

Bazal Hücreli Karsinoma

Gürsoy DOĞAN*, Yasemin ORAM**

* Uzm.Dr.inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

** Doç.Dr.Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, MALATYA

Bazal hücreli karsinoma (BHK), epidermis ve eklerinin bazal hücrelerinden köken alan, derinin malign epitelyal bir tümördür. BHK'nın yapısından ve davranış yönünden kaynaklanan, diğer iyi ve kötü huylu tümörlerde görülmeyen bazı özellikleri vardır.

BHK'da tümör hücrelerinin monomorf olması, bariz mitoz ve atipi göstermemeleri, fibrozis oluşması, stroma bağımlı olması, kaide olarak metastaz yapmaması ve deriye sınırlı olmasından dolayı "Bazal hücreli epitelyoma" teriminin kullanılması önerilmiştir. "Bazal Hücreli Karsinoma" teriminin tercih edilmesi ise diğer iyi huylu tümörlerde olduğu gibi sınırlı bir büyüme göstermemesi ve devamlı olarak gelişmesidir. Bundan dolayı, dokularda lokal olarak invaziv ve aşırı derecede destrüktif seyretmesi nedeniyle BHK teriminin kullanılması da önerilmektedir (1-3).

Diğer sinonimleri bazalyoma, rodent ülser, Jacobi ülseri ve rodent karsinoma'dır (1-3).

1. EPİDEMİYOLOJİ

BHK beyaz ırkta en sık görülen malignitelerdendir ve her geçen yıl insidansı artmaktadır (4-11). Bütün BHK'ların yaklaşık %90-95'i 40-79 yaşları arasında ortaya çıkar (6,7,12). Bununla birlikte çocuklarda ve genç erişkinlerde de görülebilir. Çocukluk çağında görülen BHK'lar genellikle kutanöz malignensilere predispoze genetik bir bozuklukla beraberdir (13).

BHK'lar başlıca gün ışığına maruz kalan anatomik lokalizasyonlarda ortaya çıkar ve aktinik hasar yaygın olarak kabul edilen majör etyolojik faktördür (1-3,6-12,14). Açık tenli kişilerde, çilli olanlarda ve mesleki sebeplerden dolayı gün ışığına fazla maruz kalanlarda BHK gelişim riski artmıştır (1,6,8,9). Koyu tenli kişilerde ve gün ışığına fazla maruz kalmayan veya korunanlarda BHK gelişim riski daha azdır. Zenci ırkta BHK da dahil ol-

mak üzere deri kanserleri beyaz ırka göre daha az görülür (15,16).

BHK erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (1,3,6,12). Bunun nedeni erkeklerin kadınlara göre daha fazla açık hava işlerinde çalışmalarıdır. Ancak son yıllarda kadınların yaşam biçimlerinin değişmesiyle, bu cinsiyet farklılığı bir dereceye kadar daha az önemli olmuştur (1).

2. HİSTOGENEZİS

BHK'lar epidermis ve kıl follikülü dış kök kılıfının bazal tabakasından köken alır. Bugün BHK histogenezinde en çok kabul gören Pinkus'un ileri sürdüğü fikirdir. Buna göre yaşam boyunca oluşan ve aynı primer epitelyal germ hücreleri gibi kıl folikülleri, ter bezleri, yağ bezleri ve apokrin bezleri oluşturan pluripotansiyel hücrelerin eksik farklılaşması sonucu bazal hücreli karsinoma gelişmektedir. Bu görüş BHK'ların farklı histolojik tiplerini de açıklamaktadır (1-3,17,18).

3. ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

a. Ultraviyole (UV)

BHK gelişiminde UV'nin rolünü destekleyen gözlemler; gün ışığına maruz kalan bölgelerde ortaya çıkma eğilimi, açık hava işlerinde çalışanlarda daha fazla görülmesi, cilt rengi açık olanlarda koyu olanlara göre daha fazla görülmesi, albinizm, kseroderma pigmentozum gibi UV'ye duyarlı hastalarda daha sık olması, coğrafik olarak ekvatora uzak enlemlerde prevalansında genel azalma olması ve deney hayvanlarında UV ile deri kanseri oluşturulabilmesidir (1,3,8,9).

UV'nin BHK'ya nasıl neden olduğunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. UV primer olarak DNA'da hasar oluşturur. UVA memeli hücrelerinde mutagenesise neden olur ve insan derisinde primidin dimer formasyonu oluşturur. Farelerde ise fotokarsinogeniktir (19-21). Solar spektrumun karsinogenik dalga boyu 290-334nm arasındadır (3). Stickland ve arkadaşları (22) yaptıkları hayvan deneylerinde karsinogenik spektrumun 275-375nm arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca UV'ye tek bir kez maruz kalma ve özellikle 254nm dalga boyu ile deri kanseri oluşabileceğini göstermişlerdir. UVA

Geliş Tarihi: 13.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Gürsoy DOĞAN
Zafer Mah. H.Sokak,
Doktorlar ve Eczacılar sitesi,
B-Blok, No:21 MALATYA

(320-400 nm) primer olarak karsinogenik etkiden çok, UVB ile oluşan karsinogenezisi hızlandırıcı etkidir.

Potent bir karsinojen olan UVC kısa dalga boyuna İnsanlar çok az maruz kalırlar. Çünkü, UVC'nin tamamı atmosferin ozon tabakasının absorbe edilir. Ancak son yıllarda ozon tabakasının delinmesi veya inceliğiyle, artık UVC de MDDK'nin (melanoma dışı deri kanserleri) oluşumunda rol oynamaktadır (1,3,8,9,19,21). BHK oluşumunda maruz kalınan UV'nin süresi ve miktarı arasında da bir ilişki vardır. Orta ve ileri yaşlarda, BHK oluşmasında kronik kümülatif UV'nin etkisi önemlidir (1,23). Burada yaş, deri tipi ve derinin pigmentasyon oluşturma yeteneği önemli faktörlerdir. Açık tenli ve mavi gözlü kişilerde deri kanseri insidansı artmıştır. Çiftçiler, denizciler, sık güneş banyosu yapanlar ve açık hava sporlarıyla uğraşanlarda deri kanseri sıklığı artmıştır (3,8,9). Gallagher ve arkadaşları (9) yaptıkları çalışmada genel kanının tersine ortalama yıllık kümülatif yaz güneşi ışığı ile BHK arasında bir ilişki saptamamışlar, bunun yanısıra ergenlik ve çocukluk çağında (0-19 yaş) gün ışığına daha fazla maruz kalmış kişilerde BHK riskinin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir.

