığı değişkenleri değerlendirildiğinde, ülser bulunan hastaların yaş ortalaması (70,37 ± 11,02), ülser bulunmayan hastalara kıyasla (65,26 ± 12,64) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (**p<0,05**). Ayrıca, ülserli hastalarda tümör çapı ortalaması (1,17 ± 1,08 cm) ülser olmayanlara göre (0,75 ± 0,54 cm) anlamlı şekilde daha büyük tespit edilmiştir (**p<0,05**). Benzer şekilde, tümör kalınlığı da ülser bulunan hastalarda (0,35 ± 0,34 cm) ülser bulunmayanlara kıyasla (0,29 ± 0,24 cm) daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,05**). Bu bulgular, ülser varlığının daha ileri yaşta ve daha büyük çap ile kalınlığa sahip tümörlerde daha sık görüldüğünü göstermektedir. Brianna McDaniel ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada bazal hücreli karsinom olgularında ülser izlenen vakalarda tümör çapı ve kalınlığının daha büyük olmasının ve ülserasyonun invaziv tümör davranışının bir göstergesi olduğunu belirtmişler (124).

Ülser varlığına göre bazal hücreli karsinom (BHK) subtipleri ve tümör içi lenfosit (TIL) dağılımı incelendiğinde, anlamlı farklılıklar saptanmıştır (**p<0,05**). Ülsersiz grupta nodüler subtip en sık görülen subtip olup (%52,49), ülserli grupta da nodüler subtip sıklığını korumuş olmakla birlikte (%48,7), sklerozan/morfeik subtip (%12,9) ve infiltratif subtip (%11,4) oranında gözlenmiştir. Yüzeyel subtip ise ülsersiz grupta daha sık görülmüş (%19,90) ve ülserli grupta anlamlı ölçüde azalmıştır (%8,7). Özben Yalçın ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada bazal hücreli karsinom

olgularında ülserasyon oranı yüksek rekürrens riskli histopatolojik subtiplerde (sklerozan/morfeik, ,nfiltratif, mikronodüler) düşük tekkürrens riskli histopatolojik subtiplere (nodüler, yüzeyel) göre daha yüksek saptanmıştır (P=0,042) (126).

Eşlik eden lezyonlar, hastaların %88,0'ında bulunmamış, %12,0'ında ise tespit edilmiştir. En sık eşlik eden lezyonlar arasında solar elastoz (%6,7) ve aktinik keratoz (%1,4) yer almıştır. Daha nadir görülen lezyonlar arasında keratotik farklılaşma (%1,2), seboreik keratoz (%0,8) ve intradermal nevüs (%0,4) bulunmaktadır. Mohammad Khalesi ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde aktinik keratoz birlikteliği 5 kat daha çok görülmüştür. Solar elastoz, solar lentijinöz ve telenjiektazi gibi diğer fotohasar bulguları yaklaşık 1,5 olacak şekilde BHK ile ilişkiler göstermiştir (125).

9. SONUÇ

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı mevcuttur. Sonuçlarımız literatürle benzer olsa da verilerimizin tek merkezli olmasıdır. İleride yapılacak çalışmaların daha geniş hasta gruplarını ve çok merkezli olmasını sağlayarak, ülkemizdeki BHK epidemiyolojisine ek katkı sağlanabilir.

