



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**TZANCK YAYMA TESTİNİN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMANIN
TANISINDA VE ALT TİPLERİNİN BELİRLENMESİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe TUNÇER VURAL

Ankara, 2014



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**TZANCK YAYMA TESTİNİN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMANIN
TANISINDA VE ALT TİPLERİNİN BELİRLENMESİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe TUNÇER VURAL

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Deniz SEÇKİN**

Ankara, 2014

ÖZET

Tzanck yayma testinin bazal hücreli karsinomanın tanısında ve alt tiplerinin belirlenmesindeki yeri

Bazal hücreli karsinomanın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur. Ancak tümör kozmetik açıdan önemli olan bir bölgede yerleştiğinde, cerrahi eksizyon dışında bir tedavi yöntemi planlandığında, eksizyon skarı üzerinde rekürrens şüphesi olan yeni bir lezyon gelişiminde, cerrahi eksizyon öncesinde doğru cerrahi sınırın seçilebilmesi için özellikle agresif tip bazal hücreli karsinomaların belirlenmesi ve bazal hücreli karsinomanın diğer malign deri tümörlerinden ayrımında veya hastada bazal hücreli karsinomadan şüphelenilen çok sayıda tümör bulunması durumunda invazif olmayan alternatif tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bu çalışmada sitolojinin bazal hücreli karsinomanın tanısında ve alt tiplerinin belirlenmesindeki yeri ile sitolojik tanıdaki deneyim süresinin doğru tanıya katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya klinik olarak bazal hücreli karsinomadan şüphelenilen lezyonları olan 61 hasta dahil edildi ve toplam 83 lezyondan Tzanck yayma alındı. Örnekler bazal hücreli karsinoma ve alt tiplerinin tanısı açısından, sitoloji konusunda az deneyimli (Dermatolog A) ve deneyimli (Dermatolog B) iki dermatolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik tanı kesin tanı olarak kabul edildi. Kesin tanısı bazal hücreli karsinoma olan ve alt tipleri belirlenen 72 tümör için, iki dermatoloğun sitolojik tanıları histopatolojik tanıları ile karşılaştırıldı ve dermatologların sitolojik tanıları arasındaki uyum değerlendirildi.

İki dermatolog da bazal hücreli karsinomaların tümüne doğru tanı koydu ve aralarındaki uyum çok iyi derecedeydi ($\kappa=1$, $p^{\kappa}=0.001$). Dört infiltratif alt tip agresif tümöre iki dermatolog da doğru tanı koyamadı. Sitolojik tanıları ile histopatolojik tanıları arasında; karışık (Dermatolog A: $\kappa=0.289$, $p=0.014$; Dermatolog B: $\kappa=0.296$, $p=0.007$) ve pigmente (Dermatolog A: $\kappa=0.354$, $p=0.001$; Dermatolog B: $\kappa=0.215$, $p=0.001$) tip tümörlerde iki dermatolog için az derecede, keratotik tip tümörlerde Dermatolog A ($\kappa=0.550$, $p=0.001$) ve Dermatolog B ($\kappa=0.164$, $p=0.087$) için sırasıyla orta ve zayıf derecede, kistik tip (Dermatolog A: $\kappa=0.045$, $p=0.399$; Dermatolog B: $\kappa=0.040$, $p=0.225$) tümörlerde ise iki dermatolog için de zayıf derecede uyum saptandı. Nodüler tip (Dermatolog A: $\kappa=-0.052$,

p=0.443; Dermatolog B: $\kappa=-0.075$, p=0.344) tümörlerde sitolojik ve histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı.

Sitoloji bazal hücreli karsinoma tanısı için duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir ve kısa süreli bir sitoloji eğitimi bu tümöre doğru tanı konulmasını sağlayabilir. Bu çalışmadaki bazal hücreli karsinoma alt tiplerinin çeşitliliğinin ve özellikle agresif alt tiplerin sayısının azlığına rağmen sitolojinin bu tümörün histopatolojik alt tiplerinin belirlenmesinde duyarlı ve güvenilir bir tanı yöntemi olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinoma, sitoloji, Tzanck yayma, tanı

ABSTRACT

The diagnostic value of the Tzanck smear test for basal cell carcinoma and its subtypes

Definitive diagnosis of basal cell carcinoma is made through histopathologic examination. However, there is a need for alternative, non-invasive diagnostic methods in the following situations: when tumors are found in an area that is important cosmetically, when planning a treatment other than surgical excision, where a new lesion is suspected of recurring over an excision scar, in selecting proper surgical limits before surgery, especially in determining aggressive type basal cell carcinomas, in distinguishing basal cell carcinoma from other malignant skin tumors, and in situations where patients have many suspected tumors. This study aims to evaluate the value of cytology in diagnosing basal cell carcinoma, its subtypes and investigating how duration of experience in cytological diagnosis contributes to correct diagnosis.

Sixty-one patients clinically suspected of having basal cell carcinoma were included in this study, and Tzanck smears were taken from a total of 83 lesions. The specimens of basal cell carcinoma and its subtypes were evaluated for diagnosis by two dermatologists, one with little experience (Dermatologist A) and the other had more experience (Dermatologist B) in cytology. Histopathological diagnosis was considered to be the definitive diagnosis. Histopathological diagnoses were compared with the cytological diagnoses of the two dermatologists for 72 tumors definitively diagnosed as basal cell carcinoma with subtypes determined, and agreement between the cytological diagnoses of the dermatologists was evaluated.

Both dermatologists correctly diagnosed all basal cell carcinomas and there was a very high degree of agreement between them ($\kappa=1$, $p^{\kappa}=0.001$). The two dermatologists were not able to correctly diagnose four tumors of infiltrating, aggressive subtypes. Between cytological and histopathological diagnoses; in mixed (Dermatologist A: $\kappa=0.289$, $p=0.014$; Dermatologist B: $\kappa=0.296$, $p=0.007$) and pigmented (Dermatologist A: $\kappa=0.354$, $p=0.001$; Dermatologist B: $\kappa=0.215$, $p=0.001$) types of tumors, both dermatologists were at a low level of agreement, in keratotic type tumors, Dermatologist A ($\kappa=0.550$, $p=0.001$) and Dermatologist B ($\kappa=0.164$, $p=0.087$) were at medium and weak levels of agreement

respectively, and in cystic type (Dermatologist A: $\kappa=0.045$, $p=0.399$; Dermatologist B: $\kappa=0.040$, $p=0.225$) tumors, both dermatologists were at a weak level of agreement. For nodular type (Dermatologist A: $\kappa=-0.052$, $p=0.443$; Dermatologist B: $\kappa=-0.075$, $p=0.344$) tumors, no agreement was demonstrated between cytological and histopathological diagnosis.

Cytology is a precise and reliable method for the diagnosis of basal cell carcinoma and short-term training in cytology may allow for accurate diagnosis of this tumor. While the variation of subtypes of basal cell carcinoma, and especially the number of aggressive subtypes was low, cytology may be considered not to be a precise and reliable diagnostic method for determining histopathological subtypes of this tumor.

Keywords: Basal cell carcinoma, cytology, Tzanck smear, diagnosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bazal hücreli karsinoma	3
2.1.1. Bazal hücreli karsinomanın tanımı	3
2.1.2. Bazal hücreli karsinomanın epidemiyolojisi	3
2.1.3. Bazal hücreli karsinomanın etyopatogenezi	3
2.1.4. Bazal hücreli karsinomanın kliniği	4
2.1.5. Bazal hücreli karsinomanın klinik ayırıcı tanısı	5
2.1.6. Bazal hücreli karsinomanın tanısında kullanılan yöntemler.....	6
2.1.7. Öykü ve fizik muayene	10
2.1.8. Bazal hücreli karsinomanın prognozu	11
2.1.9. Bazal hücreli karsinomanın tedavisi	12
2.2. Tzanck yayma (Sitoloji)	13
2.2.1. Tzanck yaymanın tarihçesi	13
2.2.2. Tzanck yaymanın tanımı ve avantajları	14
2.2.3. Tzanck yaymanın kullanım alanları.....	14
2.2.4. Tzanck yaymanın hazırlanması	15
2.2.5. Bazal hücreli karsinomada Tzanck yayma bulguları.....	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırma projesi	18
3.2. Hastalar, öykü ve dermatolojik muayene	18
3.3. Tzanck yayma örnekleri	18
3.4. Mikroskopik değerlendirme	19

3.5. Sitolojik tanıda kullanılan standart protokol	20
3.6. Histopatolojik tanı	22
3.7. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. Tanımlayıcı analizler	23
4.2. Lezyonların histopatolojik tanıları	24
4.3. Düşük ve yüksek riskli bazal hücreli karsinomaların dağılımı	28
4.4. Tzanck yayma sonuçları	29
4.4.1. Bazal hücreli karsinomalarda Tzanck yayma tanıları	29
4.4.2. Bazal hücreli karsinomaların alt tiplerinin Tzanck yayma tanıları	31
4.4.3. Bazal hücreli karsinomada izlenen sitolojik bulgular	43
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	63
EK - 1	63
EK - 2	64

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

BHK	Bazal hücreli karsinoma
BSK	Bazoskuamöz karsinoma
MGG	May-Grünwald-Giemsas
mm	Milimetre
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
PTCH	Patched
RT	Radyoterapi
RKM	Reflektans Konfokal Mikroskopi
SMO	Smoothened
TH-1	T helper 1
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. May-Grünwald-Giemsa boyasının A, B ve C solüsyonları.	19
Şekil 3.2. Olympus CX31 model mikroskop.	20
Şekil 4.1. İnfiltratif bazal hücreli karsinoma. Dermiste kollajen lifler arasında ince kordonlar halinde bazaloid hücre adaları (H&E x100) (3 no.lu hasta).	28
Şekil 4.2. Tzanck yaymada bazal hücreli karsinomada izlenen bazaloid hücre adaları (MGG x100) (4 no.lu hasta).	30
Şekil 4.3. Tzanck yaymada bazaloid hücrelerin biraraya gelmesiyle oluşan bir bazaloid hücre adasının yakından görünümü (MGG x1000) (4 no.lu hasta).	30
Şekil 4.4. Nodüler tip bazal hücreli karsinoma. A , Burunda nodüler tip bazal hücreli karsinoma; B , Histopatolojik incelemede dermiste periferik palizatlanma gösteren bazaloid hücre adaları (H&E x100); C , Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (MGG x100); D , Tzanck yaymada bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (2 no.lu hasta).	32
Şekil 4.5. Yüzeysel bazal hücreli karsinoma. A , Çevresinde incimsi kenar izlenen eritemli plak; B , Histopatolojik incelemede dermoepidermal bileşkede periferik palizatlanma gösteren bazaloid hücre adası ve stromal retraksiyon sonucu oluşan peritümoral lakün (H&E x100); C , Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (MGG x100). D , Bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (14 no.lu hasta).	33
Şekil 4.6. İnfiltratif tip bazal hücreli karsinoma. A , Burun dorsumunda hemorajik kurutlu ülser plak; B , Histopatolojik incelemede dermiste kollajen lifler arasında ince kordonlar halinde bazaloid hücre adaları (H&E x100); C , Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (MGG x100); D , Bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (3 no.lu hasta).	34
Şekil 4.7. Kistik tip bazal hücreli karsinoma. A , Sol medial kantusta üzerinde telenjiektazilerin izlendiği nodüler lezyon; B , Histopatolojik incelemede dermiste tümör adaları içinde kistik boşluklar (H&E x100); C , Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları içinde kistik boşluklar ve bu boşluklarda pembe renkli müsinöz madde birikimi (MGG x100); D , Tzanck yaymada pembe renkli müsinöz materyal ve çevresinde bazaloid hücreler (MGG x1000) (32 no.lu hasta).	36

Şekil 4.8.	Pigmente tip bazal hücreli karsinoma. A , Sol yanakta siyah renkli nodüler lezyon; B , Histopatolojik incelemede dermiste tümör adaları içinde melanin pigmenti (H&E x100); C , Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları, bazaloid hücre adalarının içinde melanin granülleri ve müsin (MGG x100); D , Tzanck yaymada bazaloid hücre adası içinde müsin ve melanin pigmenti (MGG x1000) (25 no.lu hasta).	38
Şekil 4.9	Keratotik tip bazal hücreli karsinoma. A , Çenede üzerinde telenjektazi izlenen deri rengi nodül; B , Histopatolojik incelemede tümör adalarının içinde küçük keratinize kistler (H&E x100); C , Tzanck yaymada zeminde yaygın pembe renkli keratin yapısı (MGG x100); D , Tzanck yaymada bazaloid hücre adası (MGG x1000) (34 no.lu hasta).....	40
Şekil 4.10.	Tzanck yaymada mitoz (MGG x1000) (11 no.lu hasta).	43
Şekil 4.11.	(A) ve (B) Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında poikilositoz ve poikilokaryoz. Bazaloid hücrelerin tümünde sitoplazma ve nukleus boyutlarında farklılık izlenmektedir. Hem poikilositozu hem de poikilokaryozu olan birkaç hücre oklar ile gösterilmiştir. (MGG x1000) (28 no.lu hasta).	44
Şekil 4.12.	Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında nükleer tomurcuklanma (MGG x1000) (13 no.lu hasta).	44
Şekil 4.13.	A , Bazaloid hücre adası ve komşuluğunda melanin granülleri içeren bir melanosit B , Dendritik sitoplazmalı melanositler (MGG x1000) (37 no.lu hasta).	45
Şekil 4.14.	A , Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında dev hücre (ok) (MGG x100); B , Aynı dev hücrenin yakından görünümü (MGG x1000) (50 nolu hasta).	45
Şekil 4.15.	Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında iğsi nukleuslu hücreler (MGG x1000) (44 no.lu hasta).	46
Şekil 4.16.	Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında kuyruk şeklinde sitoplazmaları olan iribaş hücreleri (MGG x1000) (36 no.lu hasta).	46
Şekil 4.17.	Tzanck yaymada pigmente tip bazal hücreli karsinomada intranükleer inklüzyon cisimcikleri içeren bir melanosit (MGG x1000) (25 no.lu hasta).	47

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Bazal hücreli karsinomanın klinik alt tiplerinin ayrıcı tanısında yer alan hastalıklar	5
Tablo 2.2. Bazal hücreli karsinomanın agresif ve nonagresif histopatolojik alt tipleri.....	9
Tablo 2.3. Bazal hücreli karsinomada klinik ve histopatolojik prognostik risk faktörleri.....	11
Tablo 3.1. Tzanck yaymada bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tiplerinde görülebilecek sitolojik bulgular.....	21
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve bazal hücreli karsinoması olan hastaların demografik özellikleri.	23
Tablo 4.2. Histopatolojik tanısı bazal hücreli karsinoma olan lezyonların yerleşim yerleri.	24
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan tüm lezyonların histopatolojik tanıları.	24
Tablo 4.4. Bazal hücreli karsinoması olan hastalarda tümörlerin histopatolojik alt tipleri.....	25
Tablo 4.5. Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tiplerinin dağılımı.	26
Tablo 4.6. Karışık bazal hücreli karsinomaların dağılımı.....	26
Tablo 4.7. Agresif ve nonagresif bazal hücreli karsinomaların dağılımı.	27
Tablo 4.8. Histopatolojik tanısı nodüler tip bazal hücreli karsinoma olan tümörlerde (n=56) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.	31
Tablo 4.9. Histopatolojik olarak kistik özellik saptanan bazal hücreli karsinomalarda (n=3) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.	35
Tablo 4.10. Histopatolojik olarak pigmente tip saptanan bazal hücreli karsinomalarda (n=7) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.	37
Tablo 4.11. Histopatolojik olarak keratotik tip olarak değerlendirilen bazal hücreli karsinomalarda (n=4) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.	39
Tablo 4.12. Histopatolojik tanısı karışık tip bazal hücreli karsinoma olan tümörlerde (n=26) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.	41

Tablo 4.13. Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koydukları bazal hücreli karsinoma ve alt tiplerinin dağılımı, bu tanıların histopatolojik tanımlar ile uyumu ve iki dermatoloğun sitolojik tanımları arasındaki uyum.....	42
Tablo 4.14. Dermatolog A ve B'nin 72 bazal hücreli karsinomada saptadığı sitolojik özellikler	43

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana her zaman örnek olacak hocalarım Sn. Prof. Dr. Deniz Seçkin, Sn. Prof. Dr. Tülin Güleç, Sn. Prof. Dr. Mete Baba, Sn. Doç. Dr. Murat Durdu, Sn. Yrd. Doç. Dr. Deren Özcan'a, bu tezin verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. Elif Durukan ile Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. A. Canan Yazıcı'ya ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sn. Uzm. Dr. Merih Tepeoğlu'na tezin histopatolojik verilerinin değerlendirilmesi ve fotoğraflarının sağlanması konusundaki katkılarından dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki kıymetli görüşleri ve bilimsel katkıları, sağladığı destek ve yardımları için tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Deniz Seçkin'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Bazal hücreli karsinoma (BHK), epidermisin bazal tabaka hücrelerinden ve kıl follikülünün dış kök kılıfından köken alan malign bir deri kanseridir (1). Sıklığı giderek artmasına rağmen tedavi edilmediği durumlarda yavaş büyümesi, sadece lokal yayılım göstermesi ve nadiren metastaz yapması nedeniyle bazal hücreli epitelyoma veya bazalyoma olarak da isimlendirilir (2). Etyopatogenezinde yer alan en önemli risk faktörü ultraviyole (UV) radyasyon maruziyetidir (3). Bazal hücreli karsinoma genellikle baş-boyun bölgesinde, daha az sıklıkla da gövde ve ekstremitelerde yerleşir (1).