b. İmmün disfonksiyon

Normal popülasyonda BHK/SHK (skuamöz hücreli karsinoma) oranı 4-4.5/1 iken, bu oran immünsuprese hastalarda tersine dönmekle beraber, BHK görülme sıklığı da belirgin olarak artmıştır (6,8,24-28). Melanom dışı deri kanserlerinin patogeneğinde immün disfonksiyon lehine en büyük kanıt immünsuprese hastalarda malign deri tümörlerinin artmış bir insidansa sahip oldukları gözlemine dayanır. Bu MDDK riski en bariz olanlar lenfoma, lösemi ve transplantasyonlu hastalardır (3,24-28). AIDS'li hastalarda da MDDK gelişme riski artmış görünmektedir. Renal transplantlı hastalara benzemeyen tarafı, AIDS'li kişilerde BHK gelişme olasılığı SHK'dan daha fazladır (25-28). Hartevelt ve ark. (25) 764 böbrek transplantlı hastada yaptıkları çalışmada 47 hastada 176 deri kanseri saptamışlardır. İlk tümör gelişme riskini 10 yıl sonra %10, 20 yıl sonra %40 olarak bildirmişlerdir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında SHK'un 250 kat, BHK'un 10 kat daha fazla gelişme riski vardır,

Berg ve ark. (24) lenfoproliferatif hastalığı olanlarda melanoma, SHK ve BHK insidansında artış tespit etmişlerdir. Lenfoma ve lösemili hastalarda BHK daha agresif seyir göstermektedir. Parnes ve ark. (29) BHK tanısı konmadan önce lenfoması olan 63 hastayı incelemişlerdir. Bunların bir çoğunda multipl BHK gelişmiş, BHK nüks oranı artmış (%17) ve bir hastada metastatik BHK tespit etmişlerdir. AIDS'li 34 yaşında beyaz bir kişide metastatik BHK bildirilmiştir. Bu da immün fonksiyonu yetersiz olan kişilerde BHK'nın agresif seyrini desteklemektedir (30).

Ayrıca, immünsuprese kişilerde BHK'nın histolojik tipi, immün sistemi normal olan kişilerle karşılaştırıldığında farklılıklar göstermektedir. Oram ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada immünsuprese hastalarda en sık görülen histolojik tipin nodüler BHK olduğunu, ancak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında immünsuprese grupta infiltr-

ratif tipin istatistiksel olarak belirgin artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

c. Foka] Travma ve Skarlar

Kutanöz skarlar içinde ortaya çıkan kanserler skar karsinomu olarak da bilinir. Skar dokusunda esas olarak SHK gelişmesine karşın, BHK'lar da nadiren dermal skar içinde ortaya çıkabilir. Primer hasar ve karsinomanın meydana gelmesi arasındaki süre değişikdir (2-75 yıl arası). Su çiçeği, çiçek aşısı, kutanöz lupus, yanık, leishmania ve BCG skarı yerlerinden gelişen BHK'lar bildirilmiştir (32-37). Kapiller hemanjiomadan gelişen bir BHK da bildirilmiştir (38).

d. İyonize Radyasyon

BHK daha önce iyonize radyasyona maruz kalmış bölgelerde ortaya çıkabilir. Tipik olarak baş-boyun kanserleri nedeniyle kullanılan radyoterapinin geç bir komplikasyonudur. Radyasyondan sonra klinik olarak tümörün ortaya çıkması için geçen latent periyot 20-30 yıldır. Radyoterapi sonrası görülen BHK çok sayıda olma eğilimindedir (1-3,39,40). Davis ve ark. (39) iyonize radyasyon almış 76 hastayı inceledikleri bir çalışmada, hastaların %94'ünde BHK geliştiğini ve bunların multipl olduklarını bildirmişlerdir (%46).

e. Diğerleri

Üç değerli inorganik arsenik SHK ve BHK'nın bir nedeni olarak uzun süredir bilinmektedir. Bir zamanlar başlıca psoriasis ve astım gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan Fowler solüsyonu (potasyum arsenite) veya ev ve tarımsal insektisidlerin içinde bulunan arsenik, dünyanın bazı bölgelerinde hala önemli bir çevresel sorundur. Arseniğe bağlı gelişen BHK karakteristik olarak yüzeysel BHK tipindedir (1,2).

4. BİRLİKTE OLDUĞU DERİ HASTALIKLARI

Nevus sebace sıklıkla saçlı deri ve yüzde ortaya çıkan kutanöz bir malformasyondur. Yenidoğan veya çocukluk döneminde alopesik, sarımsı-beyaz veya pembe renkli, iyi sınırlı bir plakdır. Ergenlik döneminde ise verrüköz bir gelişim gösterir. Ergenlik döneminden sonra veya hayatın daha ileri dönemlerinde bu olguların %5-7'sinde BHK gelişebilmektedir (1,3,41).

Porokeratozis Mibelli, lineer epidermal nevuslerden de BHK gelişebilir (3,42). Rekürren erizipel ve kronik lenfödem sonrası bacakta ortaya çıkan multipl BHK'lar da bildirilmiştir (43).

5. PREDİSPOZE KALITIMSAL DERİ HASTALIKLARI

Bir çok genetik geçişli hastalıkta, daha erken yaşta ve daha sık olarak BHK gelişir (1-3,44,45). Bu hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir

6. BHK'DA BİYOLOJİK DAVRANIŞ

Tedavi edilmeyen BHK'lar genelde büyümeye devam eder ve uzun bir süre sonra dokuda destrüksiyona

Tablo 1. BHK'ya predispoze kalıtsal deri hastalıkları

1. Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu (NBHKS)
2. Lineer Unilateral Bazal Hücreli Nevus Sendromu
3. Bazex Sendromu
4. Kseroderma Pigmentozum (KP)
5. Albinizm

neden olur. Nadir de olsa bazı olgularda kendiliğinden gerileme özelliği bildirilmektedir (46,47). BHK'nın hızlı doku invazyonu ve oluşturduğu yaygın destrüksiyon tümörün agresivitesi olarak tanımlanır. BHK'nın agresivitesinin belirlenmesi için hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonun yeri ve tümörün histolojik özellikleri üzerinde durulmuştur (48,49). BHK'lı 3381 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada; 35 yaşın altında olanlarda agresif tümör sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu yaş grubundaki kadınların %38 ve erkeklerin %25'inde klinik olarak agresif tümör tespit edilmiştir (50). Jacobs ve ark. (48) yaptıkları bir çalışmada agresif olmayan BHK'sı olan hastalarda kadın-erkek oranını eşit bulurken, agresif tümörlerin erkeklerde daha sık olduğunu saptamışlardır. Agresif BHK'ların çoğu, agresif olmayan tümörlerde olduğu gibi baş-boyun bölgesindedir. Fakat güneş görmeyen bölgelerde de agresif seyirli BHK'lar görülebilir (48,49,51).