Çalışmamız retrospektif nitelikte olduğu için, hastalarımızı risk faktörleri açısından detaylı sorgulayamamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarından diğeridir. Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkezli olması, veri toplama sürecinde bazı sınırlamalara yol açmıştır. Özellikle rekürrens ve sağkalım verilerinin eksikliği, tümör davranışının uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilmesini engellemiştir. BHK'nın görülme yaşı itibarıyla, hastalarda BHK ile malignensi birlikteliğinin yüksek olması doğaldır. Ancak, çeşitli malignensiler ile BHK arasında ilişki saptayabilmek için daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastaların yaş dağılımına göre, tümör çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmektedir. En sık sırasıyla nodüler, yüzeyel ve sklerozan/morfeik subtipler görüldü. Lezyonlar anatomik bölgelere göre gruplandırıldığında en fazla baş-boyun bölgesinde; en sık burunda görüldü. Hastaların yaşlarına göre tümör çapı ve kalınlıkları arasında anlamlı farklılık görülmüştür, yaşlı hastalarda tümör çapı ve kalınlığı anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. Hastaların yaşlarına göre "TIL" dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür, yaşlı hastalarda lenfosit infiltrasyonunda artış tespit edilmiştir. Hastaların yaşlarına göre ülser varlıklarının dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Yaşlı hastalarda ülser görülme oranı belirgin derecede yüksek olup, yüksek rekürrens riskli BHK subtiplerinde (sklerozan/morfeik, infiltratif) ülser görülme sıklığında artış saptanmıştır. Ayrıca, büyük çap ile kalın tümörlerde ülser görülme sıklığında artış görülmüştür.

Bu çalışma, BHK olgularının demografik özellikler ile histopatolojik çeşitlilik profillerini sistematik biçimde inceleyerek, klinikopatolojik davranış dinamiklerine ışık tutmaktadır. Çalışma özellikle, ülser varlığı ve ileri yaş faktörlerinin, tümörün lokal agresif davranışı üzerinde anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar, özellikle yüksek risk kategorisindeki tümör

subtiplerinde, tarama protokollerinin optimize edilmesi ve cerrahi rezeksiyon sırasında negatif sınır güvenliğinin multidisipliner yaklaşımlarla sağlanması gerekliliğini verilerle desteklemektedir. Ayrıca, “TIL”ın prognostik belirleyici olarak klinik kullanım potansiyeli, ileride yapılacak çalışmalarda daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmalıdır.

10. KAYNAKLAR

1. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985–1996. J Am Acad Dermatol 2001;45:528-36.

2. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. Int J Dermatol 2002;41:652–8.

3. Ackerman AB, Reddy VB, Soyer HP. Neoplasms with follicular differentiations. New York: Ardor Scribendi; 2001.

4. Sellheyer K, Krahl D. Basal cell (trichoblastic) carcinoma: common expression pattern for epithelial cell adhesion molecule links basal cell carcinoma to early follicular embryogenesis, secondary hair germ, and outer root sheath of the vellus hair follicle: A clue to the adnexal nature of basal cell carcinoma? J Am Acad Dermatol 2008;58:158-67.

5. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Mod Pathol 2006;19:127–47.

6. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th Ed. 2018 by Elsevier Inc.902-903.

7. Patterson JW. Tumors of the epidermis. In: Patterson JW (ed). Weedon's Skin Pathology. 5th edition. Elsevier; 2021. 848–58.

8. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J Biol Med 2015;88(2):167–79.

9. Dika E, Scarfì F, Ferracin M, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci 2020;21(15):5572.

10. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. Br J Dermatol 2017;177(2):359–72.

11. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidermiological literature. Br J Dermatol 2011;165:612–25.

12. Saleh S, Lam AK, Buettner PG, et al. Telomerase activity of basal cell carcinoma in patients living in North Queensland, Australia. Hum Pathol 2007;38:1023–9.

13. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. J Am Acad Dermatol 1998;38:179–85.

14. Lamb PM, Menaker GM, Moy RL. Multiple basal cell carcinomas of the limb after adjuvant treatment of melanoma with isolated limb perfusion. J Am Acad Dermatol 1998;38:767–8.

15. Northington M, Tamburin L, Hamza S, et al. Giant basal cell carcinoma associated with human papillomaviruses infection. J Cutan Pathol 2004;31:174–8.

16. Ryan JF. Basal cell carcinoma and chronic venous stasis. Histopathology 1989;14:657–9.

17. Rees JR, Stukel TA, Perry AE, et al. Tea consumption and basal cell and squamous cell skin cancer: results of a case-control study. J Am Acad Dermatol 2007;56:781–5.

18. Erbagci Z, Erkiliç S. Can smoking and/or occupational UV exposure have any role in the development of the morpheaform basal cell carcinoma? A critical role for peritumoral mast cells. Int J Dermatol 2002;41:275–8.