Bazal hücreli karsinomanın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur (1). Bazal hücreli karsinomanın histopatolojik alt tiplerinin belirlenmesi prognoz açısından önem taşır. Bu tümörün nodüler ve yüzeysel tipleri ile Pinkus'un fibroepitelyomasının prognozu daha iyiyken; sklerozan, bazoskuamöz, mikronodüler ve infiltratif tipleri lokal rekürrens ve metastaza yol açabilir (4). Literatürde metastaz yapan BHK'ların çoğunun (%72) agresif histopatolojik tipte olduğu gösterilmiştir (5). Agresif alt tiplerin cerrahi eksizyon öncesinde belirlenerek uygun cerrahi sınırın seçilmesi ve agresif tip BHK'sı olan hastaların tedavi sonrasında daha yakından izlenerek rekürrens ve metastazın önlenmesi veya daha erken saptanması mümkün olabilir (4). Bazal hücreli karsinomanın sıklıkla yüzde kozmetik açıdan çok önemli olan burun, periorbital bölge, yanaklar ve göz kapakları gibi alanlara yerleşim göstermesi nedeniyle, biyopsi dışında noninvazif tanı yöntemlerinin kullanımına gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi eksizyon alanındaki skar üzerinde gelişebilen rekürren tümörlerde, BHK tanısı sonrasında cerrahi eksizyon dışında bir tedavi yöntemi planlanan veya çok sayıda BHK'dan şüphelenilen lezyonu olan hastalarda invazif özellik taşımayan güvenilir bir tanı yönteminin kullanılması daha uygun olabilir.

Kütanöz sitoloji (Tzanck yayma), hücrelerin morfolojik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir (6). Tzanck yayma başta pemfigus ve herpesvirus enfeksiyonları olmak üzere pek çok eroziv-vezikülobüllöz, nodüler ve tümöral deri hastalıklarının tanısında kullanılabilir (6). Literatürdeki çalışmalarda, Tzanck yaymanın BHK'nın tanısında kullanılabilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (7). Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında bazaloid hücre adaları izlenir. Bazaloid hücreler epidermisin bazal tabaka hücrelerine benzer; ancak bu hücreler bazal tabakadaki hücrelere göre biraz daha

büyük ve daha bazofiliktir, nukleusları hücrenin yaklaşık olarak 4/5'ini kaplar ve bazen bazaloid adanın periferinde BHK için karakteristik olan palizatlanma görülür (8). Bazal hücreli karsinoma, Tzanck yaymanın tanısal amaçla kullanılabileceği tümöral lezyonların başında gelmesine rağmen, ne yazık ki çoğu dermatoloji kliniğinde kendine yer bulamamaktadır (6). Daha önce yapılan az sayıdaki çalışmada BHK'nın sadece genel sitolojik özellikleri değerlendirilmiş, kısıtlı sayıdaki olgu sunumunda ve araştırmada ise BHK'nın histopatolojik alt tiplerinde görülebilecek sitolojik bulguların bir kısmı bildirilmiştir (8-10).

Tzanck yayma ile BHK'ya doğru tanı konulması belirli bir deneyim gerektirmektedir. Literatürde sitolojik tanıdaki deneyim süresinin BHK tanısındaki yerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (11, 12). Bu çalışmalarda sitoloji deneyiminin az olmasına rağmen BHK'ya Tzanck yayma ile tanı koyulabileceği gösterilmiştir (11, 12).

Bu çalışmada Tzanck yayma testinin BHK'nın tanısında ve alt tiplerinin belirlenmesindeki değerinin saptanması ile sitolojik tanı alanındaki deneyim süresinin doğru tanıya katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bazal hücreli karsinoma

2.1.1. Bazal hücreli karsinomanın tanımı

Bazal hücreli karsinoma, epidermisin ve eklerinin bazal tabaka hücrelerinden köken aldığı düşünülen derinin malign bir tümörüdür (1). Metastaz potansiyeli çok düşük olmasına rağmen tedavi edilmediğinde büyüebilmesi, lokal invazyon ve destrüksiyon ile subkütanöz doku hasarına yol açarak işlev kaybı ve kozmetik hasara neden olabilmesi açısından tümörün erken dönemde tanınması önemlidir (2).

2.1.2. Bazal hücreli karsinomanın epidemiyolojisi

Bazal hücreli karsinoma beyaz ırkta en sık görülen kanserdir; bütün deri tümörlerinin %50-75'ini oluşturmaktadır (1). Bazal hücreli karsinomanın insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda 70-500/100000/yıl, Avustralya'da yapılan çalışmalarda 726/100000/yıl olarak bulunmuştur (13-15). Daha sıklıkla yaşlı popülasyonda görülmesine rağmen son yıllarda genç erişkinlerdeki insidansında artış dikkat çekicidir. Erkeklerde daha sık görülür (2, 16).

2.1.3. Bazal hücreli karsinomanın etyopatogenezi

Bazal hücreli karsinomanın gelişiminde rolü olan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (17-26). Tümörün çoğunlukla UV hasarının olduğu vücut bölgelerinde görülmesi nedeniyle BHK'nın gelişiminde en etkili olan faktörün UV maruziyetindeki artış olduğu düşünülmektedir (25-28). Açık havada çalışanlarda, deri tipi 1 ve 2 olanlarda, sık güneş banyosu yapanlarda, solaryuma girenlerde, albinizm ve kseroderma pigmentozum hastalarında BHK sıklığının normal popülasyona göre artış göstermesi bu görüşü desteklemektedir (2, 25). Ultraviyole maruziyetine bağlı olarak bir tümör süpresör geni olan p53 geninde mutasyon gelişmesi de BHK'nın ortaya çıkışını tetiklemektedir (21, 23, 24).

Hedgehog sinyal ileti yolağı hücre farklılaşması ve çoğalmasının temel düzenleyicisidir (19, 20). İnsanda bu yolak, hedgehog ligandının hedef hücrede bir transmembran proteini olan *patched* (PTCH) genine bağlanmasıyla aktifleşir. Hedgehog sinyali yokken PTCH reseptörü *smoothened* (SMO) proteinini baskılamaktadır (19-21). Patched genini inaktive

eden mutasyonlar veya SMO genini aktive eden mutasyonlar oluştuğunda SMO geni aktive olur ve GLI transkripsiyon faktörlerinin uyarılması ile nukleusa proliferasyon uyarısı gider. Hedgehog sinyal ileti yolağındaki mutasyonlar BHK'nın etyopatogenezinde rol oynayan önemli mekanizmalardan biridir (19, 20). Kromozom 9q'da gelişen PTCH tümör süpresör gen mutasyonu, nevoid BHK sendromundaki BHK'ların ve sporadik BHK'ların çoğunun gelişiminden sorumludur (19, 21). Genetik analizi yapılmış sporadik BHK'ların yaklaşık olarak %90'ında PTCH, %10'unda ise SMO gen mutasyonu saptanmıştır (22).

İyonizan radyasyon BHK gelişiminde üzerinde durulan bir başka etyolojik faktördür. Radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda ortalama 20 yıllık bir latent dönem sonrasında BHK gelişimi izlenebilir (29).

İmmünsüpresyonun BHK gelişimindeki rolü kesinlik kazanmamıştır (30). Lenfoma ve lösemi nedenli immünsüpresyonu olan hastalarda ve organ transplant alıcılarında skuamöz hücreli karsinomanın (SHK) insidansında belirgin bir artış (40-250 kat) izlenirken, BHK'nın insidansında hafif düzeyde bir artış (5-10 kat) gözlenmektedir (30, 31).

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, Bazex sendromu ve Rombo sendromu gibi kalıtsal sendromlar BHK gelişimi açısından risk oluşturur (32-36).

2.1.4. Bazal hücreli karsinomanın kliniği

Bazal hücreli karsinoma sıklıkla baş ve boyun bölgesinde yerleşse de vücudun diğer bölgelerinde de gelişebilir. Bazal hücreli karsinomanın şimdiye dek tanımlanmış 26 alt tipi olmasına rağmen yaygın kabul gören 5 klinik alt tipi bulunmaktadır (1-3).

1. Nodüler bazal hücreli karsinoma

En sık (%50-60) görülen klinik alt tiptir. Özellikle güneş gören baş ve boyun bölgesinde yerleşen sert, kırmızı veya pembemsi, yarısaydam, parlak, üzerinde telenjektazilerin bulunduğu incimsi kenarlı papül veya nodül olarak izlenir (1). İlk önce papül şeklinde başlayan lezyon tedavi edilmezse nodül halini alır ve zamanla merkezinde nekroz gelişir (1-3). Ortasında nekroz gelişimi olan tümör, *rodent ülser* olarak da isimlendirilmektedir (2).

2. Pigmente bazal hücreli karsinoma

Bazal hücreli karsinomanın pigmentasyon artışı gösteren alt tipidir. Genellikle pigmente, incimsi kenarı olan bir papül olarak görülür. Ayırıcı tanısında melanoma yer alır (1-3).

3. Yüzeysel bazal hücreli karsinoma

Genellikle gövde ve ekstremitelerde yerleşen iyi sınırlı, bazen üzerinde skuam veya kurut bulunabilen eritematöz bir yama şeklinde izlenir. Topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ekzema benzeri görünüme sahip lezyonlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir (1-3).

4. Sklerozan (morfeiform) bazal hücreli karsinoma

Agresif biyolojik davranış gösteren bir BHK alt tipidir (2, 4). Hafif eleve veya deprese, indure, genellikle açık pembe-beyaz, sınırları belirsiz sklerotik bir plak şeklinde izlenir. İncimsi kenar sıklıkla izlenmezken telenjektazi bulunabilir. Sklerotik görünümü nedeniyle skar veya morfea ile karışabilir (1-3).

5. Pinkus'un fibroepitelyoması

Akrokordona benzeyen, deri rengi veya pembe, saplı bir papül şeklinde izlenir. En sık sırtta yerleşir. (1-3).

2.1.5. Bazal hücreli karsinomanın klinik ayırıcı tanısı

Bazal hücreli karsinomanın klinik alt tiplerinin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (37).

Tablo 2.1. Bazal hücreli karsinomanın klinik alt tiplerinin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (37).

Nodüler Bazal Hücreli Karsinoma	Pigmente Bazal Hücreli Karsinoma	Yüzeysel Bazal Hücreli Karsinoma	Sklerozan Bazal Hücreli Karsinoma	Pinkus'un Fibroepitelyoması
-Dermal nevus -Skuamöz hücreli karsinoma -Deri eki tümörleri -Dermatofibroma -Seboreik keratoz	-Nodüler melanoma -Yüzeysel yayılan melanoma -Lentigo maligna melanoma -Deri eki tümörleri -Bileşik nevüs -Mavi nevüs	-Bowen hastalığı -Paget hastalığı -Yüzeysel yayılan melanoma -Psoriasis -Ekzema	-Skar -Morfea -Trikoepitelyoma	-Akrokordon -Papilomatöz dermal nevüs -Fibroma

2.1.6. Bazal hücreli karsinomanın tanısında kullanılan yöntemler

Histopatoloji

Bazal hücreli karsinomanın kesin tanısı histopatolojik bulgulara göre konur. Tümörün histopatolojik alt tiplerinde farklı özellikler izlenmesine rağmen, genel histopatolojik özellikler bütün alt tiplerde benzerdir (38, 39). Nukleusları epidermisin bazal tabaka hücrelerinininkine göre daha büyük, sitoplazmaları ise daha az olan malign bazaloid keratinosit kümeleri fibromiksoid bir stroma içerisinde bulunur. Tümör hücreleri, nukleusları büyük olmasına rağmen çoğu kez atipik görünümlü değildir (38, 39). Tümör adalarının periferinde palizatlanma izlenebilir. Genellikle mitotik figür bulunmaz. Tümör adalarını çevreleyen, sıklıkla stroma retraksiyonu ile oluşan peritümoral lakünler izlenir (38, 39). Çok sayıda çalışmada ve olgu sunumlarında BHK'nın farklı alt tipleri bildirilmiştir. Günümüzde en fazla kabul gören sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation [WHO])'nün önerdiği BHK sınıflamasıdır (39). Bu sınıflamada yer alan histopatolojik alt tipler şunlardır:

1. Nodüler bazal hücreli karsinoma

Epidermisten dermise yayılım gösteren büyük, yuvarlak veya oval, bazofilik hücreli keratinosit kümelerinden oluşur. Tümörün çapı büyüdükçe santral nekroz ve bu nekroza bağlı olarak kistik boşluklar gelişir (39).

2. Mikronodüler bazal hücreli karsinoma

Histopatolojik olarak nodüler BHK'nın özelliklerini taşımasına karşın bu tipteki bazaloid hücre adaları mikroskopik nodüller şeklindedir (39). Lokal doku hasarına yol açma olasılığı ve rekürrens riski taşıması nedeniyle agresif bir BHK alt tipi olarak kabul edilir (4). Klinik olarak makül, papül veya plak şeklinde izlenebilir. Nodüler tipe göre klinik olarak tümör sınırının belirlenmesi daha zor olabilir (39).

3. Pigmente bazal hücreli karsinoma

Genellikle nodüler BHK'nın özelliklerini taşır; ancak ek olarak tümör adalarında melanositler, melanofajlarda ve tümör adalarının arasında melanin pigmenti izlenir. Tümörlerin %75 kadarı melanosit içerirken, sadece %25'inde belirgin yoğunlukta melanin bulunur (38, 39).

4. Yüzeyel bazal hücreli karsinoma

Bazal tabakadan dermise doğru uzanan tomurcuklanan bazaloid hücre adaları görülür. Papiller dermisten daha derine yayılım izlenmez (39). Kesitlerde epidermis boyunca tümöral lezyonların bulunmadığı alanlara rastlanması nedeniyle yüzeyel multifokal BHK olarak da adlandırılır. Tümörün periferinde palizat yapı vardır. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde yerleşse de bazen baş ve boyun bölgesinde de gelişebilir (38, 39).

5. Sklerozan bazal hücreli karsinoma

Tümör hücreleri fibröz bir stroma içerisinde sıkıca paketlenmiş şekildedir. Tümör kordonları dermise doğru uzanır. Stromal retraksiyon ve periferik palizatlanma nadiren izlenir. Histopatolojik incelemede sıklıkla klinik olarak izlenen lezyondan daha geniş yayılım gösterir (38, 39). Ayrıca, diğer BHK tiplerine göre rekürrens ve metastaz riski daha fazla olduğu için agresif bir BHK alt tipi olarak kabul edilir (4, 40).