Jacobs ve ark. (48) çalışmalarında agresif tümörlerin sıklıkla ülseratif ve infiltratif formda olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada agresif tümörlerin %86'sını ülseratif-infiltratif tip, %14'ünü ise nodüler+nodülo-ülseratif tip oluşturmaktadır.

Bazı BHK'lar invaziv özellikleri nedeni ile dermiş, fasiyal düzlemler, embriyonik füzyon düzlemleri, sinir kılıfları, periost ve perikondrium gibi spesifik yapılarla afinite göstererek uzantılar oluştururlar. Bu yayılım sırasında en az direnç gösteren yolu tercih ederler (52). Bu şekilde temporal bölgede temporalis fasyası boyunca, nazal kemik veya kraniumda periost boyunca, burunda alar kartilaj ve perikondrium boyunca yayılım, embriyonik düzlemlerde de (nazal ala-nazolabial birleşim yeri, kolumella, preaurikular bölge) derin invazyon olasıdır (17,52).

BHK'nın bazı histolojik tiplerinde ve belirli anatomik lokalizasyonlarda rekürrens riski daha yüksektir. Rekürren tümörler ise daha agresif davranış gösterirler. Hastanın yaşı ve lezyon süresinin rekürrenste önemi yoktur. Rekürrens en sık görüldüğü bölgeler burun, kulak, preauriküler bölge ve embriyonik füzyon bölgeleridir (17,53,54). BHK'ların bazı histolojik tiplerinde daha fazla subklinik genişliğe bağlı tedaviden sonra rezidüel tümör olasılığı nedeniyle rekürrens riski yüksek olmaktadır. Bu histolojik tipler başlıca infiltratif, morfeaform ve mikronodüler BHK'lardır (53-56).

7. KLİNİK

Tipik BHK küçük, düzgün yüzeyli, şeffaf inci tanesine benzeyen bir papül olarak başlar. Zamanla lezyonlar

keskin kenarlı nodül veya infiltrate bir plak şeklini alırlar. Lezyonların yüzeyi bazen hiperkeratotik ve krutlu olur. Genellikle üzerinde telenjektaziler görülür (1-3).

BHK en sık yüzde ve özellikle burunda ortaya çıkar, bunu sırasıyla alın, kulaklar, yanaklar ve vücudun diğer bölgeleri izler (1-3). Nadir olarak palmoplantar bölge, meme başı, penis, vulva, aksiller, inguinal, unguinal, peringuinal bölgelerde yerleşen BHK'lar da bildirilmiştir (1,57-59).

BHK beş klinik tipe ayrılır (2), BHK'nın klinik tipleri;

a. Nodülo-ülseratif BHK

BHK'nın prototipine uygun olarak küçük inci tanesi gibi şeffaf, telenjektatik nodüller halinde başlar. Nodül genişlerken içindeki tümör adacıklarının baskısı ile damarlanmanın artmış olmasına rağmen doku beslenmesi bozulur ve merkezde nekroz gelişerek ülser olur. Bu görünüm klinikte "Rodent ülser" olarak adlandırılır. Küçük travmalarla kolay kanar. Lezyon kenarlarının parlak keskin sınırlı ve hafif kabarıklık olması karakteristiktir. En sık görülen BHK tipidir.

b. Pigmentli BHK

Klinik olarak tamamen nodülo-ülseratif tipin özelliklerini taşır. Yalnız bunlar hastanın deri pigmentasyonu ile ilişkili olarak kahverengi-siyah renkte izlenirler. Malign melanom ile klinik olarak karışması nedeni ile önemlidir. Pigmentasyonun tümörün biyolojik davranışı ve seyri üzerine bir etkisi gösterilememiştir (56).

c. Morfea benzeri BHK (fibrozisli, sikatriyel)

Yüzeyi düz, ince, sınırları belirgin olmayan endüre bir plak şeklinde başlar. Başlangıçta sarımsı-beyaz renktedir. Bu özelliklerinden dolayı lezyon "morfeaform veya morfea benzeri BHK" adını alır. Bu tipte tipik olarak inci tanesi benzeri kenar papülleri yoktur, ülserasyon ve krutlanma da görülmeyebilir. Fakat telenjektazi bulunabilir.

d. Yüzeyel BHK

Düz, kenarları hafif kabarıklık, üzeri skuamlı eritematöz bir plak olarak ve sıklıkla da gövdede görülür. Plağın merkezi genellikle atrofiktir. Derinlere inmekten çok çevreye doğru yayılma eğilimindedir. Altta oluşan fibrozis tümör adalarının ortadan kalkmasına neden olduğu için orta bölümleri iyileşmiş gibi görülürken, çevrede yeni oluşumlar gösterir. Arseniğin neden olduğu BHK karakteristik olarak bu tiptedir.

e. Fibroepitelyoma (Pinkus'un)

Pinkus'un premalign fibroepitelyal tümörü, BHK'nın bir varyantı olarak sayılmaktadır. Lezyonlar tek veya multipl, sıklıkla sapsız, deri renginde ve kubbe şeklinde papülo-nodüllerdir. Genellikle gövdenin alt kısımlarında, lumbo-sakral bölge, inguinal ve genital bölgede ortaya çıkarlar.

8. HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik olarak BHK'ların ortak özelliği; büyük, oval veya iç biçimli, az sitoplazmalı, epidermisin bazal hücrelerine benzeyen, hücreler arasında köprü

göstermeyen ada ve şeritler yapan tümör hücreleridir. Bunlar uniform ve anaplastik olmayan görünüştedirler. BHK'nın tipik bazaloid hücreleri oval-uzun geniş nükleuslu ve az sitoplazmalıdır. Bu nükleus/sitoplazma oranındaki artış ve hücreler arasında köprüler bulunmaması normal bazal hücrelerden farklarıdır. Hücreler tümör adasının periferinde palizadik dizilirken, tümör adası içinde rastgele bir dizilim gösterirler (1-3, 60).