19. Brown FS, Burnett JW, Robinson HM Jr. Cutaneous carcinoma following psoralen and long-wave ultraviolet radiation (PUVA) therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1980;2:393–5.

20. Wang C-Y, Brodland DG, Su WPD. Skin cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. Mayo Clin Proc 1995;70:766–72.

21. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, et al. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. Arch Dermatol 2003;139:1133–7.

22. Asuquo ME, Agweye P, Ugare G, et al. Basal cell carcinoma in five albino Africans from the south-eastern equatorial rain forest of Nigeria. Int J Dermatol 2007;46:754–6.

23. Best PJM, Petitt RM. Multiple skin cancers associated with hydroxyurea therapy. Mayo Cl Proc 1998;73:961-3.

24. Christensen SR, Leffell DJ. Cancers of The Skin. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). Devita, Hellman, and Rosenberg's 54 Cancer : Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 1314–402.

25. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353(21):2262–9.

26. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strawwimmer J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for L cally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies, JAMA Dermatol 2016: 152: 816-824.

27. Avci O. Hedgehog. Turkish J Dermatology 2012;6(4):162–7.

28. Pellegrini C, Maturo M, Di Nardo L, et al. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci 2017;18(11):2485.

29. Tilli CMLJ, Van Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2005;152(6):1108–24.

30. Dicker T, Siller G, Saunders N. Molecular and cellular biology of basal cell arcinoma. Australas J Dermatol 2002;43(4):241–6.

31. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol 2002;147:41–7.

32. Betti R, Bruscagin C, Inselvini E, et al. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. Int J Dermatol 1997;36:503–5.

33. Rahbari H, Mehregan AH. Basal cell epitheliomas in usual and unusual sites. J Cutan Pathol 1979;6:425–31.

34. Robins P, Rabinovitz HS, Rigel D. Basal-cell carcinomas on covered or unusual sites of the body. J Dermatol Surg Oncol 1981;7:803–6.

35. Pilipshen SJ, Gray G, Goldsmith E, et al. Carcinoma arising in pilonidal sinuses. Ann Surg 1981;193:506–12.

36. Keefe M, Wakeel RA, McBride DI. Basal cell carcinoma mimicking rhinophyma. Arch Dermatol 1988;124:1077–9.

37. Hendricks WM. Basal cell carcinoma arising in a chickenpox scar. Arch Dermatol 1980;116:1304–5.

38. Suster S, Ronnen M. Basal cell carcinoma arising in a Leishmania scar. Int J Dermatol 1988;27:175–6.

39. Imbernon-Moya A, Vargas-Laguna E, Lobato-Berezo A, et al. Simultaneous onset of basal cell carcinoma over skin graft and donor site. JAAD Case Rep 2015;1:244–6.

40. Ceylan C, Özdemir F, Öztürk G, et al. A case of basal cell carcinoma arising in epidermal nevus. Int J Dermatol 2002;41:926–7.

41. Pincus LB, McCalmont TH, Neuhaus IM, et al. Basal cell carcinomas arising within multiple trichoepitheliomas. J Cutan Pathol 2008;35(Suppl. 1):59–64.

42. Padilha-Goncalves A, Basilio de Oliveira CA. Basal cell carcinoma arising from solar lentigo. J Cutan Pathol 1989;16:319.

43. Prof. Dr. Cuyan Demirkesen ve ark. Deri Tümörleri. 2018. 80-94.

44. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. Br Med J 2003;327 (7418): 794–8.

45. Crowson AN. Basal Cell Carcinoma: Clinical Features, Histology, and Biology. In: Crowson AN, Magro C, Mihm MCJ (eds). Biopsy Interpretation Of The Skin: Primary Non-Lymphoid Cutaneous 55 Neoplasia. 1st edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2010. 199–234.

46. Vesenia Arevalo N, Bujan MM, Cervini AB, Pierini AM. Bazex-Dupre-Christol syndrome: Case series. Arch Ar- gent Pediatr 2015: 113 0256-259.

47. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors Predictive of Recurrence of Basal Cell Carcinoma. Am J Dermatopathol 1989;11(3):222–32.

48. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:315–28.

49. Koplin L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma: A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. Plast Reconstr Surg 1980;65(5):656–64.

50. Lara F, Santamaría JR, Garbers LEF de M. Recurrence rate of basal cell 60 carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. An Bras Dermatol 2017;92(1):58–62.

51. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision. J Dermatol Surg Oncol 1981;7:807–10.

52. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw 2016;14(5):574–97.

53. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic Basal Cell Carcinoma: Four Case Reports, Review of Literature, and Immunohistochemical Evaluation. Arch Pathol Lab Med 2006;130(1):45–51.

54. Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. J Am Acad Dermatol 2005;52:149–51.

55. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J Cancer 2014;50:774-83.

56. Kleinberg C, Penetrante RB, Milgrom H, et al. Metastatic basal cell carcinoma of the skin. J Am Acad Dermatol 1982;7:655–9.

57. Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, Rahman J, Khan S. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature. Cureus 2020;12(7).

58. Nix NM, Burdine O, Walker M. Vismodegib: first-in-class Hedgehog pathway inhibitör for metastatic or locally advanced basal cell carcinoma. J Adv Pract Oncol 2014;5: 294–6.

59. Yin VT, Esmaeli B. Targeting the Hedgehog pathway for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. Curr Pharm Des 2017;23:655–9.

60. Fischer S, Ali OH, Jochum W, et al. Anti-PD-1 therapy leads to near-complete remission in a patient with metastatic basal cell carcinoma. Oncol Res Treat 2018;41:391–4.

61. Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ, et al. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. Am J Dermatopathol 2004;26:177–81.

62. Weyers W. Basal Cell Carcinoma, Cutaneous. In: Massi D (ed). Dermatopathology. 1st edition. Switzerland: Springer; 2016. 17–25.

63. Robinson JK, Pollack SV, Robins P. Invasion of cartilage by basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1980;2:499–505.

64. Mark GJ. Basal cell carcinoma with intraneural invasion. Cancer 1977;40:2181–7.

65. De Rosa G, Staibano S, Barra E, et al. p53 protein in aggressive and non-aggressive basal cell carcinoma. J Cutan Pathol 1993;20:429–34.

66. Cox NH, Nicoll JJ, Popple AW. Amyloid deposition in basal cell carcinoma: a cause of apparent lack of sensitivity to radiotherapy. Clin Exp Dermatol 2001;26:499–500.

67. Habets JMW, Tank B, Vuzevski VD, et al. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in basal cell carcinoma: a predominantly T cell-mediated immune response with minor participation of Leu-7+ (NK) cells and Leu-14+(B) cells. J Invest Dermatol 1988;90:289–92.

68. Deng J-S, Falo LD Jr, Kim B, et al. Cytotoxic T cells in basal cell carcinomas of skin. Am J Dermatopathol 1998;20:143–6.

69. Buselmeier TJ, Uecker JH. Invasive basal cell carcinoma with metaplastic bone formation associated with a long-standing dermatofibroma. J Cutan Pathol 1979;6:496–500.

70. de Giorgi V, Massi D, Sestini S, et al. Cutaneous collision tumour (melanocytic naevus, basal cell carcinoma, seborrhoeic keratosis): a clinical, dermoscopic and pathological case report. Br J Dermatol 2005;152:787–90.

71. Auepemkiate S, Boonyaphiphat P, Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma. Histopathology 2002;40:568–73.

72. Wagoner J, Keehn C, Morgan MB. CD-10 immunostaining differentiates superficial basal cell carcinoma from cutaneous squamous cell carcinoma. Am J Dermatopathol 2007;29:555–8.

73. Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, et al. bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. J Cutan Pathol 2000;27:283–91.

74. Sanders DSA, Carr RA. The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumours of the skin. Curr Diagn Pathol 2007;13:237–51.