6. Pinkus'un fibroepitelyoması (Fibroepitelyal bazal hücreli karsinoma)

Fibröz stroma içerisinde birbiriyle birleşen, ağ yapısını andıran uzun ve ince bazaloid hücre kordonlarından oluşur. Stromal retraksiyon ve periferik palizatlanma genellikle izlenmez (39).

7. Bazoskuamöz karsinoma

Bu alt tipin tanımı kesinlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılara göre; tipik bazaloid hücre adaları ile birlikte keratinizasyonun bulunması bazoskuamöz karsinoma (BSK)'yı tanımlasa da, son yıllarda daha çok hem BHK hem de SHK'nın histopatolojik özelliklerini taşıyan agresif karakterli bir BHK alt tipi olduğu düşünülmektedir (38, 39). Klasik BHK'ya göre sitoplazmada daha fazla keratinizasyon ve nukleusta da pleomorfizm görülebilir (38, 39). Metastaz potansiyeli ve rekürrens olasılığı diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazladır. Hastaların %5'inden fazlasında metastaz izlenir (4, 15, 38, 39, 41).

8. Keratotik bazal hücreli karsinoma

Tümör adalarının içinde küçük keratinize kistler izlenir. Tümör adalarının periferinde palizatlanma ve kalsifikasyon görülebilir (38, 39).

9. İnfiltratif bazal hücreli karsinoma

Bazaloid hücre adaları dermiste kollajen lifler arasında kordonlar halinde izlenir ve daha derin dokulara ilerler. Genellikle palizatlanma ve retraksiyon boşlukları yoktur (38). Fibrozis görülmez (39). Agresif biyolojik davranış gösterdiği için perinöral invazyon ve rekürrens izlenebilir (4).

10. Kistik bazal hücreli karsinoma

Tümör adaları içerisinde kistik boşluklar izlenir; bu boşluklar içerisinde müsin bulunabilir (39).

11. Adenoid bazal hücreli karsinoma

Retiküler yapıda, ince bazaloid hücre adaları içerir. Genellikle stromada müsin bulunur (39).

12. İnfundibulokistik bazal hücreli karsinoma

Anastomoz yapan bazaloid hücre adaları, infundibular farklılaşma ile keratin yapısı izlenir (39).

13. Adneksiyal farklılaşma gösteren bazal hücreli karsinoma

Bazaloid hücre adalarına ek olarak duktal, sebace ve trikilemmal farklılaşma görülür. Ekrin veya apokrin farklılaşma da izlenebilir (39).

14. Karışık bazal hücreli karsinoma

Birden fazla BHK alt tipi biraradadır (38, 39). Karışık tip tümörler BHK'ların yaklaşık olarak üçte birini oluşturur (1, 42). Agresif ve nonagresif BHK alt tipleri karışık tipte birarada bulunabilir (1). Karışık BHK'lar alt tip bileşenlerinden en agresif seyir göstereninin prognozunu sergiler (43). Bu nedenle BHK'larda agresif seyir gösteren alt tipin varlığının belirlenmesi önemlidir. Cerrahi sınırdaki veya invazyon gösteren tümör sınırında agresif seyirli alt tipin izlenmesi durumunda histopatoloji raporunda bu alt tip mutlaka belirtilmelidir (4, 44).

Bazal hücreli karsinomalar histopatolojik olarak rekürrens ve metastaz riski yüksek olan agresif ve az olan nonagresif tipler olmak üzere 2 grupta incelenir. Bu gruplar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Bazal hücreli karsinomanın agresif ve nonagresif histopatolojik alt tipleri (4).

Agresif Bazal Hücreli Karsinoma Alt Tipleri*	Nonagresif Bazal Hücreli Karsinoma Alt Tipleri*
Mikronodüler tip Sklerozan tip Bazoskuamöz tip İnfiltratif tip	Nodüler tip Pigmente tip Yüzeyel tip Pinkus'un fibroepitelyoması Keratotik tip Kistik tip Adenoid tip İnfundibulokistik tip Adneksiyal farklılaşma gösteren tip

*Karışık tip bazal hücreli karsinomalarda agresif ve nonagresif alt tipler birlikte bulunabilir.

Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik ayırıcı tanısında başta trikoblastoma olmak üzere adneksiyal neoplazmlar, dermatofibroma, nevüs sebaceus, adenoid kistik karsinoma ve ameloblastoma yer alır (1, 37, 39).

Dermatoskopi

Dermatoskopi, deri lezyonlarının morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan noninvazif bir tanı yöntemidir. Çıplak gözle görülemeyen epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki mikroyapılar ve renk farklılıkları, 10-40 kat büyütme sağlayan bir merceği ve lezyon bölgesini aydınlatan bir ışık kaynağı olan dermatoskop adı verilen bir cihaz aracılığıyla değerlendirilir (45). Dermatoskopik incelemede son yıllarda el dermatoskoplarının yanısıra video dermatoskoplar da kullanılmaktadır. Video dermatoskop ile lezyonların dermatoskopik görüntüleri bilgisayara kaydedilebilmekte, özellikle şüpheli melanositik lezyonlarda belirli aralar ile sağlanan görüntüler karşılaştırılarak bu lezyonlarda değişiklik olup olmadığı saptanabilmektedir. Dermatoskopi; melanositik-nonmelanositik lezyonların ayırımında, melanomanın tanısında, nonmelanositik lezyonların (BHK, seboreik keratoz, hemanjiyoma, keratoakantoma, şeffaf hücreli akantoma, sebace hiperplazi, piyojenik granüloma gibi) ve son yıllarda infeksiyöz hastalıkların (verruka vulgaris, skabiyez, molluskum kontagiyozum gibi) tanısında kullanılmaktadır (45-49). Literatürde dermatoskopi ile BHK'ya tanı koyma oranının %93'e çıktığı gösterilmiştir (50). Dermatoskopik incelemede BHK'da melanositik lezyon kriteri bulunmamalıdır; dallanan

ağaç benzeri damarlar, ülserasyon, büyük mavi-gri ovoid yuvalar, çok sayıda mavi-gri globüller, akçaağaç yaprağı benzeri yapılar ve at arabası tekerleği karakteristik bulgulardır (45-49). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu tipik bulgulara ek olarak; kısa ve ince telenjektazik damarlar, konsantrik yapılar (at arabası tekerleğinin erken fazı) ve parlak beyaz alanlar dermatoskopik tanıda yararlanılabilecek diğer kriterler olarak bildirilmiştir (46-49).

Kütanöz sitoloji (Tzanck yayma)

Kütanöz sitoloji, hücrelerin morfolojik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir (51-56). Bazaloid hücre adaları BHK'nın en karakteristik sitolojik bulgusudur. Bazaloid hücreler epidermin bazal tabaka hücrelerine benzer; ancak bu hücrelere göre biraz daha büyük ve daha bazofiliktir (53, 54, 57). Nukleus hücrenin yaklaşık olarak 4/5'ini kaplar ve bazen bazaloid adanın periferinde karakteristik palizatlanma görülür (54, 57). Değişik çalışmalarda Tzanck yaymanın BHK tanısında oldukça duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (7, 8, 57-62). Bazal hücreli karsinomanın alt tiplerinde görülen sitolojik bulgular ise sınırlı sayıdaki yayında bildirilmiştir (6, 54, 59, 60, 62-66).

Reflektans konfokal mikroskopi

Değerlendirilecek deri lezyonunun diod lazerin monokromatik ışık kaynağı olarak kullanılarak aydınlatılması ve yansıyan ışığın dedektörde oluşturduğu görüntünün yorumlanması temeline dayanan bir tanı tekniğidir (67). Kızılötesi ışık hücresel yapılar arasından geçerken farklı oranlarda kırılma gösterir ve yansır. Yansıyan ışığın bir bilgisayara aktarılması ile derinin farklı tabakaları hakkında histolojik incelemeye yakın düzeyde bilgi edinilebilir. Özellikle melanositik lezyonların tanısında kullanılan ve noninvazif bir tanı yöntemi olan reflektans konfokal mikroskopi son yıllarda BHK tanısında da kullanılmaya başlanmıştır (67).

2.1.7. Öykü ve fizik muayene

Bazal hücreli karsinomadan şüphelenildiğinde detaylı öykü alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde hastanın yaşı, cinsiyeti, güneş maruziyeti öyküsü, güneşten koruyucu krem kullanımı, kendisinde ve ailesinde deri kanseri hikayesi, şüphelenilen lezyonun ortaya çıkış zamanı, lezyonun büyüme hızı ve lezyona herhangi bir tedavinin uygulanıp uygulanmadığı sorulmalıdır (4, 37). Dermatolojik muayenede lezyonun rengi, boyutları, yerleşim yeri, lezyonda değişiklik olup olmadığı ve eşlik eden semptom/bulgular

(ağrı, duyarlılık, kaşıntı, kabuklanma, kanama, hissizlik gibi) araştırılmalıdır (1-3). Ayrıntılı dermatolojik muayenede; BHK düşünülen lezyonlara eşlik edebilecek prekanseröz deri lezyonları ve başta melanoma olmak üzere diğer deri kanserlerinin bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir (1-4, 68).

2.1.8. Bazal hücreli karsinomunun prognozu

'The National Comprehensive Cancer Network ' (NCCN) 2013 yılında BHK için oluşturduğu tedavi rehberinde bu tümör için klinik ve histopatolojik prognostik faktörler tanımlamıştır. Bu klinik ve histopatolojik risk faktörlerinden herhangi birinin bulunması, hastadaki BHK'nın rekürrens ve metastaz riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (4) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Bazal hücreli karsinomada klinik ve histopatolojik prognostik risk faktörleri (4).

KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
Yerleşim / Çap	Alan D < 20 mm Alan O < 10 mm Alan Y < 6 mm	Alan D ≥ 20 mm Alan O ≥ 10 mm Alan Y ≥ 6 mm *
Sınır	Belirgin	Belirgin değil
Primer / Rekürren	Primer	Rekürren
İmmünsüpresyon	Yok	Var
Tümörün radyoterapi zemininde gelişmesi	Hayır	Evet
HİSTOPATOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
Histopatolojik tip	Nodüler, Yüzeyel **	Agresif büyüme paterni***
Perinöral tutulum	Yok	Var

Alan Y (yüksek risk): Yüzün 'maske' alanları (yüzün orta bölgesi, göz kapakları, kaşlar, periorbital bölge, burun, dudaklar, çene, preaurikuler ve retroaurikuler bölgeler, temporal bölgeler, kulaklar), genital bölge, el ve ayaklar

Alan O (orta risk): Yanaklar, alın, boyun, saçlı deri, pretibial bölge

Alan D (düşük risk): Gövde, ekstremiteler (pretibial bölgeler, eller, ayaklar, tırnak ünitesi ve ayak bilekleri dışında)

* Bu alandaki tümörler çaptan bağımsız olarak yüksek risk taşır.

** Düşük riskli histopatolojik alt tipler: Nodüler, yüzeyel ve diğer agresif olmayan tipler (keratotik, infundibulokistik, Pinkus'un fibroepitelyoması gibi)

*** Tümörün herhangi bir alanında sklerozan, infiltratif, mikronodüler veya bazoskuamöz tipe ait özelliklerin görülmesi

Bazal hücreli karsinoma genellikle metastaz yapmamasına rağmen, tedavi edilmediğinde veya hasta yüksek risk grubunda yer aldığında lokal invazyona bağlı doku hasarı, perinöral invazyon veya metastaz gelişebilir (4). Bazal hücreli karsinoma en sık bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapar (69-71). Literatürde metastatik BHK'ların değerlendirildiği bir derlemede metastaz yapan BHK'ların %56'sının baş ve boyun bölgesinde yerleştiği ve histopatolojik alt tipi belirtilen metastatik BHK'ların %70'inin agresif tip özelliği taşıdığı belirtilmiştir (5). Küretaj ve elektrosikasyon ile tedavi edilen BHK'ların %7.7 oranında rekürrens gösterdiği bildirilmiş (72), başka bir çalışmada da agresif tip BHK'larda %27 oranında rekürrens geliştiği görülmüştür (73). Cerrahi eksizyon ile tedavi edilen BHK'ların %3.5'inde rekürrens izlenmiş ve bu rekürren BHK'ların sıklıkla agresif histopatolojik alt tip özelliği taşıdığı saptanmıştır (74). Bazal hücreli karsinomaların %0.2-3'ünde perinöral invazyon görülür ve bu invazyon ağrı, parestezi veya paraliziye neden olabilir (69-71, 75). Perinöral invazyon görülen BHK'ların %87'si agresif tip BHK'dır (71).

2.1.9. Bazal hücreli karsinomanın tedavisi

Bazal hücreli karsinomanın tedavisinde amaç; deri dokusunun işlevinin ve kozmetik görünümünün maksimum derecede korunarak tümörlü dokunun tamamının tedavi edilmesidir (1-4). Hastadaki risk faktörleri değerlendirilmeli ve hastanın tedavi tercihi de göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır (4). NCCN'nin önerdiği tedavi rehberine göre düşük riskli BHK'larda tümör kılsız bölgede ve subkutan dokuya ilerlemiyorsa küretaj ve elektrosikasyon tercih edilebilir. Tümörün bulunduğu bölgede subkutan dokuya erişilebilmesi durumunda cerrahi eksizyon yapılmalıdır (4). Düşük riskli BHK'larda tümörün 4 mm cerrahi sınır ile eksizyonu sonrasında eksizyon alanı primer lineer onarımla kapatılabiliyorsa veya sekonder iyileşmeye bırakılabiliyorsa ya da deri grefti ile kapatılabiliyorsa postoperatif sınır kontrolü yapılarak cerrahi eksizyon yapılabilir. Cerrahi eksizyonun yapılamadığı veya kontrendike olduğu hastalarda ve 60 yaşın üzerindeki bireylerde düşük riskli BHK'da RT uygulanabilir (4). Eksizyon sonrasında cerrahi sınırın pozitif olması durumunda en uygun tedavi ise cerrahi eksizyondur (Mohs mikrocerrahisi, intraoperatif frozen kesitlerle sınır kontrolünün yapılması veya düşük riskli alanda ise postoperatif sınır kontrolü yapılarak cerrahi eksizyon). Cerrahi sınırdaki tümöral tutulum saptanan, ancak cerrahi eksizyon yapılamayacak hastalara RT uygulanabilir (4). Yüksek riskli hastalarda tümör düşük riskli alanda ise, 20 mm'den daha geniş çapının olması dışında başka bir yüksek risk faktörü taşımiyorsa; 10 mm sınırla eksizyon yapılabilmesi ve primer onarım uygulanabilmesi durumunda postoperatif sınır kontrolünün yapılması

şartıyla basit cerrahi eksizyon tercih edilebilir. Bu özellikleri taşımayan yüksek riskli BHK'larda Mohs mikrocerrahisi veya intraoperatif frozen kesitlerle sınır kontrolünün yapıldığı cerrahi eksizyon önerilmektedir (4). Cerrahi eksizyonun yapılamadığı veya kontrendike olduğu hastalarda ve 60 yaş üzerindeki yüksek riskli tümörü olan bireylerde RT uygulanabilir. Cerrahi eksizyon sonrası postoperatif sınır değerlendirmesinde sınırda tümöral tutulum izlenmesi durumunda; Mohs mikrocerrahisi, intraoperatif frozen kesitlerle sınır kontrolünün yapıldığı cerrahi eksizyon veya RT tercih edilmelidir (4). Mohs mikrocerrahisi veya intraoperatif frozen kesitlerle sınır kontrolünün yapıldığı eksizyon sonrasında cerrahi sınırda tümör hücresi saptanması durumunda ise RT uygulanmalıdır (4).

NCCN'nin tedavi rehberinde önerilen tedavi basamakları yukarıda belirtildiği şekilde olmasına rağmen cerrahi eksizyon ve RT gibi tedavi yöntemlerinin kontrendike olduğu veya bireysel nedenlere bağlı olarak bu tedavi yöntemlerinin uygulanamadığı hastalarda, tam tedavi oranları cerrahi eksizyon kadar yüksek olmasa da diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir. Bu alternatif tedavi yöntemleri arasında topikal imikimod, topikal 5-florourasil, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve intralezyonel interferon bulunmaktadır (76-83). Çok sayıda veya yüzeysel tip BHK'sı olan hastalarda topikal imikimod veya 5-florourasil kullanılabilir (76, 77). Uygun cerrahi eksizyonun yapılmasının güç olduğu alanlarda (örn; periorbital bölge) yerleşen tümörlerde çevre doku korunarak kriyoterapi uygulanabilir (78, 79). Kozmetik sonuçlar cerrahi eksizyona göre daha iyi olduğu için fotodinamik tedavi ve intralezyonel interferon da uygun hastalarda tercih edilebilir (80-83).