BHK'da tümör parankimasını bir konnektif doku stroması çevreler. Bu komşu stromada fibroblastlar bulunur ve müsinoz görünüm oluştururlar. Çelişkili olmakla birlikte, patolojik fiksasyon sırasında müsinoz ortadan kalktığı için stroma ile tümör adası arasında çekilme olduğu düşünülmektedir. Bu çekilme alanı BHK tanısında önemli bir bulgudur. Ayrıca tümör etrafında inflamatuvar infiltrat bulunur (1-3,60).

BHK'ların çeşitli histolojik tipleri tanımlanmıştır. Bu tipler tümör dokusunda hücresel ve stromal yapıların göreceli miktarları ve hücrelerin çok veya az farklılaşma gösterip göstermemelerine göre belirlenmektedir. Histolojik açıdan BHK esas olarak iki tipe ayrılır (2,56,60);

1. Diferansiye olanlar: Kıl folikül yapısına doğru değişim gösterenler keratotik BHK, sebace beze değişim gösterenlere kistik BHK, ektrin veya apokrin beze değişim gösterenlere adenoid BHK denir.

2. Diferansiye olmayanlar; bunlar solid BHK olarak da bilinir.

Ancak aynı BHK'da her iki tipin özellikleri de birarada bulunabilir. Tümör dokusunun bir kısmı diferansiye olurken diğer kısmı olmayabilir. Diferansiye olan veya olmayan BHK'da büyüme hızı açısından fark yoktur. BHK'nın histolojik tiplerinin sınıflandırılması yazarlara göre farklılıklar göstermektedir. Bu tiplerin ayırt edici nistopatolojik özellikleri (1-3,56,60);

A. Adenoid BHK: Çok defa iki-üç hücre sıralı tübül halinde görülür. Bunlar birbirleriyle birleşerek dantela örgüsü şeklinde anastomozlar yaparlar. Gerçek glandüler tümörlerden ayırmada yardımcı bulgular periferik nükleer palizadlanma ve stromal çekilmelerdir.

B. Kistik BHK: Tümör adaları içinde kistik boşluklar bulunur. Bu boşluklar merkezdeki tümör hücrelerinin nekrobiyotik değişiklikleri sonucu ortaya çıkar.

C. Keratotik BHK: BHK prototipine ek olarak tümör adalarının ortasında konsantrik dizilimler gösteren kenarlarda parakeratotik, orta bölümlerde hiperkeratotik odaklar vardır.

D. Nodüler BHK: iyi sınırlı, yuvarlak hücre grupları şeklindedir. Periferik palizadlanma belirgindir. Müsinoz retraksiyonlar vardır. Tümör etrafındaki stroma hafif miksoid özelliktedir.

E. Yüzeysel BHK: Epidermis ve/veya adnekslerden bir veya daha fazla tümör odağı şeklinde başlar, dermişe doğru ilerler. Tümör adaları göreceli olarak küçüktür. Periferik palizadlanma belirgindir. Çekilme alanları olabilir. Nadiren küçük odaklar epiteliden ayrılıp papiller dermişe geçebilir.

F. Mikronodüler BHK: Nodüler tipin minyatür şeklidir. Yaklaşık kıl bulbusu büyüklüğünde küçük tümör adaları vardır. Çekilme alanları nodüler tipten daha az belirgindir.

G. infiltratif BHK: Çeşitli boyutlarda tümör adaları görülür. Morfeaform BHK'a benzer. Majör histolojik özellikleri, tümör adalarının periferik kenarlarının irregüler, girintili-çukuntulu ve dikensi olmasıdır. Periferik palizadlanma daha az belirgin ve müsinoz çekilme boşlukları nadirdir. Tümör stroması miksoide nazaran hafif kollajenözdür.

H. Morfeaform BHK: Tümör adalarını çevreleyen fibrozisin artması ve tümör adalarına aşırı baskı yapması yüzünden buradaki adalar bir iki hücre kalınlığındadır. Bu nedenle daha geniş çevreye yayılırlar. Tümör etrafındaki kollajen sklerotiktir. Tümör adaları küçük, ince-uzun ve keskin açılı sonlanmaları vardır. Müsinoz çekilme boşlukları nadirdir. Bu tipte tümörün epidermisle ilişkisi tartışmalıdır ve tümöre ait asıl kısım dermişte yaygın olarak bulunur.

I. Fibroepitelyoma: Fibröz bir stroma içinde birbirleri ile anastomozlar yapan, bir veya iki sıralı bazal hücrelerden yapıları oluşumdur. Bu ince bant şeklindeki tümör adaları epidermis ile bağlantı gösterirler.

J. Mikst tip BHK: Birden fazla histolojik tipin aynı lezyonda görülmesidir. En sık görülen nodüler+mikronodüler tiplerdir. Diğerleri nodüler+infiltratif, nodüler+mikronodüler+infiltratif ve mikronodüler+infiltratif tiptir.

BHK'nın histolojik tiplerinin sınıflandırılması konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu konuda Sexton, Jones ve Maloney (56) 1039 BHK'nın histolojik özelliklerini analiz etmişler, sonuçta 5 majör histolojik tip belirlemişlerdir. Bunlar, nodüler tip (%21), yüzeysel tip (%17), mikronodüler tip (%15), infiltratif tip (%7) ve morfeaform (%1) tiptir, iki veya daha fazla majör histolojik tipin bir arada olduğu mikst tip %38.5 olarak tespit edilmiştir. Yazarlar nodüler BHK'da kist formasyonu, ülserasyon ve pigmentasyon gibi sekonder değişikliklerin biyolojik davranış yönünden önemli olmadığını ve bu terminolojinin bırakılması gerektiğini önermektedirler. Ayrıca yüzeysel BHK için multisentrik teriminin kullanılmasına da karşı çıkmaktadırlar. Bu çalışmada histolojik olarak mikronodüler, infiltratif, morfeaform ve mikst BHK'larda ekzizyon sonrası rezidü tümör olasılığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeni ile BHK'yı hem klinik hem de histolojik olarak benzerlerinden ayırt etmek önemlidir. Histolojik olarak BHK, ameloblastoma, trikoepitelyoma, desmoplastik trikoepitelyoma, müsinoz (adenokistik) karsinoma, mikrokistik adneksal karsinoma, metastatik meme karsinomu, ektrin poroma ve silendiromadan ayrılmalıdır (61).