75. George E, Swanson PE, Wick MR. Neuroendocrine Differentiation in Basal Cell Carcinoma. Am J Dermatopathol 1989;11(2):131–5.

76. Ball NJ, Tanhuanco-Kho G. Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: a study of 30 cases. J Cutan Pathol 2007;34(8):612–9.

77. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Steven D. Billings. McKee's Pathology of the Skin With Clinical Correlations. 5th edition. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD (eds). Elsevier; 2020. 1170–86 p.

78. Patterson JW. Epidermal Cyts and Tumors. In: Patterson JW (ed). Practical Skin Pathology: A Diagnostic Approach. Philadelphia, PA:56 Elsevier Saunders; 2013. 344–9.

79. Hendrix JD Jr, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1996;132:295–8.

80. Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas: a study of subclinical extensions in a series of 51 cases. J Dermatol Surg Oncol 1981;7:387–94.

81. Richman T, Penneys NS. Analysis of morpheaform basal cell carcinoma. J Cutan Pathol 1988;15:359–62.

82. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol 2002;147(1):41–7.

83. Martin RC II, Edwards MJ, Cawte TG, et al. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. Cancer 2000;88:1365–9.

84. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. Cancer 2005;104:170–5.

85. Shukla S, Khachemoune A. Reappraising basosquamous carcinoma: a summary of histologic features, diagnosis, and treatment. Arch Dermatol Res 2020;312(9):605–9.

86. Mc Menamin ME, Goh SGN, Poblet E, et al. Sarcomatoid Basal Cell Carcinoma-Predilection for Osteosarcomatous Differentiation. Am J Surg Pathol 2006;30(10):1299–308.

87. Tse JY, Pawlak AC, Boussahmain C, et al. Basal Cell Carcinoma With Osteosarcomatous Component. Am J Dermatopathol 2013;35(2):261–5.

88. Kyrpychova L, Carr RA, Martinek P, et al. Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. Am J Surg Pathol 2017;41(6):738–49.

89. Shash HA, Almarzouq SF, Alghamdi AA, Alratroot JA. Basal Cell Carcinoma with Sebaceous Differentiation: A Case Report and Review of Literature. Plast Reconstr surgery Glob open 2020;8(12):e3234.

90. Chu SWW, Biswas A. Basal cell carcinomas showing histological features generally associated with cutaneous adnexal neoplasms. J Cutan Pathol 2015;42(12):1049–62.

91. Kirkham N, Aljefri K. Tumors and Cysts of the Epidermis. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X (eds). Lever's Histopathology Of The Skin. 11th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 1616–42.

92. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. Arch Dermatol 1953;67:598–615.

93. Froehlich H, Plaza JA. Immunohistology and Molecular Studies of Epithelial Tumors. In: Plaza JA, Prieto VG (eds). Applied Immunohistochemistry in the Evaluation of Skin Neoplasms. 1st edition. Switzerland: Springer; 2016. 3–24.

94. Prieto VG. Immunohistology of Skin Tumor. In: Dabbs DJ (ed). Diagnostic Immunohistochemistry. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. 479–507.

95. Desauvagic BF, Wood BA. CD117 and CD43 are useful adjuncts in the distinction of adenoid cystic carcinoma from basal cell carcinoma. Pathology 2015: 47:130-133.

96. Linskey KR. Gimbel DC, Zukerberg LR, Duncan LM, Sadow PM, Nazarian RM. BerEP4, cyrokeratin 14, and cytokertain 17 immunohistochemical aid in differentiation of basaloid squamous cell carcinoma from basal cell carcinoma with squamous metaplasia, Arch Pathol Lab Med 2013: 137: 1591-1598.

97. Webb DV, Mentrikoski MJ, Verduin L. Brill II LB, WWick MR. Basal cell carcinoma vs basaloid squamous cell carcinoma of the skin. An immunohistochemical reappraisal. Annals of Diagnostic Pathology 2015, 19: 70-75.

98. Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2017;141(11):1490–502.