Destruktif, metastatik veya çok sayıda BHK'nın geliştiği hastalarda hedgehog yolağı inhibitörü olan vismodegib kullanılabilir (84). Vismodegib, destrüktif tümörlerin % 43'ünde, metastatik tümörlerin ise %30'unda etkili bulunmuştur (84). Destruktif ve metastatik BHK'nın nadir görülmesi nedeniyle kemoterapinin etkinliği ile ilgili kanıta dayalı bilgi azdır (85, 86).

2.2. Tzanck yayma (Sitoloji)

2.2.1. Tzanck yaymanın tarihçesi

Sitolojik incelemeler mikroskobun keşfi ile ilk olarak 17. yüzyılda başlamıştır. Robert Hooke ilkel bir mikroskopta hücre yapılarını gözlemlemiştir. Sitolojinin tanıtılabilir bir yöntem olarak kullanılması ise 19. yüzyılın ortalarında Johannes Müller ile başlamıştır (87). Onun bilgileri ışığında Rudolf Virchow birçok hastalığındaki sitolojik bulguları tanımlamıştır.

Sitolojik değerlendirme için başlangıçta boyasız preparatlar kullanılmış, ancak bu preparatlar nukleus ve sitoplazma detaylarını göstermekte yetersiz kalmıştır (87). Yirminci yüzyılın başlarında sitolojik boyaların kullanılmaya başlaması ile bu tekniğin tıptaki kullanım alanları artmıştır. Modern sitolojinin babası olarak kabul edilen George Papanicolaou sitolojiyi jinekoloji alanında sistematik şekilde kullanan ilk bilim adamıdır ve onun ismi ile anılan Papanicolaou testi (Pap smear) serviks kanseri taramasında günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır (87). Sitolojik incelemeler en sık jinekoloji, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, endokrinoloji ve roloji ile ilgili hastalıklarda kullanılmaktadır (87). Sitoloji dermatolojik hastalıklarda ilk kez Arnault Tzanck tarafından 1947'de kullanılmıştır (88). İlk kez Tzanck tarafından derinin veziküler, büllöz ve eroziv dermatozlarının tanısında başarıyla kullanılan bu yöntem daha sonra ‘‘Tzanck yayma’’ olarak isimlendirilmiştir (88). Daha sonra sitoloji başka dermatolojik hastalıkların tanısında da kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.2. Tzanck yaymanın tanımı ve avantajları

Sitoloji, hücrelerin morfolojik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir (6, 11, 51-53). Hücrelerin morfolojisi değişik hastalıklarda farklılık gösterir (51-56). Sitoloji bu farklılıkları değerlendirerek hastalıklara erken tanı konulabilmesini sağlar (6, 57). Sitolojik tanının temeli; lezyondan çeşitli yöntemlerle alınan doku örneğinin bir lama yayılarak çeşitli boyalarla boyandıktan sonra ışık mikroskopu ile değerlendirilmesine dayanır (6, 52). Tzanck yaymanın en önemli avantajları basit, güvenilir, hızlı, ucuz ve noninvasiv bir tanı yöntemi olmasıdır (6, 11, 51-53). Çok sayıda lezyonu bulunan hastalardan birden fazla örneğin rahatlıkla alınabilmesi, biyopsi almanın zor olduğu alanlardan inceleme yapılabilmesi ve ağrısız bir işlem olduğu için anestezi gerektirmemesi diğer önemli avantajlarıdır (6, 63).

2.2.3. Tzanck yaymanın kullanım alanları

Tzanck yayma pek çok eroziv-vezikülobüllöz, granülomatöz, tümöral ve infeksiyöz hastalığın tanısında kullanılabilir (51, 52, 89). Dermatolojide özellikle pemfigus, herpesvirüs enfeksiyonları ve laşşmanyazisin tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (90-97).

2.2.4. Tzanck yaymanın hazırlanması

Tzanck yayma her dermatoloji kliniğinde mutlaka bulunması gereken bistüri, lam, mikroskop gibi az sayıdaki gereç ile kolaylıkla uygulanabilir (6, 63, 98). Sitolojik örnek lezyonların yerleşim yerine ve elementer lezyonun tipine göre 4 farklı şekilde alınabilir (6, 11, 51, 59, 64):

1. Yüzeysel kazıntı: Yayma için eroziv-vezikülöbüllöz lezyonlarda en genç vezikül, bül veya püstül seçilir (52). Eski lezyonlar, lezyon zemininde ana patolojik bulguların maskelenmesine neden olabilecek sekonder enfeksiyon, hücrel dejenerasyon veya epidermal rejenerasyon bulunabilmesi nedeniyle tercih edilmez (6). Lezyon önce %70 alkollü gazlı bez ile temizlenir. Vezikül, bül veya püstülün tavanı 15 no.lu bistüri ile açılır ve lezyonun tabanına dokunulmadan sıvı içeriği gazlı beze emdirilir (6, 52). Vezikül, bül veya püstülün sıvı içeriği, patolojik hücrelerin seyrelmesine yol açabilmesi, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerin görülmesine engel olabilmesi nedeniyle sitoloji örneğine alınmamalıdır. Lezyonun tabanı kanatmadan bistüri ile kazınır (6). Eroziv ve ülsere lezyonların üzerinde kurut varsa, bu kurut steril bir forseps yardımıyla nazikçe kaldırıldıktan sonra lezyon tabanından örnek alınır. Oral mukozadaki lezyonlarda ise örnek almak için bir spatula veya bebek diş fırçası kullanılabilir (6). Alınan materyal lama ince bir tabaka olacak şekilde yayılır ve havada kurumaya bırakılır (6).

2. Dermal kazıntı: Solid lezyonlarda tercih edilir (6). Lezyon önce %70 alkollü gazlı bez ile temizlenir. Lezyon, dominant olmayan elin başparmak ve işaret parmağı arasında sıkıştırılır. Daha sonra lezyona bistüri ile 3-5 mm uzunluğunda ve yaklaşık 2 mm derinliğinde küçük yüzeysel bir kesi yapılır, insizyon bölgesinden bistüriyle kanatmadan hafifçe kazınarak örnek alınır. Bu örnek ince bir tabaka halinde lama yayılır ve havada kurumaya bırakılır (6).

3. Baskı (imprint) yayma: Sıklıkla enfeksiyöz ve neoplastik deri hastalıklarında kullanılan bir yöntemdir. Biyopsi örneğinin forseps yardımıyla basınç uygulamadan lamın birkaç farklı noktasına dokundurulmasıyla veya lamın ülsere alana temas ettirilmesiyle sitolojik örnek elde edilir (6).

4. İnce iğne aspirasyonu: Özellikle küçük, yüzeysel lezyonlardan hücrel materyal elde etmek istendiğinde kullanılan bir yöntemdir. Çok ince iğne çapı (25 gauge) olan

enjektörler materyal elde etmek için kullanılır. İğne deri yüzeyine paralel olacak şekilde lezyona nazikçe girilir ve aspirat alınır. Farklı alanlardan alınan iki veya üç aspirat lama yayılır (9, 59, 64, 65).

Sitolojik örneklerin boyanmasında Wright, Diff-Quick, Papanicolaou, hematoksilin-eozin gibi pek çok boya kullanılabilmesine rağmen, preparatın kısa sürede boyanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen May-Grünwald-Giemsa (MGG) (Bio-optica, Milano, İtalya) boyasıdır (6). May-Grünwald-Giemsa ile sitolojik örnek 20-25 saniyede boyanabilmektedir (6). Yaymanın boyanmasından önce dikkat edilecek noktalardan biri alınan örneğin fazla kurutulmamasıdır; yaymanın fazla kurutulmamasıyla hücrelerdeki şişme ve nükleer detaylardaki kayıp önlenir (6). Boyanan örnekler ışık mikroskobu ile değerlendirilir (6).

2.2.5. Bazal hücreli karsinomada Tzanck yayma bulguları

Bazal hücreli karsinoma, kütanöz onkolojik hastalıklar arasında Tzanck yaymanın kullanılabileceği ana indikasyonlardan biridir. Değişik çalışmalarda Tzanck yaymanın BHK'daki tanılabilirliği %87.3-100 arasında bulunmuştur (7, 8, 57-62).

Bazal hücreli karsinomadaki bazaloid hücreler epidermisin bazal tabaka hücrelerine benzer; ancak tümöral hücrelerin sitoplazması daha az, daha bazofilik yapıda ve nükleusları daha büyüktür (6, 53, 54, 56, 60-63). Normal deriden elde edilen sitolojik örneklerde epidermisin bazal tabaka hücreleri nadiren görülür (8, 58). Malign tümörlerde hücreler arasındaki kohezyonun azalmasına bağlı olarak neoplastik hücreler sitolojik örneğe kolaylıkla alınabildiği için Tzanck yayma ile BHK'ya kolaylıkla tanı konulabilir (58). Bazal hücreli karsinomada en karakteristik bulgu bazaloid hücrelerden oluşan bazaloid hücre adalarıdır (6, 53, 54, 56, 60-63). Bazaloid hücre adaları BHK tanısında yüksek duyarlılığa (%97) ve özgüllüğe (%86) sahiptir (7). Tzanck yaymada tümör adalarının çevresinde histopatolojik incelemede de izlenen palizatlanma görülebilir (54, 59-63).

Literatürde BHK'nın histopatolojik alt tiplerinde görülen Tzanck yayma bulguları ile ilgili veriler çok sınırlıdır (6, 54, 59, 60, 62-66). Pigmente BHK'larda epidermal hücreler ile makrofajların sitoplazmalarında ve bazaloid hücre adalarının zemininde melanin granülleri görülebilir (6, 60, 63, 65, 66). Bazoskuamöz karsinomada BHK'dakine benzer sitolojik bulgular izlenir; ancak BSK'da bazaloid hücre adalarındaki bazı hücrelerin nükleusları

daha büyük ve pleomorfik, sitoplazmaları daha fazla ve nükleolusları daha belirgindir (59, 60, 62, 66). Tzanck yaymada mitozda artış görülürse BSK'dan şüphelenilmeli ve mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır (60). Keratotik BHK'da keratin yapıları izlenebilir ve keratin kistleri görülebilir (6, 59, 60, 64, 66). Sklerozan (morfeiform) BHK'da dermal kazıntı alınması güç olabilir ve yeterli örnek alınamayabilir (66).

Literatürde bazı deri tümörlerinin BHK'nın sitolojik ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (8, 59). Bazal hücreli karsinoma benzeri birbirine bağlı tabakalar oluşturan primer deri tümörleri BHK'yı taklit edebilir (8, 59, 62). Silendiromaların sitolojik özellikleri BHK'da izlenenleri andırırsa da bu tümörde karakteristik olarak amorf hiyalin materyal hücre adalarını çevreler. Ayrıca pilomatrikoma, trikoepitelyoma ve adenoid kistik karsinoma da ayırıcı tanıda yer alır. Adenoid kistik karsinomada BHK'da görülen palizatlanma yoktur (8, 59, 62). Bazal hücreli karsinomayı metastatik yulaf hücreli karsinoma ve Merkel hücreli karsinoma gibi küçük hücreli karsinomalardan ayırmak zor olabilir (58, 62).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırma projesi

Bu araştırma projesi 11.10.2013 tarihinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülerek onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA13/208 olarak belirlenmiştir.

3.2. Hastalar, öykü ve dermatolojik muayene

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında başvuran, klinik olarak BHK'dan şüphelenilen lezyonu/lezyonları olan 61 hasta (39 erkek ve 22 kadın) alındı.

Çalışmaya alınan her hastaya çalışma öncesinde Tzanck yayma ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi verildi ve hastalardan imzalı aydınlatılmış onam formu alındı. Ayrıntılı öykü ile hastaların demografik özellikleri, Fitzpatrick deri tipleri, güneş maruziyeti öyküleri, güneş koruyucu krem kullanımları, kendilerinde veya aile üyelerinde deri kanseri öyküsü olup olmadığı belirlendi. Lezyonların süreleri ve semptomların (ağrı, duyarlılık, yanma, kaşıntı gibi) varlığı değerlendirildi. Veriler "Tanı Formu"na kaydedildi (Bkz. Ek1).

Dermatolojik muayene gün ışığı alan bir odada yapıldı. Sert, kırmızı veya pembemsi, yarısaydam, parlak, üzerinde telenjektaziler içeren yamalar, papüler, nodüler veya tümöral lezyonlar; sınırları eleve, ortası kurutlu nodüller veya ülsere lezyonlar; iyi sınırlı, üzerinde hafif skuam bulunan maküller veya aralıklı olarak kanayıp kurutlanan ancak iyileşmeyen lezyonlar değerlendirmeye alındı (1-3). Lezyonların yerleşim yerleri, çapları ve klinik özellikleri "Tanı Formu"na (Bkz. Ek1) kaydedildi.

3.3. Tzanck yayma örnekleri

Lezyonlar fotoğraflandıktan sonra her birinden sitolojik inceleme için Tzanck yayma alındı. Yeterli miktarda sitolojik örneğin elde edilemediği lezyonlar çalışma dışı bırakıldı.

Örnekler lezyonlar solid yapıda ise dermal kazıntı yöntemiyle, kurutlu ise kurutlar kaldırıldıktan sonra lezyon tabanından yüzeysel kazıntı yöntemiyle ve ülsere ise lezyon tabanından yüzeysel kazıntı yöntemi ile alındı (6). Örnekler MGG ile boyandı; lamalar

sırasıyla MGG'nın A (metil alkol), B (eozin) ve C (tiyazin) solüsyonlarına 5'er kez 1 saniye süreyle batırılıp çıkarıldı (Şekil 3.1) ve musluk suyunda yıkandı. Örnekler havada kurumaya bırakıldı.



Şekil 3.1. May-Grünwald-Giemsa boyasının A, B ve C solüsyonları.

3.4. Mikroskopik değerlendirme

Kuruyan preparatlar Olympus CX31 model mikroskopta (Şekil 3.2) 10, 40 ve 100'lük büyütmede immersiyon yağı damlatılarak değerlendirildi. Preparatlar önce 10'luk büyütmede yeterli miktarda örnek alınıp alınmadığını saptamak için tarandı; yaymalardaki hücrelerin tipleri ve yoğunluğu bu büyütmede belirlendi. Hücrelerin nükleus ve sitoplazma özellikleri 40 ve 100'lük büyütmede ayrıntılı olarak değerlendirildi.



Şekil 3.2. Olympus CX31 model mikroskop.

Tzanck yaymalar sitolojik tanı konusunda az deneyimli ve deneyimli iki dermatolog (sırasıyla Dermatolog A ve B) tarafından standart bir protokole (Bkz. Ek2) uygun ve histopatolojik tanılara kör olarak incelendi. Dermatolog B, BHK düşünülen lezyonları görmeden Tzanck yaymaları değerlendirdi. Az deneyimli Dermatolog A sitolojik tanı konusunda Dermatolog B'den 2 hafta eğitim almıştı ve bu yöntemi BHK tanısında 1,5 yıldır kullanmaktaydı. Dermatolog B ise kütanöz sitolojiyi BHK tanısında 6 yıldır kullanmaktaydı.

3.5. Sitolojik tanıda kullanılan standart protokol

Tzanck yaymaları değerlendiren Dermatolog A ve Dermatolog B, BHK tanısında daha önce saptanmış sitolojik bulguları (genellikle nukleolusu bulunmayan, oval veya fuziform, bazofilik nukleuslu, nukleus/sitoplazma oranı yaklaşık olarak 4/5 olan bazaloid hücrelerden oluşan bazaloid adalar), histopatolojik alt tipin belirlenmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü'nün BHK sınıflamasında belirtilen BHK alt tiplerinin özellikleri ile kütanöz sitoloji kitaplarında, önceki çalışmalarda ve olgu sunumlarında bildirilen sitolojik bulguları (6, 39, 54, 59, 60, 62-66) göz önünde bulundurarak oluşturulmuş standart protokolü uyguladılar (Tablo 3.1). Bu protokole Dermatolog B'nin daha önceki sitoloji deneyimlerinde gözlemlediği BHK'ya ait sitolojik özellikler de eklendi (Bkz. Ek2).