9. AYIRICI TANI

Klinik olarak BHK'nın ayırıcı tanısına giren hastalıklar, SHK, keratoakantoma, sebace hiperplazi ve karsinoma, Bowen hastalığı, Paget hastalığı, aktinik ve sebo-

reik keratoz, trikoepitelyoma, staz ülseri, melanoma, pigmente nevus ve nadiren psoriasis plaklarıdır (1-3). Bunlar lezyonun süresi, lokalizasyonu, tipik görünüm-leriyle ve özellikle histolojik olarak kolayca ayırt edilebilir.

10. PROGNOZ VE SEYİR

BHK tedavi edilmez ise progresif olarak büyür ve sonuçta lokal destrüksiyona neden olur. Kural olarak BHK metastaz yapmaz. Çok nadir olmakla beraber literatürde metastaz yapan BHK'lar bildirilmiştir (62-65). BHK'nın gelişiminde en önemli nokta çevresindeki stromal dokudur. Metastazın düşük olması stroma bağımlı olmasından kaynaklanabilir (2). Metastatik BHK insidansı %0.0028-0.55 arasındadır (62). Lattes ve Kessler (63) BHK'nın metastaz yaptığını kabul etmek için; 1)Tümörün deride yerleşmesini, 2)Metastazın uzak bir yerde ortaya çıkmasını, 3)Gerek tümörün, gerekse metastazının histopatolojik olarak BHK yapısında olmasını şart koşmaktadırlar. BHK'lı erkek hastalarda metastaz kadınlardan daha sık görülmektedir. Hemen hepsi beyaz ırkta görülmekle beraber zenci ırkta da bildirilen nadir olgular vardır (62-64). Tümör dağılımı metastaz yapmayan primer BHK'lara benzemekle birlikte %85'i baş-boyun bölgesindedir (62). Metastatik BHK tespit edildikten sonra ortalama 8 ay (1-192 ay) yaşam süresi bildirilmektedir. Bu olgularda beş yıllık yaşam süresi ise yaklaşık %10'dur (1,62).

Bazı araştırmacılar belirli histolojik tiplerin daha çok metastaz yapmaya eğilimli olduklarını bildirmektedirler. Lo ve ark. (62) 12 metastatik BHK'dan 11'inde morfeaform, bunlardan ikisinde de morfeaform+adenokistik histolojik patern BHK olduğunu tespit etmişlerdir. Metastatik BHK'da hematojenik ve lenfojenik yayılım sıklığı eşittir. En sık metastaz bölgesel lenf nodlarıdır. Bunu akciğer, kemik, karaciğer, dura, karotis arter, özefagus ve diğerleri izler (62,64,65).

immün yetmezlik, lezyonun biyolojik davranışı, radyoterapi ile tam tedavi edilmemiş olgular veya bazı histolojik tipler metastaza zemin hazırlayan faktörlerdir (2,62,65). Ayrıca kollajenaz enzimatik dejenerasyon ve motilite için mikrofilyament formasyon metastazın gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir (62).

11. BHK'DA TEDAVİ

BHK'ların tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bütün lezyonlar için ideal tek bir tedavi modeli yoktur. BHK'ların tedavisinde tedavi öncesi biyopsi yapılması gerekir. Tedavide amaç ise en iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçla tam bir kür sağlamaktır (66-68).

BHK'nın tedavisinin yönlendirilmesinde gözönünde bulundurulması gereken özellikler şunlardır: yaş, cinsiyet, lezyonların sayısı, büyüklüğü, tümör sınırlarının durumu, primer veya rekürren oluşu, anatomik lokalizasyon, histolojik özellikleridir (66-69). Örneğin, karsinojenik potansiyeli olan kronik radyodermat alanlarında ortaya çıkan veya perinöral invazyon gösteren BHK tedavisinde Mohs cerrahisi tercih edilmelidir (66).

Tablo 2. BHK'da tedavi modelleri

A. Cerrahi yöntemler
1. Elektrodessikasyon-küretaj
2. Kriyocerrahi
3. Lazer cerrahisi
4. Mohs cerrahisi
5. Konvansiyonel eksizyonel cerrahi
B. Cerrahi olmayan yöntemler
1. İyonize radyoterapi
-yüzeysel
-derin
-interstisyel
2. Kemoterapi/immünoterapi
-sistemik
-topikal
3. Gelişmekte olan tedaviler
-intralezyonel (INF-a)
-fotodinamik terapi
-oral ve topikal retinoidler

Bütün bu özelliklerin yanı sıra hastanın immün durumu, doktorun tecrübesi, sosyo-ekonomik koşullar gibi faktörler de tedavi seçimini etkileyen özelliklerdir.

BHK'da tedavi modelleri cerrahi ve cerrahi olmayanlar diye kabaca ikiye ayrılabilir (Tablo 2).

A. BHK'nın tedavisinde cerrahi yöntemler

1. Elektrodessikasyon-küretaj

Bu yöntem, sınırları iyi belirgin, nodüler, 1cm'den küçük, en fazla üst dermise invazyon gösteren, yüksek risk bölgelerinde yerleşmiş BHK'da kullanılabilir. Kolay öğrenilebilmesi, uygulamanın hızlı olması, multipl lezyonlara rahatlıkla uygulanabilmesi ve iyi bir kozmetik sonuç elde edilebilmesi yöntemin avantajlarıdır. Tedavi sonrası hipopigmentasyon ve özellikle genç erişkinlerde, gövde ve ekstremitelerde lokalizasyonlarında hipertrofik skar gelişebilir (66-68).

Morfeaform BHK gibi rekürrens riski yüksek tümörlerde, agresiv histolojik özellik gösteriyorsa, perinöral, subkutan yağ dokusu gibi derin invazyon mevcut ise, dokunun immobilizasyonunun zor olduğu bir alanda ise (dudak, göz kapağı gibi), embriyonel füzyon düzlemlerinde ve mukokutanöz birleşim yerlerindeki BHK'larda bu yöntem kullanılmamalıdır (67). Bu yöntemin uzun dönem rekürrens oranı %40'dır (70).

2. Kriyocerrahi

Bunun için genellikle kriyoprob veya likid nitrojen sprey tercih edilir. Uygulama ucuzdur, basittir, hastaneye yatmayı gerektirmez, ikinci defa ve multipl lezyonlara uygulanabilir. Alt ekstremitelerde kullanıldığında iyileşme süresi uzun, kozmetik sonuç kötü, enfeksiyon ihtimali yüksektir (66,71).