99. Patel P, Nawrocki S, Hinther K, Khachemoune A. Trichoblastomas Mimicking Basal Cell Carcinoma: The Importance of Identification and Differentiation. Cureus 2020;12(5):1–22.

100. Sabeti S, Malekzad F, Ashayer M, et al. The rate and pattern of bcl-2 and cytokeratin 15 expression in trichoepithelioma and nodular basal cell carcinoma: a comparative study. Indian J Dermatol 2013;58:331–6.

101. Cordoba A, Guerrero D, Larrinaga B, et al. Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma, and basal cell carcinoma with follicular differentiation. Int J Dermatol 2009;48:713–17.

102. Anderson-Dockter H, Clark T, Iwamoto S, et al. Diagnostic utility of cytokeratin 17 immunostaining in morpheaform basal cell carcinoma and for facilitating the detection of tumor cells at the surgical margins. Dermatol Surg 2012;38:1357–66.

103. Brownstein MH. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types. J Am Acad Dermatol 1992;27:237–40.

104. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: Genetics and molecular mechansisms. Br J Dermatol 2002;146 (Suppls 61):17-19.

105. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. Lancet 1996:347:663-667.

106. Goldstein AM, Bale SJ, Peck GL, et al. Sun exposure and basal cell carcinoma in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Acad Dermatol 1993:29:34-41.

107. Crowson AN, Magro CM. Desmoplastic trichilemmoma and its association with basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1996;18:43-48.

108. Boyd AS. Tumors of the epidermis. In: Barnhill R, Crowson AN, eds. Textbook of Dermatopatholog 2nd Ed. New York: McGraw-Hill Co., 2004:575-634.

109. Peschen M. Lo JS, Snow SN, et al. Linear basal cell carcinoma. Cutis 1993,51: 287-289

110. Niazi ZBM, Lamberty BGH. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. Br J Plast Sury 1993:6:156-157.

111. Sahl WJ. Basal cell carcinoma: Influence of tumor size on mortality and morbidity. Int J Dermatol 1995:34:319-321.

112. Randle HW. Basal cell carcinoma: Identification and treatment of the high-risk patient. Dermatol Surg 1996;22:255-261.

113. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2018;56:101-6.

114. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. Int J Dermatol. 1995;34:174-6.

115. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol. 2002;147:41-7.

116. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarlé RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. An Bras Dermatol. 2011;86:272-7.

117. Subramaniam P, Olsen CM, Thompson BS, Whiteman DC, Neale RE; QSkin Sun and Health Study Investigators. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia. JAMA Dermatol. 2017;153:175-82.

118. Leibovitch, I., Huilgol, S. C., Selva, D., Richards, S. & Paver, R. Basosquamous carcinoma: Treatment with Mohs micrographic surgery. Cancer 104(1), 170–175 (2005).

119. Wermker, K. et al. Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. Neoplasia 17(3), 301–305.

120. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. J Invest Dermatol. 1998;110:880-4.

121. Long-term Follow-up of Positive Surgical Margins in Basal Cell Carcinoma of the Face. Aykut Bozan, Sercan Gode, Isa Kaya, et al. Wolters Kluwer Health, Inc. 2015.

122. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. http://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0065. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:574–597.

123. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. http://europepmc.org/article/PMC/5404779. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10:37–46.

124. Brianna McDaniel; Talel Badri; Robert B. Steel, Basal Cell Carcinoma: March 13, 2024).

125. Mohammad Khalesi et al, Cutaneous Markers of Photo-Damage and Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Meta-Analysis, 1013.