Tablo 3.1. Tzanck yaymada bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tiplerinde görülebilecek sitolojik bulgular.*

<p>Nodüler BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodüler yapılı bazaloid hücre adaları (100'lük büyütmede tüm alanı kaplayacak şekilde) • Palizat yapan hücreler 	<p>Sklerozan/Morfeiform BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kordon şeklinde bazaloid hücre adaları • Küçük bazaloid hücre adaları • Kollajen liflerden oluşan fibröz stroma • İğsi nukleuslu hücreler
<p>Mikronodüler BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodüler yapılı bazaloid hücre adaları (100'lük büyütmede tüm alanı kaplamayacak şekilde küçük bazaloid hücre adaları) 	<p>Adenoid BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiküler paternde kordon şeklinde bazaloid hücre adaları • Müsinöz madde varlığı
<p>Kistik BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları içerisinde kistik boşluklar • Kistik boşluklar içerisinde veya zeminde müsinöz materyal 	<p>İnfiltratif BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnce kordon şeklinde bazaloid hücre adaları • Fibrozis yokluğu • Palizatlanma yokluğu
<p>Pigmente BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları • Bazaloid hücre adalarının içerisinde veya zeminde melanin granülleri • Dendritik sitoplazmalı melanositlerde artış 	<p>Fibroepitelyal BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dallanan kordon şeklinde bazaloid hücre adaları
<p>Keratotik BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları • Bazaloid hücre adalarından oluşan kistlerin içerisinde veya zeminde keratin 	<p>Adneksiyal Farklılaşma Gösteren BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları • Duktal, sebace, trikilemmal yapılar içeren adneksiyal farklılaşma
<p>Bazoskuamöz Karsinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları • Keratin yapı • Skuamöz farklılaşma • Hücre nukleusunun bazaloid hücreye göre daha büyük olması • Hücre sitoplazmasının bazaloid hücreye göre daha fazla olması • Mitozda artış • Multinükleer dev hücre • Nükleer tomurcuklanma • Poikilositoz-poikilokaryoz • Nukleolusta belirginleşme • Kromatinde belirginleşme • Palizatlanmada kayıp 	<p>Yüzeysel BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid hücre adaları
	<p>İfundibulokistik BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anastomoz yapan bazaloid hücre adaları • Keratin yapısı
	<p>Karışık BHK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Birden fazla BHK alt tipinin birlikteliği • Yaymada baskın olarak izlenen nonagresif tip BHK ve fokal alanda dahi izlenen agresif tip BHK varlığı

*Referanslar; 6, 39, 54, 59, 60, 62-66
BHK; bazal hücreli karsinoma

Dermatologlar Tzanck yayma bulgularına göre lezyonlara koydukları tanıyı ve BHK tanısı koymaları durumunda tümörün alt tipi ile saptadıkları tüm sitolojik bulguları kaydettiler.

Sitolojik bulgular Kodak EasyShare Z700 sayısal fotoğraf makinesi (Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA) ile fotoğraflandı.

3.6. Histopatolojik tanı

Tüm lezyonlar, sitolojik inceleme sonrasında cerrahi olarak eksize edildi ve histopatolojik değerlendirme sonrasında tanı aldı. Histopatolojik tanıları kesin tanı (altın standart) olarak kabul edildi. Bazal hücreli karsinoma tanısı alan lezyonların alt tipleri histopatoloji raporunda belirtildi. Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü'nün BHK sınıflamasına göre belirlendi (39).

Bazal hücreli karsinoma olarak kesin tanı alan tümörler klinik ve histopatolojik risk faktörleri değerlendirilerek yüksek ve düşük riskli olmak üzere sınıflandı (4).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, A.B.D) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) olarak belirtildi. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği kontrolü Levene Testi, normal dağılıma uygunluk ise Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde; Cohen Kappa katsayısı, grup içi korelasyon katsayısı (ICC), Ki-Kare Testi, duyarlılık (gerçek pozitifler ÷ [gerçek pozitifler + yanlış negatifler]) ve özgüllük (gerçek negatifler ÷ [gerçek negatifler + yanlış pozitifler]) hesaplamaları, pozitif prediktif değer (gerçek pozitifler ÷ [gerçek pozitifler + yanlış pozitifler]) ve negatif prediktif değer (gerçek negatifler ÷ [gerçek negatifler + yanlış negatifler]) hesaplandı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kappa (κ) katsayısı değeri 0.20'den küçük ise zayıf, 0.21-0.40 arasında ise az, 0.41-0.60 arasında ise orta, 0.61-0.80 arasında ise iyi ve 0.81'den yüksek ise çok iyi derecede uyumun varlığını gösterdi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı analizler

Bu çalışmaya Ekim 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve BHK açısından şüpheli lezyonu olan 64 hasta alındı. Bunlardan Tzanck yayma örneği yetersiz bulunan 3 hasta çalışma dışı bırakılırken, sitolojik örneğin yeterli olduğu 61 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 4.1). Bu hastaların 53'ünde 1, 1'inde 8, 1'inde 7, 1'inde 5 ve 5'inde ise 2 adet olmak üzere toplam 83 adet BHK'dan şüphelenilen lezyon saptandı. Tzanck yayma sonrasında eksize edilen bu 83 lezyonun 72'si (%86.7) histopatolojik inceleme sonrasında BHK tanısı aldı. Bazal hücreli karsinoması olan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve bazal hücreli karsinoması olan hastaların demografik özellikleri.

	Çalışmaya alınan tüm hastalar		Bazal hücreli karsinoması olan hastalar	
	n (%)	Yaş (yıl, ort. ± SS)	n (%)	Yaş (yıl, ort. ± SS)
Tüm hastalar	61 (100)	65.3±14	51 (100)	66.1±13.2
Kadın	22 (36.1)	61.8±13.4	14 (27.5)	59.8±12.6
Erkek	39 (63.9)	67.3±14.1	37 (72.5)	68.5±12.8

Ort.±SS; ortalama ± standart sapma.

Bazal hücreli karsinomalı 51 hastanın 7'sinde (%13.7) daha önceden BHK ve 1'inde (%2) SHK tanısı vardı. Hastaların hiçbirinde ailede deri kanseri bulunmamaktaydı. Histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 lezyonun 3 tanesi (%4.2) rekürren BHK idi ve bu rekürren tümörlerin hepsi de nodüler tipti. Dört lezyonda (%5.6) eksizyon sonrası histopatolojik incelemede sınırdaki devamlılık izlendi; ikisine reeksizyon yapıldı. Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı izlenen 1 hastada "bekle ve gör" yaklaşımı tercih edildi. Eksizyon sınırında tümör hücresi saptanan diğer hastanın infraorbital bölgedeki lezyonuna kozmetik kaygı nedeniyle kriyoterapi yapıldı.

Histopatolojisi BHK ile uyumlu olan 72 lezyonun 60'ı (%83.3) baş ve boyun bölgesine, 10'u (%13.9) gövdeye ve 2'si (%2.8) ekstremitelere yerleşmişti (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Histopatolojik tanısı bazal hücreli karsinoma olan lezyonların yerleşim yerleri.

Yerleşim yeri	Histopatolojik tanısı bazal hücreli karsinoma olan lezyonlar n (%)
Periorbital bölge, kaşlar	7 (9.7)
Burun	17 (23.6)
Dudaklar ve perioral bölge	1 (1.4)
Çene	1 (1.4)
Aurikula ve periauriküler bölge	6 (8.3)
Temporal bölge	1 (1.4)
Alın	6 (8.3)
Yanaklar	6 (8.3)
Boyun	1 (1.4)
Saçlı deri	14 (19.4)
Ekstremiteler	2 (2.8)
Gövde	10 (13.9)
Toplam	72 (100)

Histopatolojik tanısı BHK olan tümörlerin ortaya çıkış süresi 2 ay-30 yıl (ort. 3.4±4.2) arasındaydı. Tümör çapı ise 2 mm-28 mm (ort. 9.8±5.8 mm) arasında değişmekteydi. Altmışbeş tümörde (%90.3) incimsi kenar, 34 tümörde (%47.2) telenjiektazi, 29 tümörde (%40.3) kurut, ülser veya erozyon ve 9 tümörde (%12.5) ise skuam saptandı. Bazal hücreli karsinoma tanısı alan 72 lezyonun 40'ı (%55.6) asemptomatikti. Dokuz tümörde (%12.5) duyarlılık ve 1 tümörde (%1.4) kaşıntı vardı.

4.2. Lezyonların histopatolojik tanıları

Çalışmaya alınan 83 lezyonun histopatolojik tanıları Tablo 4.3 ve BHK'sı olan hastalarda BHK'nın histopatolojik alt tipleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan tüm lezyonların histopatolojik tanıları.

	n	%
Bazal hücreli karsinoma	72	86.7
İntradermal nevüs	2	2.4
Seboreik keratoz	5	6
Aktinik keratoz	1	1.2
Skuamöz hücreli karsinoma	1	1.2
Sebase hiperplazi	1	1.2
İnflamasyon + melanin inkontinansı	1	1.2
Toplam	83	100

Tablo 4.4. Bazal hücreli karsinoması olan hastalarda tümörlerin histopatolojik alt tipleri.

Hasta no	Histopatolojik alt tip	Hasta no	Histopatolojik alt tip
1	Nodüler	23	Yüzeyel Nodülokistik
2	Nodüler	24	Nodüler
3	İnfiltratif Yüzeyel Nodülokistik	25	Pigmente Nodüler
4	Nodüler	26	Nodüler
5	İnfiltratif	27	Keratotik Nodüler
6	Yüzeyel	28	Nodüler
7 (1.lezyon)	İnfiltratif	29	Nodüler
7 (2.lezyon)	Nodüler	30	Nodüler
8 (1.lezyon)	Yüzeyel	31	Pigmente Yüzeyel
8 (2.lezyon)	Yüzeyel	32	Nodülokistik
8 (3.lezyon)	Yüzeyel	33	Nodüler
8 (4.lezyon)	Nodüler Yüzeyel	34	Keratotik Nodüler
8 (5.lezyon)	Yüzeyel	35 (1.lezyon)	Nodüler
8 (6.lezyon)	Pigmente Nodüler-Yüzeyel	35(2.lezyon)	Pigmente Yüzeyel
8 (7.lezyon)	Nodüler Yüzeyel	36 (1.lezyon)	Nodüler Yüzeyel
8 (8.lezyon)	Pigmente Yüzeyel	36 (2.lezyon)	Nodüler
9	Nodüler	37	Pigmente Nodüler
10	Nodüler Yüzeyel	38	Pigment Nodüler Yüzeyel
11	Nodüler	39 (1.lezyon)	Nodüler Yüzeyel
12	Nodüler	39 (2.lezyon)	Nodüler Yüzeyel
13	Nodüler Yüzeyel	39 (3.lezyon)	Keratotik Nodüler
14	Yüzeyel	39 (4.lezyon)	Nodüler Yüzeyel
15	Keratotik Nodüler	39 (5.lezyon)	Nodüler Yüzeyel
16	Nodüler	40	Nodüler
17 (1.lezyon)	Nodüler Yüzeyel	41	Yüzeyel
17 (2.lezyon)	Nodüler	42	Yüzeyel
18	Nodüler	43	Yüzeyel
19	İnfiltratif-Nodüler	44	Nodüler
20 (1.lezyon)	Nodüler	45	Nodüler
20 (2.lezyon)	Nodüler	46	Nodüler
20 (3.lezyon)	Nodüler	47	Nodüler Yüzeyel
20 (4.lezyon)	Nodüler	48	Nodüler
20 (5.lezyon)	Nodüler	49	Yüzeyel
20 (6.lezyon)	Yüzeyel	50	Nodüler
21	Nodüler	51 (1.lezyon)	Nodüler
22	Nodüler	51 (2.lezyon)	Nodüler

Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.5'te ve karışık tip BHK'ların dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik alt tiplerinin dağılımı.

	n	%
Nodüler tip	33	45.8
Karışık tip	26	36.1
Yüzeyel tip	11	15.3
İnfiltratif tip	2	2.8
Toplam	72	100

Tablo 4.6. Karışık bazal hücreli karsinomaların dağılımı.

	n	%*
Nodüler, yüzeyel	11	15.3
Pigmente, yüzeyel	3	4.2
Keratotik, nodüler	4	5.6
İnfiltratif, nodüler	1	1.4
Pigmente, nodüler	2	2.8
Nodüler, kistik	1	1.4
Pigmente, nodüler, yüzeyel	2	2.8
Yüzeyel nodüler, kistik	1	1.4
İnfiltratif, yüzeyel, nodüler, kistik	1	1.4
Toplam	26	36.3

*Toplam bazal hücreli karsinoma sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Nodüler patern tek başına 33 (%45.8) tümörde görülürken karışık tiple beraber toplam 56 (%77.8) lezyonda, yüzeyel tip tek başına 11 (%15.3) tümörde izlenirken karışık tiple beraber toplam 29 (%40.3) lezyonda ve infiltratif tip tek başına 2 (%2.8) tümörde görülürken karışık tiple beraber toplam 4 (%5.6) tümörde saptanmıştır. Karışık tip BHK içinde; kistik özellik 3 (%4.2) tümörde, pigmente özellik 7 (%9.7) tümörde ve keratotik özellik 4 (%5.6) tümörde izlendi.

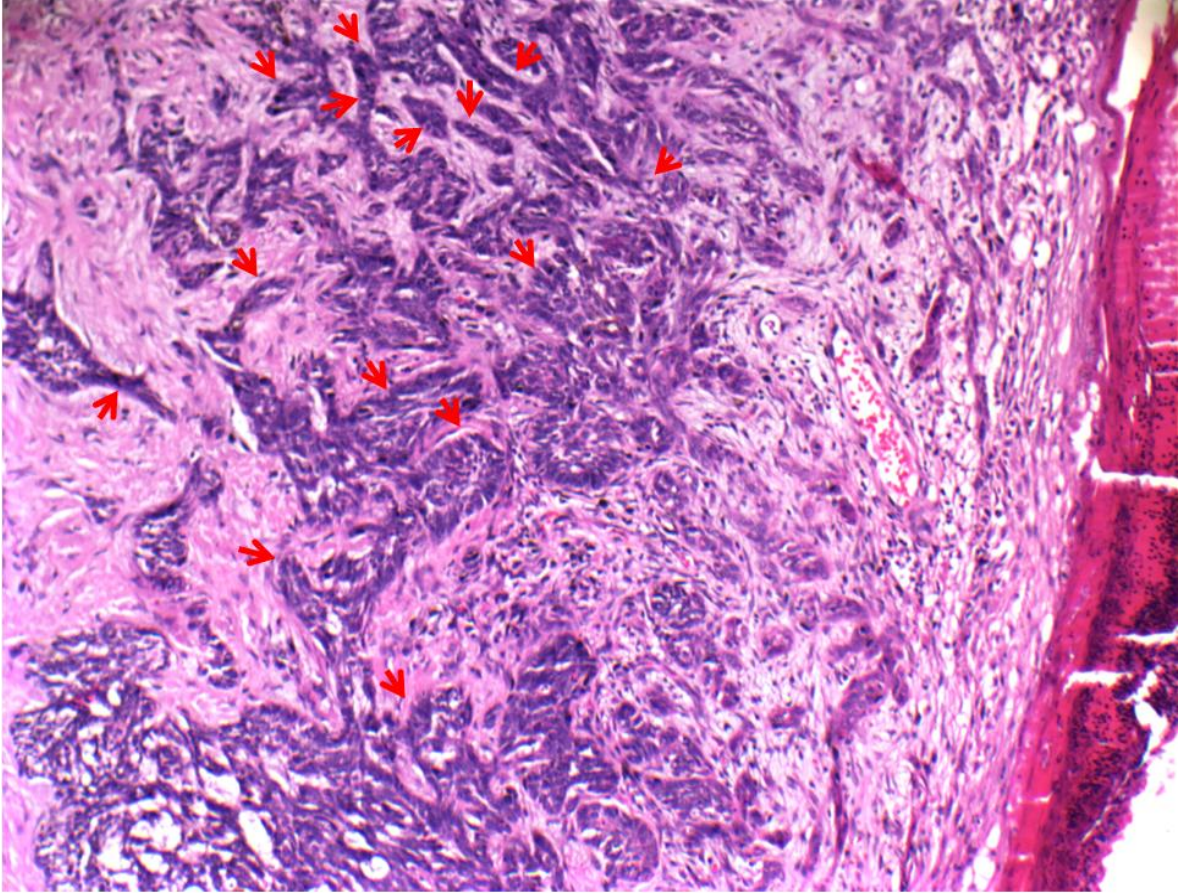
Agresif ve nonagresif BHK'ların dağılımı Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Agresif ve nonagresif bazal hücreli karsinomaların dağılımı.

AGRESİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMALAR	n	%*
İnfiltratif	2	2.8
İnfiltratif, nodüler	1	1.4
İnfiltratif, yüzeysel, nodüler, kistik	1	1.4
Toplam	4	5.6
NONAGRESİF BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMALAR	n	%
Nodüler	33	45.8
Yüzeysel	11	15.3
Nodüler, yüzeysel	11	15.3
Pigmente, yüzeysel	3	4.2
Keratotik, nodüler	4	5.6
Pigmente, nodüler	2	2.8
Nodüler, kistik	1	1.4
Pigmente, nodüler, yüzeysel	2	2.8
Yüzeysel, nodüler, kistik	1	1.4
Toplam	68	94.4

* Toplam bazal hücreli karsinoma sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Histopatolojik tanısı BHK olan 72 tümörün 4'ü (%5.6) agresif tip BHK olarak değerlendirildi. Bu tümörlerin tümünde infiltratif alt tip izlendi (Şekil 4.1). Tümörlerin hiçbirinde BSK, sklerozan veya mikronodüler tip BHK saptanmadı.



Şekil 4.1. İnfiltratif bazal hücreli karsinoma. Dermiste kollajen lifler arasında ince kordonlar halinde bazaloid hücre adaları (oklar) (H&E x100) (3 no.lu hasta).

4.3. Düşük ve yüksek riskli bazal hücreli karsinomaların dağılımı

Histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 tümörün 50'si (%69.4) NCCN kriterlerine göre yüksek riskli BHK olarak sınıflandı. Yüksek riskli BHK'ların 37'si (%74) yüzde yerleşmişti. Yüzdeki 45 BHK'nın 8'i (%18) alın ve yanakta yerleşen düşük riskli tümördü. Yüksek riskli 50 BHK'nın 4'ünde (%8) agresif histopatolojik alt tip izlendi. Hastaların hiçbirinde immünsüpresyon ve tümörlü bölgeye RT uygulanması öyküsü yoktu. Histopatolojik olarak tümörlerin hiçbirinde perinöral, lenfatik veya vasküler tutulum saptanmadı.

4.4. Tzanck yayma sonuçları

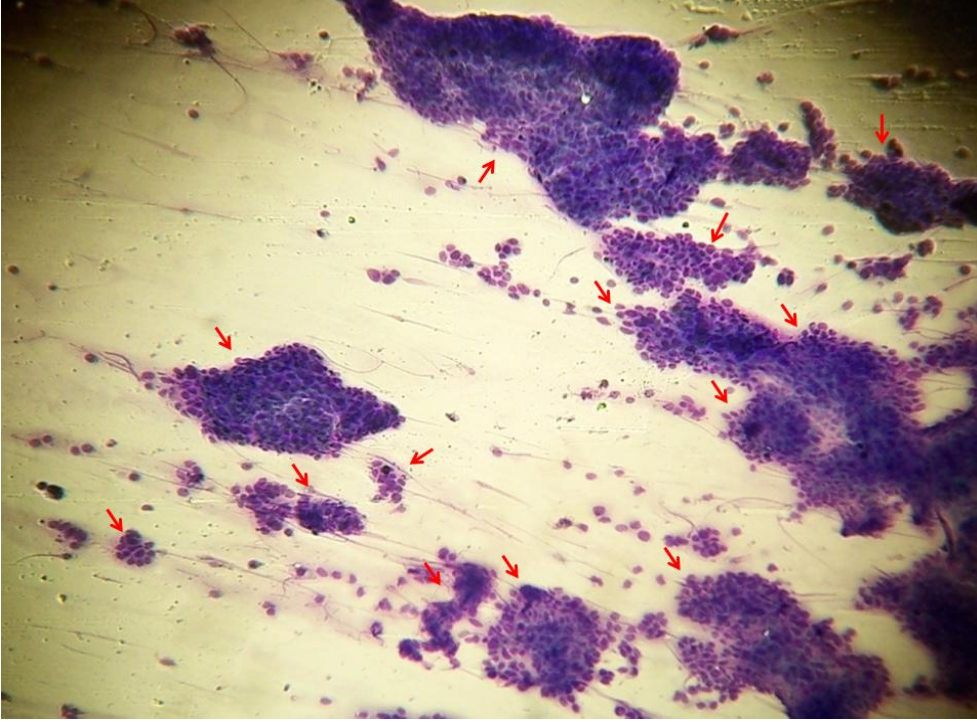
4.4.1. Bazal hücreli karsinomalarda Tzanck yayma tanıları

Dermatolog A Tzanck yayma ile çalışmaya alınan 83 lezyonun 73'üne BHK tanısı koydu. Dermatolog A histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 lezyonun tümüne Tzanck yayma ile doğru tanı koyarken, histopatolojik olarak sadece inflamasyon ve melanin inkontinansı izlenen 1 lezyona yanlış olarak BHK tanısı koydu. Dermatolog A uyguladığında; Tzanck yaymanın BHK'ya tanı koyma duyarlılığı %100 (%95 CI, 67.9-100), özgüllüğü %98.6 (%95 CI, 91.6-99.9), pozitif prediktif değeri 1 (%95 CI, 0.9-1) ve negatif prediktif değeri 0.9 (%95 CI, 0.6-0.9) idi. Dermatolog A'nın koyduğu sitolojik BHK tanıları ile histopatolojik BHK tanıları arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=0.946$, $p=0.001$).

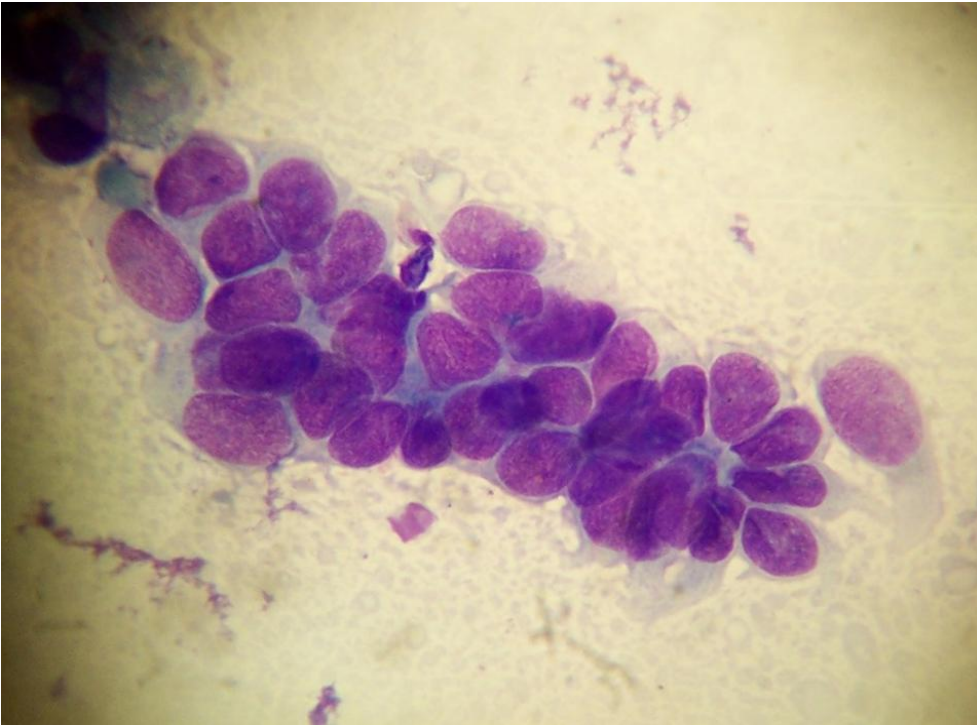
Dermatolog B histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 lezyonun tümüne doğru tanı koydu ve hiçbir lezyona yanlış olarak BHK tanısı koymadı. Dermatolog B uyguladığında; Tzanck yaymanın BHK'ya tanı koyma duyarlılığı %100 (%95 CI, 93.7-100) ve özgüllüğü %100 (%95 CI, 67.9-100) iken pozitif prediktif değeri 1 (%95 CI, 0.9-1) ve negatif prediktif değeri 1 (%95 CI, 0.7-1) olarak saptandı. Dermatolog B'nin koyduğu sitolojik BHK tanıları ile histopatolojik BHK tanıları arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=1$, $p=0.001$).

Klinik olarak BHK düşünülen lezyonlara Tzanck yayma ile BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=1$, $p=0.001$).

Bazal hücreli karsinomanın sitolojik tanısında kullanılan bazaloid hücre adalarının Tzanck yaymadaki görünümü Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Tzanck yaymada bazal hücreli karsinomada izlenen bazaloid hücre adaları (oklar) (MGG x100) (4 no.lu hasta).



Şekil 4.3. Tzanck yaymada bazaloid hücrelerin biraraya gelmesiyle oluşan bir bazaloid hücre adasının yakından görünümü (MGG x1000) (4 no.lu hasta).

4.4.2. Bazal hücreli karsinomaların alt tiplerinin Tzanck yayma tanıları

Yetmiş iki BHK'nın 56'sında (%77.8) histopatolojik olarak nodüler alt tip saptandı (Şekil 4.4). Dermatolog A'nın nodüler BHK sitolojik tanıları ile nodüler BHK histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı ($\kappa=-0.052$, $p=0.443$). Dermatolog A histopatolojik alt tipi nodüler BHK olan tümörlerin 54'ünü (%96.4) nodüler BHK olarak sınıfladı; 2 nodüler BHK'yı ise yanlış şekilde BSK ve keratolitik BHK olarak tanımladı. Nodüler tip olarak sınıfladığı BHK'ların 16'sı (%22.9) histopatolojik olarak nodüler tip BHK olarak sınıflanmadı.

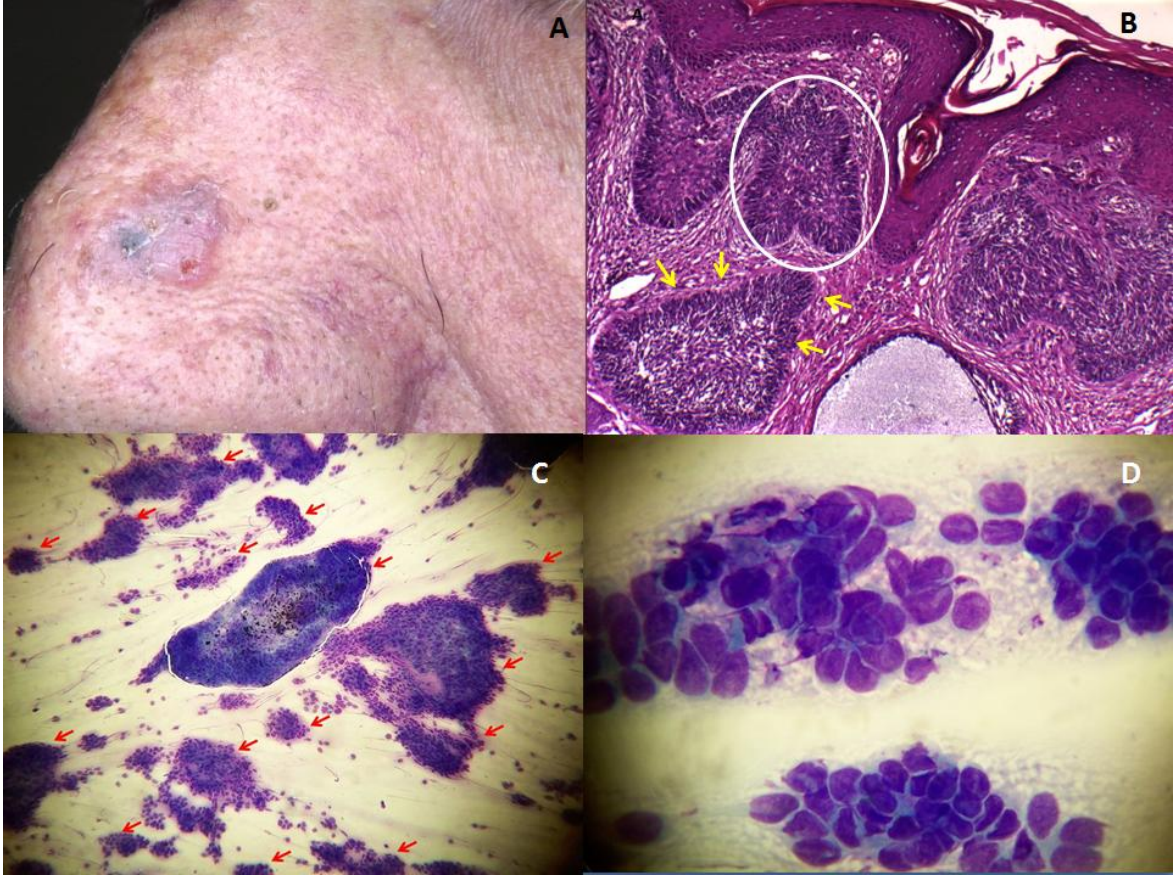
Dermatolog B'nin nodüler BHK sitolojik tanıları ile nodüler BHK histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı ($\kappa=-0.075$, $p=0.344$). Dermatolog B histopatolojik alt tipi nodüler BHK olan tümörlerin 53'ünü (%94.6) nodüler BHK olarak sınıfladı; 3 nodüler BHK'yı ise yanlış şekilde BSK olarak tanımladı. Nodüler tip olarak sınıfladığı BHK'ların 16'sı (%23.2) histopatolojik olarak nodüler tip BHK olarak sınıflanmadı.

Bazal hücreli karsinomalara Tzanck yayma ile nodüler tip BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında uyum saptanmadı ($\kappa= -0.03$, $p=0.765$).

Yetmiş iki BHK'nın 56'sında (%77.8) izlenen nodüler tip BHK'nın 51'ine (%91.1) her iki dermatolog da doğru tanı koydu; histopatolojisi nodüler tip BHK ile uyumlu tümörlere Tzanck yayma ile tanı koymada iki dermatolog arasında uyum saptanmadı ($\kappa= -0.045$, $p=0.732$) (Tablo 4.8).