Tümör periosteuma fikse ise, hastada soğuk intoleransı, kan diskrazileri, disglobulinemi, otoimmün hastalık, piyoderma gangrenozum, immünsupressif ilaç alımı varsa veya böbrek diyalizi uygulanıyorsa, bu yöntem kontrendikedir (66).

Komplikasyonları, doku depresyonu, yüzeysel uzanan sinirlerde harabiyete bağlı nöropati, hemoraji, piyogenik granüloma, enfeksiyon, ağrı, hipo-hiperpigmentasyon ve hipertrofik skardır (71,72).

işçimen ve ark. (72) 268 BHK olgusundan oluşan çalışmalarında kriyocerrahi ile %98 oranında başarı elde etmişlerdir. Kriyoterapi sonrası rekürrens oranı (5 yıldan az takipte) %1.6-13 arasında değişmektedir (70-72). Tümör 2cm'den büyük, rekürren, morfeaform paternde ise veya ağırsiv histolojik özellik gösteriyorsa ve yüksek risk alanlarındaysa nüks oranı belirgin olarak artar (66).

3. Lazer cerrahisi

BHK tedavisinde en çok tercih edilen lazer tipi CO2 lazerdir. Vaporizasyon, keserek tümör çıkartılması ve defekt kapatılmasında flep oluşturulması amacıyla kullanılır. Antikoagülan alan ve kalp pili olan hastalarda kullanılabilmesi, enfeksiyon riskini azaltması, kansız çalışma ortamı sağlaması, lenfatikleri koterize ederek metastaz olasılığını azaltması, sinir sonlarında harabiyet yaparak postoperatif ağrıyı minimize etmesi CO2 lazerin avantajlarıdır. Elektrocerrahiye göre daha az olmakla beraber müdahale sonrası yara iyileşmesini negatif yönde etkileyebilir. BHK tedavisinde daha az olmak üzere Neodymium YAG lazer de kullanılmaktadır (68,73).

4. Mohs Cerrahisi

Bu yöntem iki şekilde uygulanmaktadır. Birincisi, fiks doku tekniği olup tümör kimyasal maddelerle fiks edilmekte, sonra bu bölgenin haritası yapılarak çıkartılmaktadır. Taze doku tekniğinde ise fiksatif kullanılmaz. Yine bölgenin haritası çıkartılarak yalnız frozen kesitlerle çalışılır. Eksizyon işlemine tümör dokusu tamamen temizlenene kadar devam edilir (52,68,69).

Mohs cerrahisi endikasyonları (52,66,69,74); a) Çevre dokunun korunması gereken anatomik bölgeler: burun, dudaklar, kulaklar, göz çevresi, penis, parmak, bazal hücreli nevus sendromu. b) Rekürrens riski yüksek olan anatomik bölgeler: yüzün orta kısmı, temporal bölge, preauriküler bölge, kulaklar, penis, alt ekstremitte, gövde, c) Ağırsiv histoloji gösteren tümörler: morfeaform, infiltratif, multifokal, adenoid, bazoskuamöz tip, perinöral invazyon ve derin doku tutulumu, d) immün-supresyon. e) Büyük boyutlarda olan BHK. f) Rekürrenslerde, daha önce radyoterapi alanlarda ve yetersiz tedavi olanlarda.

Özellikle rekürrens riski yüksek olan BHK'ların tedavisinde mikroskopik kontrollü eksizyon en güvenilir yöntemdir. Rekürren BHK'larda uzun dönemde rekürrens oranı Mohs cerrahisinde %5.6 olarak bildirilirken, diğer tedavi yöntemlerindeki rekürrens oranı ortalaması alındığında %19.9 şeklinde bir değer elde edilmektedir (70,75). Ancak tekniğin uygulanması zordur, yöntem zaman alıcıdır, özel ekip ve donanım gerektirir (68,69,74). Mohs cerrahisi yöntemiyle tedavi olan primer BHK'da kür oranı %98.6, rekürren BHK'da %95.8'dir (76).

5. Konvansiyonel eksizyonel cerrahi

Eskiden beri kullanılan bir tedavi yöntemidir. Avantajları; histolojik kontrol yapılabilmesi, iyi kozmetik

sonuç elde edilmesi, BHK'nın bütün tip ve lokalizasyonlarında kullanılabilmesidir (3,67).

BHK sınırları iyi belirgin ise, çapı 2cm'den küçük ise cerrahi sınırdan 4mm genişlikte çıkartılması genellikle yeterli olmaktadır. Bu şartlarda tümör %95'den fazla eredike edilir (3,66). Morfeaform BHK'da, büyüklüğü 2cm'den fazla olanlarda, histolojik olarak ağırsiv özellik tespit edilenlerde, rekürren BHK'da ise tümör 1cm veya daha geniş eksizyonla çıkartılmalıdır. Derinlik olarak subkutan dokuyu da bir miktar içine alan eksizyon sıklıkla yeterlidir (66).

Tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi, bu yöntemin komplikasyonları; skar oluşumu, hipopigmentasyon, enfeksiyon ve kozmetik deformitedir. Konvansiyonel eksizyonel cerrahide nüks oranı %17-18'dir (66,70).

B. BHK'nın tedavisinde cerrahi olmayan yöntemler

a. İyonize radyoterapi

Deri kanserleri genellikle eksizyon veya Mohs cerrahisi gibi sınır kontrolü yapılabilen metodlarla tedavi edilmelidir, iyonize radyoterapi özellikle cerrahi eksizyonun zor olduğu anatomik bölgelerde, multipl sağlık problemi olan ve çok yaşlı hastalarda tercih edilen yöntemdir (2,3,77). Tedavi için ortalama 3000-5000rad yeterlidir. Tedavi edilen bölgelerde akut radyasyon dermatiti, geç dönemde ise kronik radyodermatit gelişebilir (2,68).

Radyoterapi ile artan majör riskler;1) rekürrensler daha geniş, daha derin ve diğer tedavi modelleriyle eradikasyonu daha zor olabilir, 2) 15 yılda radyasyona bağlı ikinci bir kutanöz karsinoma gelişme riski daha yüksektir (68).

Radyoterapi sonrası kür oranı %89-95 ve uzun dönem rekürrens oranı %9.8, kısa dönemde (öyıldan az) ise %35,7dir (57,70).

b. Kemoterapi

Sistemik olarak BHK'nın tedavisinde siklofosamid, etoposide, fluorourasil, metotreksat, cisplatin, bleomisin ve doksorubisin kullanılan ajanlardır. Cisplatin tek başına veya diğer ajanlarla kombine uygulandığında başarılı olduğu bir kaç olgu bildirilmiştir. Metastatik BHK'nın tedavisinde bleomisin ve metotreksat, cisplatin kombinasyonunun etkili olabileceğine dair bildiriler vardır (78). Bu ajanlar diğer tedavi modellerinin başarılı olmadığı durumlarda bir alternatif olabilir.