126. Ozben Yalcin, Engin Sezer, Fevziye Kabukcuoglu, Ayse Irem Kilic, Ahu Gulcin Sari, Asli Aksu Cerman, Ilknur Kivanc Altunay. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma: PMC4713699 PMID: 26823913

11. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel bilgiler

Adı-Soyadı	**:** Asif BAYRAMOV
Doğum yeri ve tarihi	**:**
Medeni durumu	**:**
Yabancı dili	**:**
İletişim adresi ve telefonu	**:**
	K
Tel. No	**:**

II- Eğitimi

Orta Okul, Azerbaycan (1986-1997)

Azerbaycan Tıp Fakültesi (1998-2004)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı (2020-günümüz)

III- Ünvanları

Askeri Tıp doktoru (2004)

Araştırma görevlisi (2020-günümüz)

IV- Mesleki

Askeri Doktor, Azerbaycan (2004-2020)

Sağlık bilimleri üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı (2020-günümüz)

12. EKLER

EK-1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Asif BAYRAMOV
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	27.07.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	12.04.2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr.Gülçin ŞİMŞEK
***Tez Danışmanının Adı Soyadı:** **Ünvanı:** **Uzmanlık Dalı:** **Telefon:** **E-Posta:**	Prof.Dr.Murat DEMİRİZ Prof. Dr. Tıbbi Patoloji

1-Araştırma/Tez Konusu 8 yıllık (2016 kasım - 2023 kasım) Bazal Hücreli Karsinom olgularının klinikopatolojik verilerinin analizi.
2-Araştırma Sorusu Dünya Sağlık örgütünün en son sınıflamasında (WHO Classification of Skin Tumours, 5th Edition) bazal hücreli karsinomunda değişiklik varmıdır ve bu değişiklik tanı değişikliğine yol açacakmıdır? Toplumda sık görülen bazal hücreli karsinom olgularının yaş, cins, coğrafi lokalizasyon gibi değişenlere dağılımı nasıldır? Ve bu dağılımla etiyolojiye yönelik ilişki mevcutmudur? Türkiyedeki parametrler literatür ile ne kadar uyumludur?
3-Arka Plan ve Gerekçe En sık görülen deri tümörü olan bazal hücreli karsinomun son sınıflamalara göre yeniden incelenmesi, tanı ve tedavisine katkı sağlaya bilecek ilişkilerin belirlenmesi.
4-Araştırma amacı Bazal hücreli karsinomun alt gruplarının diğer epidemiyolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi ve anlamlık düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.
5-Hipotez

Bazal hücreli karsinoma alt tipleri çeşitli epidemiyolojik parametrlerle ilişkilidir, bu ilişkinin ortaya konması, hastalığın önlenmesi ve tedavisine katkı sağlayacaktır.
6-Araştırma türü/tasarım Retrospektif çalışma.
7-Araştırma yeri Hastane tabanlı, tek merkez, laboratuvar çalışması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Kliniği.
8-Araştırmaya katılanlar/denekler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2016 - 2023 yılları arasında tanı almış bazal hücreli karsinom olguları.
9-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri Birincil sonuç noktası bazal hücreli karsinomların yeni sınflamaya göre revize edilmesi ve olguların tekrar gözden geçirilmesi. İkincil sonuç noktası tümörün alt tiplerinin epidemiyolojik parametrelerle ilişkilerinin belirlenmesi varsa ilişkilerin literatürdeki verilerle karşılaştırılması
10-Araştırma Süreçleri - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2016 - 2023 yılları arasında tanı almış bazal hücreli karsinom olgularında retrospektif olarak arşiv taraması yapılarak çalışma için uygun olguların belirlenmesi. - Arşivde belirlenen vakaların lamlarının çıkartılması. - Tespit edilen olguların H&E boyalı kesitlerle tekrar değerlendirilmesi ve tanının onaylanması veya revize edilmesi. - Tümör alt tiplerinin epidemiyolojik veriler ile ilişkisinin ortaya konması. - Elde edilen verilerin anlamlığının değerlendirilmesi ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması.
11-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç Çalışmaya 8 yıllık (2016 - 2023) Bazal Hücreli Karsinom olgularının dahil edilmesi hedeflenmiştir.
12-İstatistiksel yöntemler Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22" programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı grupların sayısı, histogram grafiklerinin incelenmesi, Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama + standart sapma biçiminde, nominal ise olgu sayısı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasında ilişki için Sperman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi uygulandı.
13-Etik Öngörü Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak sürdürülecektir. Hasta üzerinde tedaviye yönelik işlem yapılmayacaktır.
14-Anahtar kelimeler Deri, bazal hücreli karsinom.