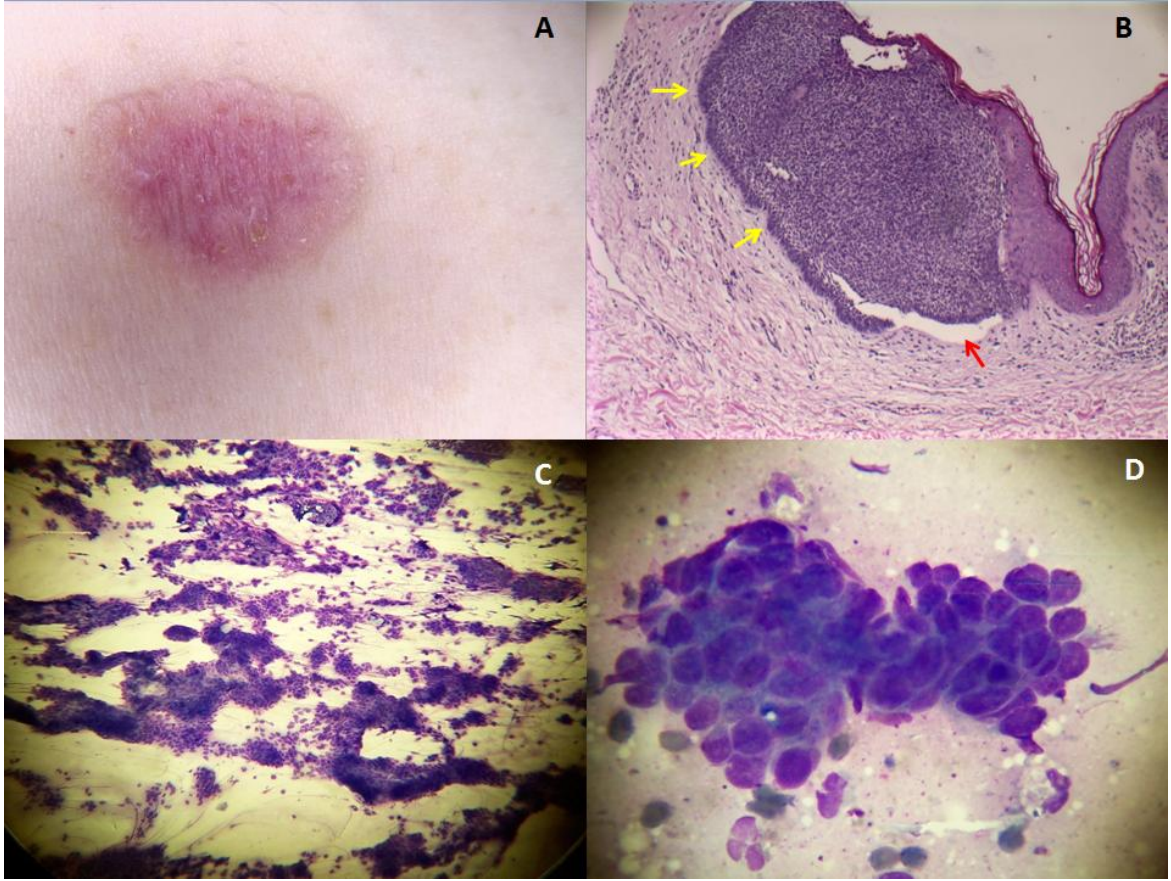
Tablo 4.8. Histopatolojik tanısı nodüler tip bazal hücreli karsinoma olan tümörlerde (n=56) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.

		Dermatolog B	
		Nodüler tip n (%)	Nodüler tip değil n (%)
Dermatolog A	Nodüler tip	51 (91.1)	3 (5.4)
	Nodüler tip değil	2 (3.6)	-



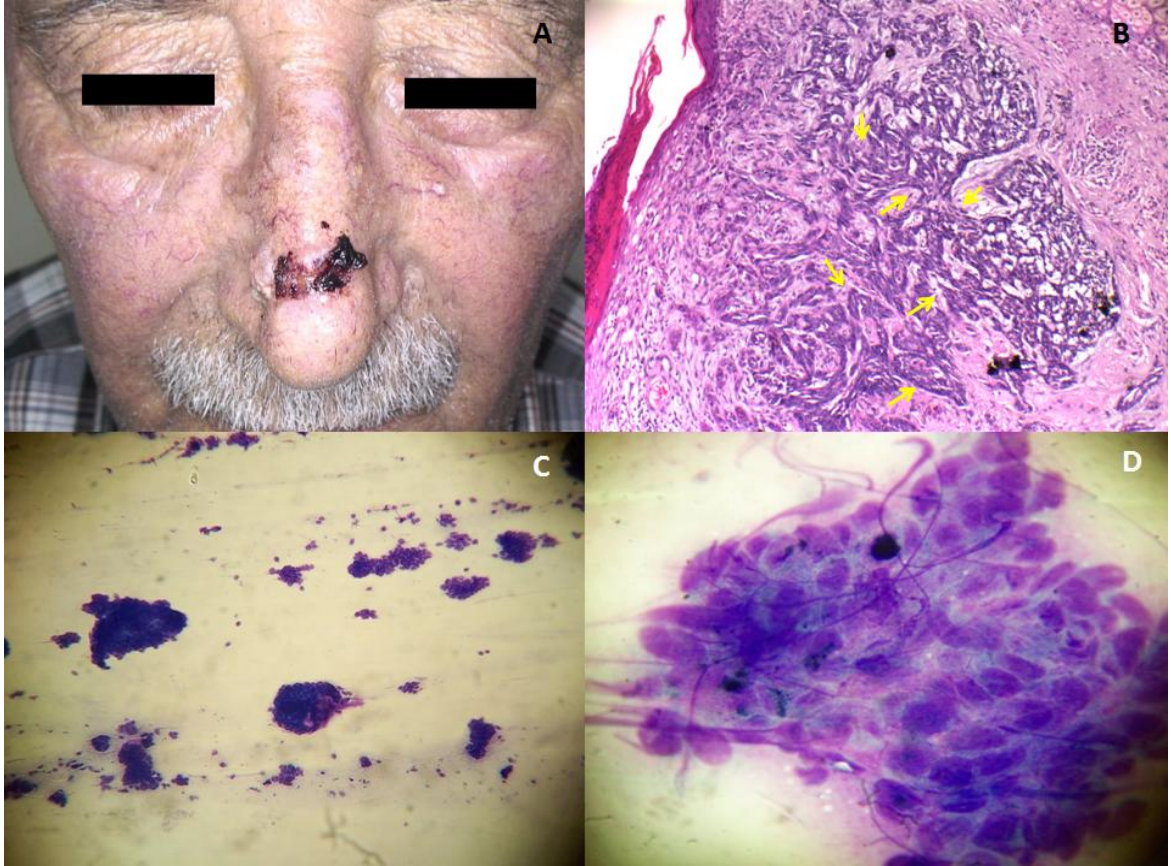
Şekil 4.4. Nodüler tip bazal hücreli karsinoma. **A**, Burunda nodüler tip bazal hücreli karsinoma; **B**, Histopatolojik incelemede dermiste periferel palizatlanma (oklar) gösteren bazaloid hücre adaları (yuvarlak) (H&E x100); **C**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (oklar) (MGG x100); **D**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (2 no.lu hasta).

Yetmiş iki BHK'nın 29'unda (%40.3) izlenen yüzeysel tip BHK'nın hiçbirine iki dermatolog da doğru tanı koyamadı (Şekil 4.5). Dermatolog A yanlış olarak yüzeysel BHK'ların 15'sine (%51.7) nodüler tip BHK, 13'üne (%44.8) karışık tip BHK ve 1'ine (%3.4) BSK tanısı koydu. Dermatolog B yanlış olarak yüzeysel BHK'ların 22'sine (%75.9) karışık tip BHK, 6'sına (%20.7) nodüler BHK ve 1'ine (%3.4) BSK tanısı koydu.



Şekil 4.5. Yüzeysel bazal hücreli karsinoma. **A,** Çevresinde incimsi kenar izlenen eritemli plak; **B,** Histopatolojik incelemede dermoepidermal bileşkede periferik palizatlanma (sarı oklar) gösteren bazaloid hücre adası ve stromal retraksiyon sonucu oluşan peritümoral lakün (kırmızı ok) (H&E x100); **C,** Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (MGG x100). **D,** Bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (14 no.lu hasta).

Yetmiş iki BHK'nın 4'ünde (%5.6) izlenen infiltratif tip BHK'nın hiçbirine iki dermatolog da doğru tanı koyamadı (Şekil 4.6). Dermatolog A yanlış olarak infiltratif tip BHK'ların 2'sine nodüler tip BHK, 1'ine karışık tip BHK ve 1'ine de BSK tanısı koydu. Dermatolog B ise yanlış olarak infiltratif tip BHK'ların 3'ünü nodüler tip BHK ve 1'ini de karışık tip BHK olarak değerlendirdi.



Şekil 4.6. İnfiltratif tip bazal hücreli karsinoma. **A**, Burun dorsumunda hemorajik kurutlu ülsere plak; **B**, Histopatolojik incelemede dermiste kollajen lifler arasında ince kordonlar halinde bazaloid hücre adaları (H&E x100); **C**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları (MGG x100); **D**, Bazaloid hücre adalarının yakından görünümü (MGG x1000) (3 no.lu hasta).

Histopatolojik olarak 72 BHK'nın 3'ünde (%4.2) kistik alt tip saptandı (Şekil 4.7). Dermatolog A'nın kistik tip BHK sitolojik tanıları ile kistik BHK histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı ($\kappa=0.045$, $p=0.399$). Dermatolog A histopatolojik olarak kistik özellik saptanan 3 tümörün 2'sini kistik BHK olarak sınıfladı; 1 kistik BHK'yı ise yanlış şekilde BSK olarak tanımladı. Kistik olarak sınıfladığı BHK'ların 29'u (%93.5) histopatolojik olarak kistik özellik gösteren BHK olarak değerlendirilmedi.

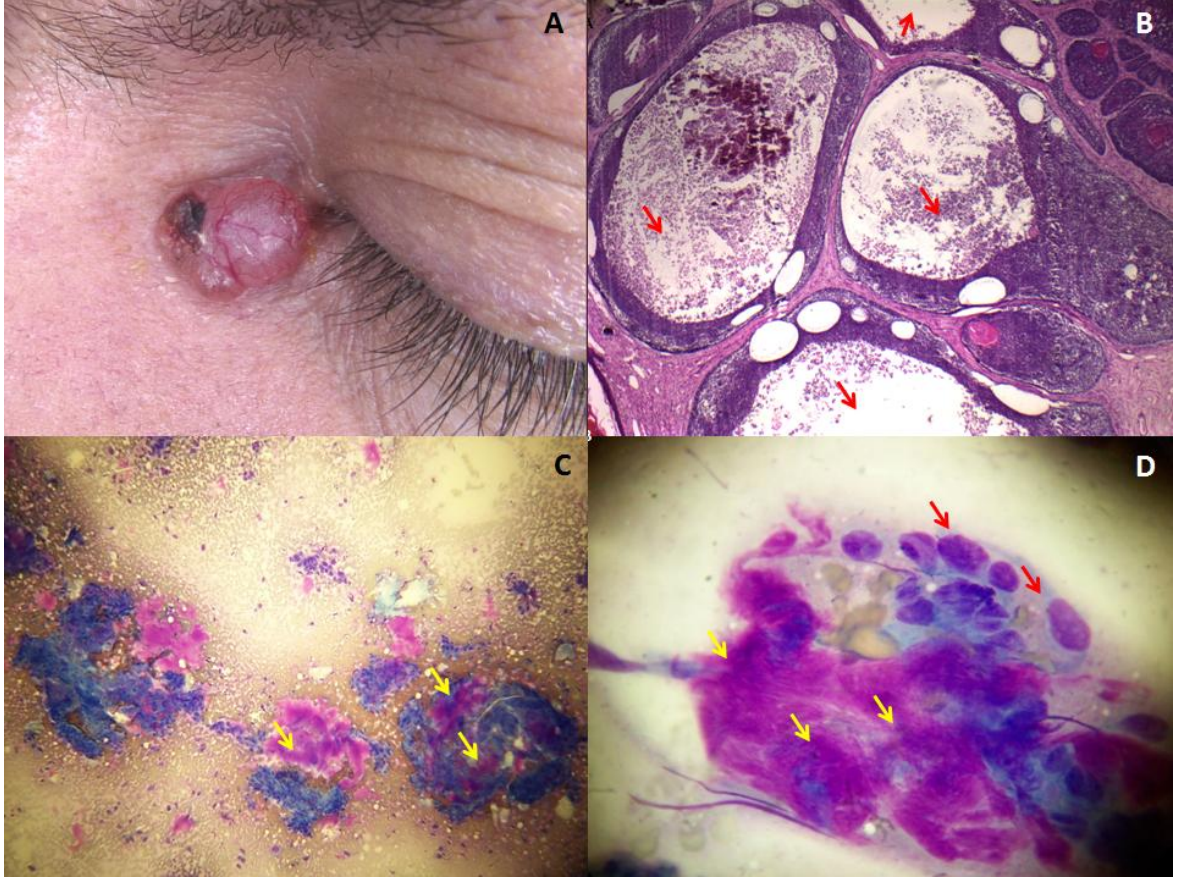
Dermatolog B'nin kistik tip BHK sitolojik tanıları ile kistik BHK histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı ($\kappa=0.040$, $p=0.225$). Dermatolog B histopatolojik olarak kistik özellik izlenen 3 BHK'nın tümünü de kistik BHK olarak sınıfladı. Ancak kistik tip olarak değerlendirdiği BHK'ların 46'sında (%93.9) histopatolojik olarak kistik özellik izlenmedi.

Bazal hücreli karsinomalara Tzanck yayma ile kistik tip BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında orta derecede uyum saptandı ($\kappa= 0.471$, $p=0.001$).

Histopatolojik olarak kistik tip saptanan 3 BHK'nın 2'sine (%66.7) her iki dermatolog da doğru tanı koydu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Histopatolojik olarak kistik özellik saptanan bazal hücreli karsinomalarda (n=3) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.

		Dermatolog B	
		Kistik tip n (%)	Kistik tip değil n (%)
Dermatolog A	Kistik tip	2 (66.7)	-
	Kistik tip değil	1 (33.3)	-



Şekil 4.7. Kistik tip bazal hücreli karsinoma. **A**, Sol medial kantusta üzerinde telenjektazilerin izlendiği nodüler lezyon; **B**, Histopatolojik incelemede dermiste tümör adaları içinde kistik boşluklar (oklar) (H&E x100); **C**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları içinde kistik boşluklar (oklar) ve bu boşluklarda pembe renkli müsinöz madde birikimi (MGG x100); **D**, Tzanck yaymada pembe renkli müsinöz materyal (sarı oklar) ve çevresinde bazaloid hücreler (kırmızı oklar) (MGG x1000) (32 no.lu hasta).

Histopatolojik olarak 72 BHK'nın 7'sinde (%9.7) pigmente alt tip saptandı (Şekil 4.8). Dermatolog A'nın pigmente tip BHK sitolojik tanıları ile pigmente tip BHK histopatolojik tanıları arasında az derecede uyum saptandı ($\kappa=0.354$, $p=0.001$). Dermatolog A histopatolojik olarak pigmentasyon saptanan BHK'ların tümünü pigmente tip BHK olarak sınıfladı. Pigmente tip olarak sınıfladığı BHK'ların 17'si (%70.8) histopatolojik olarak pigmente tip olarak sınıflanmadı.