Topikal olarak 5-fluorourasilin %2-5'lik krem ve %5'lik solüsyonu kullanılmıştır. Özellikle multipl, yüzeysel BHK'da önerilmektedir, Rekürrens oranı %20-50 olarak tahmin edilmektedir. Bu metod giderek güvenilirliğini kaybetmektedir (3,68).

c. Fotodinamikterapi

Tümör hücrelerine farklı olarak bağlanan fotosensitif bileşiklerin alınması ve bunu takiben uygulanan aktif fotosensitizer ışıkla primer olarak termal hasar oluşturulması esasına dayanan bir yöntemdir. Hasta sistemik veya lokal enjeksiyonla hematoporfirin derivesi aldıktan sonra lazer (argon, dye veya ağır metal lazerleri) uygulanmaktadır. Fotosensitif bileşikler tümör hücrelerine

bağlandığında tüm tümör dokusu nekroze olurken, normal deri hücreleri etkilenmemektedir. En büyük dezavantajı; kişide uzun süre fotosensitivite oluşturulduğundan gün ışığından korunması gerekmektedir. Bugün fotodinamikterapi çok az hastada kullanılmıştır. Ancak yakın gelecekte multipl, tedavisi güç, metastatik veya son evre invaziv BHK tedavisinde ümit verici görünmektedir (68,79,80).

d. Retinoidler

Retinoidler, doğal ve sentetik vitamin-A deriverleri olup, birçok kanserde terapotik olarak kullanılmıştır. Retinoidler BHK'nın tedavisinden çok, profilaktik amaçla oluşmasını engellemede kullanılmaktadır. Tedavideki yararı, ilaç alımı devam ettiği sürece vardır. Kseroderma pigmentozum ve nevoid BHK'lı olgularda BHK gelişmesini önlemek için gerekli doz 0.5-1,5mg/kg/gün'dür (1-3). Kseroderma pigmentozumlu 5 olguda, 2 yıllık yüksek doz oral isotretinoin (2 mg/kg/gün) tedavisi ile tümör gelişiminin %63 oranında azaldığı ve 9 ay süre ile bu etkinin devam ettiği bildirilmektedir (80).

e. interferonlar

Interferonlar antiviral, antiproliferatif ve immunomodülatör özellikleri olan, doğal olarak üretilen glikoproteinlerdir. Rekombinant insan lökosit INF-oc2b 1.5 milyon IU/ haftada 3 kez/ 3 hafta intralezyonel olarak BHK'lı 172 hastada çift-kör bir çalışmada kullanılmış, bir yıllık takip sonunda kür oranı %81 olarak bildirilmiştir (81). Yılmaz ve ark. (82) yaptıkları 10 olguluk intralezyonel interferon-a2a ile BHK tedavisinde, ikinci ayda 4 olguda klinik ve sitolojik olarak tam iyileşme, 5 olguda kısmi iyileşme ve 1 olguda ise hiçbir değişiklik olmadığını saptamışlardır.

12. SONUÇ

Gün ışığına maruz kalmak BHK gelişiminde önemli bir faktördür. BHK'da prognoz tümörün boyutları, anatomik lokalizasyonu, histolojik özellikleri ve biyolojik davranışına bağlıdır. Tedavi yöntemi seçiminde her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi yöntemlerde başarı , cerrahi sınırların histopatolojik olarak incelenmesine bağlıdır.

En çok dikkat edilmesi gereken husus ise, gün ışığına maruz kalmaktan ve özellikle UV'nin karsinojenik dalga boyuna karşı çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde korunmaktır.

KAYNAKLAR

1. Carter DM, Lin AN. Basal cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology In General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1993;840-7.
2. Or AN, Kotoğyan A. Habis Tümörler. *Dermatoloji'de*. In: Tüzün Y Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994;652-84.
3. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Disease of the skin*. 8th edition, Philadelphia: WB Saunders Co, 1990;745-808.
4. Kripke ML, Duvic M. Nonmelanoma skin cancer. *The Cancer Bulletin* 1993;45(3):195-6.
5. Miller DL, Weinstock AM. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 774-8.
6. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46:356-61.
7. Dahl E, Aberg M, Rausing A. Basal Cell Carcinoma; An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992; 70:104-8.
8. Kricke A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for skin cancer-a case control study. *Int J Cancer* 1991;48:650-2.
9. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD et al. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of non-melanocytic skin cancer, I: Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
10. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of non-melanocytic skin cancer, II: Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; 131:164-9.
11. Lloyd SA. Health and climate change: Stratospheric ozone depletion. *Lancet* 1993; 8880:1156-8.
12. Ashby AM, Smith J, Ainslie J, McEwan L. Treatment of non-melanoma skin cancer at a large Australian center. *Cancer*, 1989; 63:1863-71.
13. Covarrubias MLO, Sanchez LT, McCinster CD et al. Malignant cutaneous tumors in children. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:243-9.
14. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, et al. Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: An incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:422-426.
15. Haider RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin* 1988; 6:397-405.
16. Rosen T. Nonmelanoma skin cancer in Blacks patients. *Cancer Bull* 1986;6:397-405.
17. Pollack SV, Goslen JB, Sherertz EF, Jegasothy BV. The biology of basal cell carcinoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:569-77.
18. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:161-75.
19. Studriberg HM, Weller P. PUVA, UVB, Psoriasis, and non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1013-22.
20. Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. *Photochem and Photobiol* 1990;52(6):1119-36.
21. Kanjilal S, Pierceall WE, Ananthaswamy HN. Ultraviolet radiation in the pathogenesis of skin cancers: Involvement of ras and p53 genes. *Cancer Bull* 1993;45:205-11.
22. Strickland PT, Burns FJ, Albert RE. Induction of skin tumors in the rat by single exposure to ultraviolet radiation. *Photochemistry and photobiology* 1979; 30:683-8.
23. Strickland PT, Rosenthal FS, Nethercott JR et al. Relationship of ultraviolet B dose and nonmelanoma skin cancer: The maryland watermen study. *Cancer Bull* 1993; 45:200-4.
24. Berg JW. The incidence of multiple primary cancers. I. development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias, and myeloma. *J Nat Cancer Inst* 1967; 38:741-52.