Tez danışmanı
Prof. Dr. Murat DEMİRİZ
Kontrol edilmiştir ve uygundur

EK-2. TEZ KONUSU

.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : 86241737-100.
Konu: Tez Konusu Hk.

24/08/2023

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(UZMAN ÖĞRENCİ BİRİMİ DİKKATİNE)

Tıbbi Patoloji AD.Bşk.lığında görevli Uzm.Öğrc.Dr.Asıf BAYRAMOV'a verilen teze ait bilgiler aşağıda tablo halinde belirtilmiştir.

Arz ederim.

Anabilim Dalı Başkanı

EKİ :
2 Adet Hakem Değerlendirme Formu

S.N	UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN ADI SOYADI	ÇALIŞMANIN BAŞLAMA TARİHİ	ÇALIŞMANIN BİTİŞ TARİHİ	ÇALIŞMANIN KONUSU	DANIŞMAN
1	Dr. Asıf BAYRAMOV	Temmuz 2022	Temmuz 2024	8 yıllık (2016 – 2023) Bazal Hücreli Karsinom olgularının klinikopatolojik verilerinin analizi.	Prof.Dr. Murat DEMİRİZ

Adres: Sağlık Bilimleri Ünv.Gülhaner Yerleşkesi Emrah Mah.0618 Etlik-Keçiören- Ankara
Telefon: 0 216 346 36 38 Faks: 2016 346 3640 / 0312 304 3007
Elektronnik Ag: http/.

Bilgi İçin: İlhan ÇALIŞ
VHKİ
Telefon: : 3707

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Asif BAYRAMOV
Kurumu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
***Araştırma/Tez Konusu (Study Title)**	Uygundur. 8 yıllık (2016 – 2023) Bazal Hücreli Karsinom olgularının klinikopatolojik verilerinin analizi.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygundur.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygundur.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygundur.
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygundur.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygundur.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Uygundur.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Uygundur.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Uygundur.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Uygundur.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Uygundur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygundur.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Uygundur.
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.** **( ) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **( ) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **( ) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	Prof. Dr. Mükerrem Safalı **Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.** 22/12/2023	**İMZA :**

Prof. Dr. Mükerrem SAFALI

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Asif BAYRAMOV
Kurumu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
***Araştırma/Tez Konusu (Study Title)**	Uygundur. 8 yıllık (2016 – 2023) Bazal Hücreli Karsinom olgularının klinikopatolojik verilerinin analizi.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygundur.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygundur.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygundur.
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygundur.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygundur.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Uygundur.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Uygundur.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Uygundur.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Uygundur.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Uygundur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygundur.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Uygundur.
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.** **( ) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **( ) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **( ) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	Prof. Dr. Gülcin Şimşek **Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.** 22.11.2023
	İMZA :

EK-3. ETİK KURUL KARARI

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	8 Yıllık (2016-2023) Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Klinikopatolojik Verilerinin Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2025/48

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No**: 2025/48	**Tarih:** 06.03.2025	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Murat DEMİRİZ ve yardımcı araştırmacı Ass. Dr. Asif BAYRAMOV'a ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş **ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	SBÜ GEAH Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Gülden YILMAZ TEHLİ	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Gökhan ARSLAN	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydan ÖRSÇELİK	Spor Hekimliği	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. G. Berktuğ BAHADIR	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydın ÖZKAN	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	SBÜ Gülhane Diş H. F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aysun TEKELİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM ÖZÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Burcu KILIÇ	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin TEKİN	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryumu EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

kanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	8 Yıllık (2016-2023) Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Klinikopatolojik Verilerinin Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2025/48

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah. General Doktor Tevfik Sağlam Cad. No:1, Keciören, Ankara
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Murat DEMİRİZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane EAH Tıbbi Patoloji Kliniği			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı bilimsel araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

anı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-4. TURNİTİN ORJİNALLİK RAPORU

8 YILLIK (2016 - 2023) BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARININ KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİNİN ANALİZİ