25. Hartevelt MM, Bavinck JNM, Kootte AMM et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49:506-9.
26. Smith JK, Skelton HG, Yeager J et al. Cutaneous neoplasms in a military population of HIV-1-positive patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:400-6.
27. Vogt P, Frei U, Repp H et al. Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first-kidney transplantations. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:282-8.
28. Mykowski PL, Safai B. The immunology of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1988;27(9):601-7.
29. Parnes R, Safai B, Mykowski PL. Basal cell carcinoma and lymphoma: Biologic behavior and associated factors in sixty-three patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1017-23.
30. Sitz KV, Keppen M, Johnson DF. Metastatic basal cell carcinoma in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *JAMA* 1987;257(3):340-3.
31. Oram Y, Orengo I, Griego RD, Rosen T, Thornby J. Histologic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatol Surg* 1995; 21:611-4.
32. Connolly JG. Basal cell carcinoma occurring in burns scars. *Canad Med Assoc J* 1960;83:1433-4.
33. Hendricks WM. Basal cell carcinoma arising in a chickenpox scar. *Arch Dermatol* 1980; 116:1304-5.
34. Braithwaite IJ, Miller G, Burd AR. Basal cell carcinoma in a BCG scar in a young woman. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1992; 26:233-4.
35. Suster S, Rönner M. Basal cell carcinoma arising in a leishmanial scar. *Int J Dermatol* 1988; 27(3):175-6.
36. Marmelzat WL. Malignant tumors in smallpox vaccination scars. *Arch Dermatol* 1968; 97:400-6.
37. Riley KA. Basal cell epithelioma in smallpox vaccination scar. *Arch Dermatol* 1970;101:416-7.
38. Beer R, Alcalay J, Goldberg LH. Basal cell carcinoma occurring at the site of a strawberry hemangioma. *Cutis* 1992;49:111-2.
39. Davis MM, Hanke CW, Zollinger TW et al. Skin cancer in patients with chronic radiation dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:608-16.
40. Scerri L, Navaratnam AE. Basal cell carcinoma presenting as a delayed complication of thorium X used for treating a congenital hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:796-7.
41. Nemlioğlu F. Derinin selim tümörleri. *Dermatoloji'de*. İn: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. 2.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994;631-42.
42. Wolff-Schneiner EC. Porokeratosis. İn: Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology In General Medicine*. 4th ed. New York;McGraw-Hill, 1993: 565-71.
43. Lotem M, Tamir G, Loven D, et al. Multiple basal cell carcinomas of the leg after recurrent erysipelas and chronic lymphedema. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:812-3.
44. Khatri ML, Shafi M, Mashina A. Xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:75-8.
45. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of pigmentation. İn:Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology In General Medicine*. 4th ed. New York;McGraw-Hill, 1993;903-95.
46. Curson C, Weedon D. Spontaneous regression in basal cell carcinomas. *J Cutan Pathology* 1979;6:432-7.
47. Franchimont C, Pierard G, Cauwenberg D et al. Episodic progression and regression of basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1982;106:305-10.
48. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer* 1982;49:533-7.
49. Hauben DJ, Howard Z, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma:part I. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:103-9.
50. Leffell DJ, Headington JT, Word DS, Swanson NA. Aggressive growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol* 1991;127:1663-7.
51. Mehregan AH. Aggressive basal cell epithelioma on sunlight-protected skin. *Am J Dermatopathol* 1983;5:221-9.
52. Swanson NA. Mohs' surgery. *Arch Dermatol* 1993;119:761-3.
53. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1989;11(3):222-32.
54. Lang PG, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:186-96.
55. De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study *J Surg Oncol* 1985;28:72-4.
56. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118-26.
57. 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.
58. Alcalay J, Goldberg LH. Pedal basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1991;30:727-9.
59. Piro GF, Collier DU. Basal cell carcinoma of the palm. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:823-4.
60. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7th edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1990:622-34.
61. Lowe L, Rapini Rp. Newer variants and simulants of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:641-8.
62. Lo JS, Snow SN, Reizner GT et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-9.
63. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin. *Cancer* 1951;4:866-77.
64. Oram Y, Orengo I, Alford E et al. Basal cell carcinoma of the scalp resulting in spine metastasis in a black patient. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:916-20.
65. Kord JP, Cottle WI, Proper S. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:604-8.
66. Bostancı S. Bazal hücreli karsinomada cerrahi tedavi yöntemleri. XI. Prof.Dr.A. Lütfü Tat Simpozyumu (5-8 Ekim 1993, Nevşehir). Ed. Taşpınar A. Yargıcı Matbası, Ankara, 1994:12-9.
67. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. *Cancer of the skin*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991:55-67.
68. Olbricht SM. Treatment of malignant cutaneous tumors. *Clin Plast Surg* 1993;20:167-80.
69. Oram Y, Tecimer T, Hazneci E, Gürer S, Doğan G. Bazal hücreli karsinoma tedavisinde mikroskopik kontrollü eksizyon: ön çalışma sonuçlarımız. *T Klin Dermatoloji* 1995;5:12-7.

70. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patients follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
71. Aras N, Memişoğlu H. Basal cell epitheliomalarda likit nitrojen tedavisi. VII.Ulusal Dermatoloji Kongresi (11-13 Eylül 1978, İstanbul) Ed. Bingül Ö. Bursa Üniversitesi Basımevi, 1980:266-273.
72. İşçimen A, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Aydemir EH. Bazosellüler epitelyoma olgularında kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1989;23(4):183-187.
73. Hruza GJ, Geronemus RG, Dover JS, Arndt KA. Lasers in dermatology-1993. *Arch Dermatol* 1993; 129:1026-35.
74. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW et al. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:271-8.
75. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:424-43.
76. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PB, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:860-5.
77. Morrison WH, Wong PF, Peters LJ. Radiotherapy for basal and squamous cell skin carcinomas. *Cancer Bull* 1993;45:256-60.
78. Bason MM, Grant-Kels JM, Govil M. Metastatic basal cell carcinoma: response to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:905-8.
79. Marcus J, Lask GP. Photodynamic therapy. *Cancer Bull* 1993;45:261-9.
80. Mat MC. Retinoidler. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2.Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 1994;785-90.
81. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:694-700.
82. Yılmaz E, Alpsoy E, Başaran E. Bazal hücreli epitelyoma tedavisinde intralezyoner interferon α2a. *Türk-Derm* 1994;28:133-7.