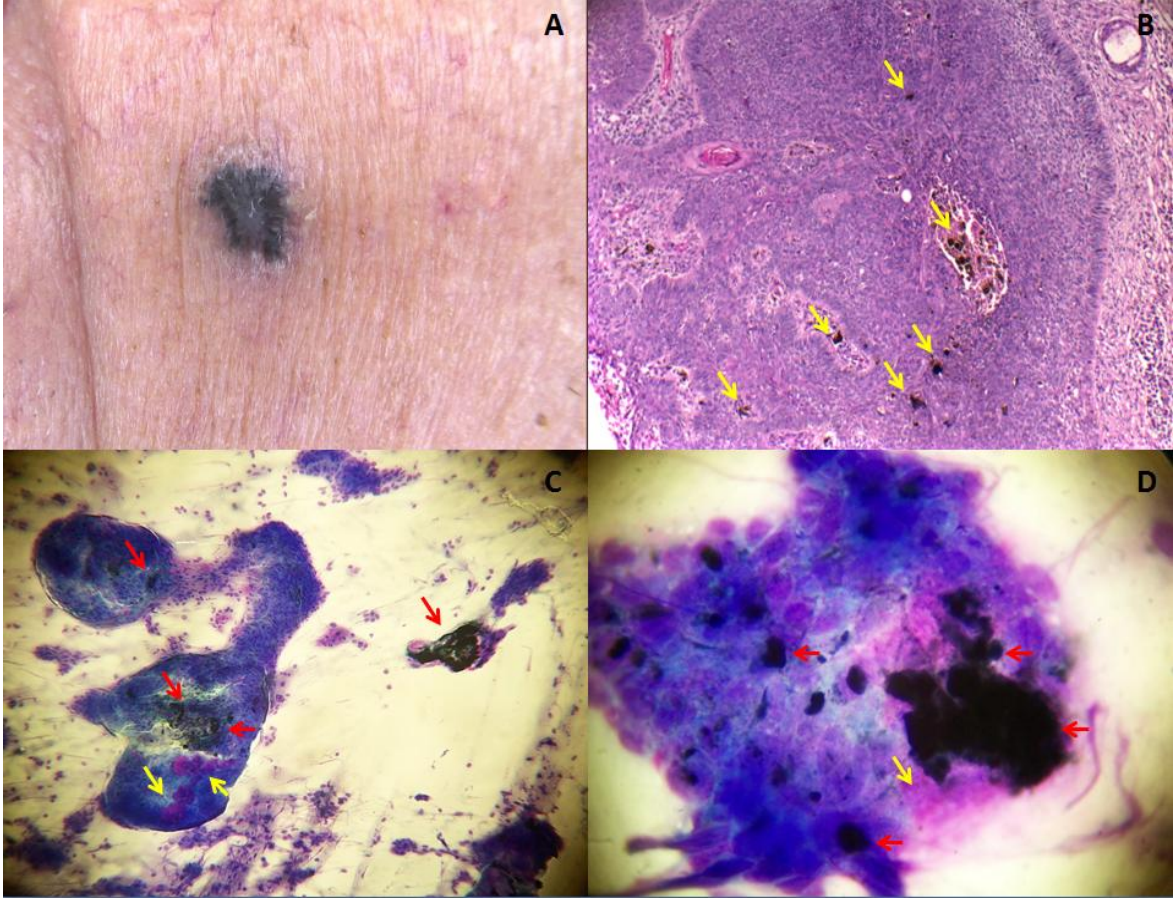
Dermatolog B'nin pigmente tip BHK sitolojik tanıları ile pigmente tip BHK histopatolojik tanıları arasında az derecede uyum saptandı ($\kappa=0.215$, $p=0.001$). Dermatolog B histopatolojik olarak pigmente tip olarak değerlendirilen BHK'ların tümünü pigmente tip BHK olarak sınıfladı. Pigmente tip olarak sınıfladığı BHK'ların 27'si (%79.4) histopatolojik olarak pigmente tip BHK olarak değerlendirilmedi.

Bazal hücreli karsinomalara Tzanck yayma ile pigmente tip BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında orta derecede uyum saptandı ($\kappa= 0.604$, $p=0.001$).

Her iki dermatolog da histopatolojik olarak pigmente tip BHK olarak değerlendirilen 7 tümörün hepsine doğru tanı koydu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Histopatolojik olarak pigmente tip saptanan bazal hücreli karsinomalarda (n=7) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.

		Dermatolog B	
		Pigmente tip n (%)	Pigmente tip değil n (%)
Dermatolog A	Pigmente tip	7 (100)	-
	Pigmente tip değil	-	-



Şekil 4.8. Pigmente tip bazal hücreli karsinoma. **A**, Sol yanakta siyah renkli nodüler lezyon; **B**, Histopatolojik incelemede dermiste tümör adaları içinde melanin pigmenti (oklar) (H&E x100); **C**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adaları, bazaloid hücre adalarının içinde melanin granülleri (kırmızı oklar) ve müsin (sarı oklar) (MGG x100); **D**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adası içinde müsin (sarı oklar) ve melanin pigmenti (kırmızı oklar) (MGG x1000) (25 no.lu hasta).

Dört BHK'da (%5.6) histopatolojik olarak keratotik alt tip saptandı (Şekil 4.9). Dermatolog A'nın keratotik tip BHK sitolojik tanıları ile keratotik tip BHK histopatolojik tanıları arasında orta derecede uyum saptandı ($\kappa=0.550$, $p=0.001$). Dermatolog A histopatolojik olarak keratotik tip izlenen tümörlerin 2'sini keratotik BHK olarak sınıfladı; 2 keratotik tip BHK'yı ise yanlış şekilde nodüler ve karışık tip BHK olarak tanımladı. Keratotik tip olarak sınıfladığı BHK'ların 1 tanesi histopatolojik olarak keratotik tip BHK olarak sınıflanmadı.

Dermatolog B'nin keratotik tip BHK sitolojik tanıları ile keratotik tip BHK histopatolojik tanıları arasında uyum saptanmadı ($\kappa=0.164$, $p=0.087$). Dermatolog B histopatolojik olarak keratotik tip izlenen BHK'ların 2'sini keratotik tip BHK olarak sınıfladı; 2 keratotik tip BHK'yı ise yanlış şekilde nodüler ve karışık tip BHK olarak tanımladı. Keratotik tip olarak sınıfladığı BHK'ların 11'i (%84.6) histopatolojik olarak keratotik tip BHK olarak sınıflanmadı.

Bazal hücreli karsinomalara Tzanck yayma ile keratotik tip BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında uyum saptanmadı ($\kappa= 0.196$, $p=0.025$).

Dört keratotik tip BHK'nın 2'sine her iki dermatolog da doğru tanı koydu. Keratotik tip BHK'lara Tzanck yayma ile tanı koymada iki dermatolog arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa= 1$, $p=0.046$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Histopatolojik olarak keratotik tip olarak değerlendirilen bazal hücreli karsinomalarda (n=4) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.

		Dermatolog B	
		Keratotik tip n (%)	Keratotik tip değil n (%)
Dermatolog A	Keratotik tip	2 (50)	-
	Keratotik tip değil	-	2 (50)



Şekil 4.9. Keratotik tip bazal hücreli karsinoma. **A**, Çenede üzerinde telenjiyektazi izlenen deri rengi nodül; **B**, Histopatolojik incelemede tümör adalarının içinde küçük keratinize kistler (oklar) (H&E x100); **C**, Tzanck yaymada zeminde yaygın pembe renkli keratin yapısı (yuvarlak içinde) (MGG x100); **D**, Tzanck yaymada bazaloid hücre adası (MGG x1000) (34 no.lu hasta).

Histopatolojik olarak 26 BHK'da (%36.1) karışık alt tip saptandı (Şekil 4.9). Dermatolog A'nın karışık tip BHK sitolojik tanıları ile karışık tip BHK histopatolojik tanıları arasında az derecede uyum saptandı ($\kappa=0.289$, $p=0.014$). Dermatolog A histopatolojik tanısı karışık tip olan BHK'ların 13'ünü (%50) karışık BHK olarak sınıfladı; 13 karışık tip BHK'nın yalnız şekilde 12'sini (%92.3) nodüler tip BHK ve 1'ini (%7.7) BSK olarak tanımladı. Karışık tip olarak sınıfladığı BHK'ların 11'i (%45.8) histopatolojik olarak karışık tip BHK olarak sınıflanmadı.

Dermatolog B'nin karışık tip BHK sitolojik tanıları ile karışık tip BHK histopatolojik tanıları arasında az derecede uyum saptandı ($\kappa=0.296$, $p=0.007$). Dermatolog B histopatolojik olarak karışık tip BHK tanısı alan tümörlerin 19'unu (%73.1) karışık tip BHK olarak sınıfladı, 7 karışık tip BHK'nın yalnız şekilde 6'sını nodüler tip ve 1'ini BSK

olarak tanımladı. Karışık tip olarak sınıfladığı BHK'ların 20'si (%51.3) histopatolojik olarak karışık tip BHK alt tip olarak sınıflanmadı.

Bazal hücreli karsinomalara Tzanck yayma ile karışık tip BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında orta derecede uyum saptandı ($\kappa=0.486$, $p=0.001$).

Yirmi altı karışık tip BHK'nın 12'sine (%46.2) her iki dermatolog da doğru tanı koydu. Karışık tip BHK'lara Tzanck yayma ile tanı koymada iki dermatolog arasında az derecede uyum izlendi ($\kappa= 0.385$, $p=0.027$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Histopatolojik tanısı karışık tip bazal hücreli karsinoma olan tümörlerde (n=26) Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma tanıları.

		Dermatolog B	
		Karışık tip n (%)	Karışık tip değil n (%)
Dermatolog A	Karışık tip	12 (46.2)	1 (3.8)
	Karışık tip değil	7 (26.9)	6 (23.1)

Tümörlerin hiçbirinde sklerozan alt tip saptanmadı. Dermatologların ikisi de Tzanck yayma ile hiçbir tümöre sklerozan tip BHK tanısı koymadı. Histopatolojik tanısı BSK olan tümör bulunmazken, Dermatolog A 1 tümöre, Dermatolog B ise 3 tümöre yanlış olarak BSK tanısı koydu.

İki dermatoloğun Tzanck yayma ile BHK'ların alt tiplerine tanı koymaları arasında %68.3 (%95 CI 49.3-80.2) oranında uyum saptandı ($p=0.001$). Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koydukları BHK ve BHK alt tiplerinin dağılımı, bu tanıların histopatolojik tanıları ile uyumu ve iki dermatoloğun sitolojik tanıları arasındaki uyum Tablo 4.13'de özetlenmiştir.

Tablo 4.13. Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koydukları bazal hücreli karsinoma ve alt tiplerinin dağılımı, bu tanıların histopatolojik tanımlar ile uyumu ve iki dermatoloğun sitolojik tanımları arasındaki uyum.

Tanı n (%)	Dermatolog A'nın Tzanck yayma ile doğru tanı koyduğu BHK ve BHK alt tipleri n (%) **	Dermatolog A'nın tanıları ile histopatolojik tanımlar arasındaki uyum	Dermatolog B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koyduğu BHK ve BHK alt tipleri n (%)**	Dermatolog B'nin tanıları ile histopatolojik tanımlar arasındaki uyum	Dermatolog A ile B'nin tanımları arasındaki uyum (tüm alt tipler)	Dermatolog A ile B'nin tanımları arasındaki uyum (histopatolojik kesin tanıya göre)
BHK 72 (100)	72 (100)	$\kappa=0.946$ $p=0.001^*$	72 (100)	$\kappa=1$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.946$ $p=0.001^*$	****
Nodüler BHK 56 (77.8)	54 (96.4)	$\kappa=-0.052$ $p=0.443$	53 (%94.6)	$\kappa=-0.075$ $p=0.344$	$\kappa=-0.03$ $p=0.765$	$\kappa=-0.045$ $p=0.732$
Kistik BHK 3 (4.2)	2 (66.7)	$\kappa=0.045$ $p=0.399$	3 (100)	$\kappa=0.040$ $p=0.225$	$\kappa=0.471$ $p=0.001^*$	****
Pigmente BHK 7 (9.7)	7 (100)	$\kappa=0.354$ $p=0.001^*$	7 (100)	$\kappa=0.215$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.604$ $p=0.001^*$	****
Keratotik BHK 4 (5.6)	2 (100)	$\kappa=0.550$ $p=0.001^*$	2 (100)	$\kappa=0.164$ $p=0.087$	$\kappa=0.196$ $p=0.025^*$	$\kappa=1$ $p=0.046^*$
Karışık BHK 26 (36.1)	13 (50)	$\kappa=0.289$ $p=0.014^*$	19 (73.1)	$\kappa=0.296$ $p=0.007^*$	$\kappa=0.486$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.385$ $p=0.027^*$
Yüzeysel BHK 29 (40.3)	-	***	-	***	***	***
İnfiltratif BHK 4 (5.6)	-	***	-	***	***	***

BHK; bazal hücreli karsinoma

*İstatistiksel olarak anlamlı.

** Bazal hücreli karsinoma alt tiplerinin toplam sayısı üzerinden yüzdeler hesaplanmıştır.

***Sitolojik tanı konulamadığı için κ değeri hesaplanamamıştır.

****En az bir dermatolog hepsine doğru tanı koyduğu için κ değeri hesaplanamamıştır.

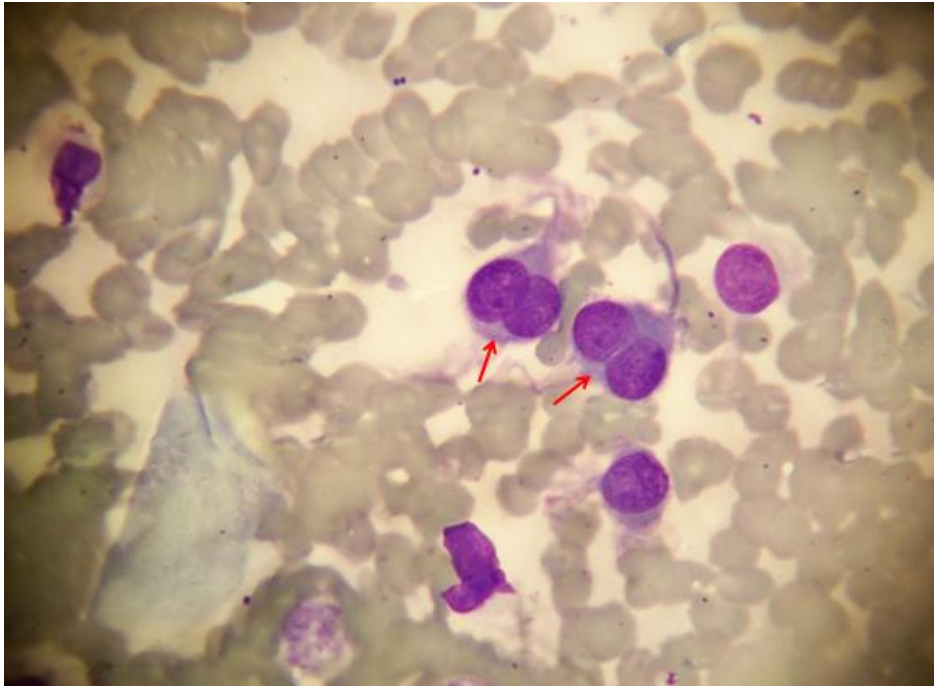
4.4.3. Bazal hücreli karsinomada izlenen sitolojik bulgular

Dermatolog A ve B'nin 72 BHK'da saptadıkları sitolojik özelliklerin sıklıkları Tablo 4.14'de özetlenmiştir.

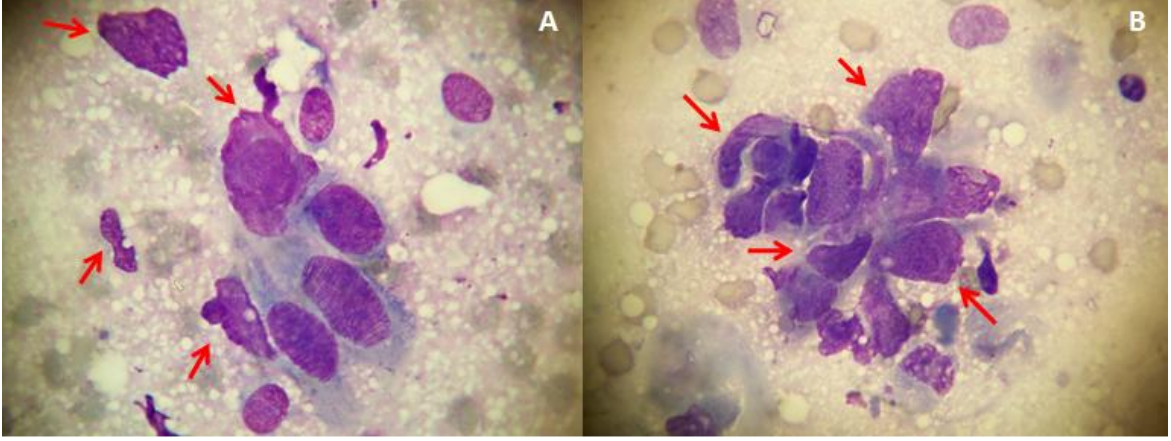
Tablo 4.14. Dermatolog A ve B'nin 72 bazal hücreli karsinomada saptadığı sitolojik özellikler

	Dermatolog A	Dermatolog B
Mitoz*	3 (4.2)	19 (26.4)
Poikilositoz-poikilokaryoz**	36 (50)	61 (84.7)
Nükleer tomurcuklanma***	14 (19.4)	55 (76.4)
Keratin	6 (8.3)	18 (25)
Hiperkeratoz	7 (9.7)	28 (38.9)
Genel pigment varlığı	36 (50)	47 (65.3)
Bazal hücre içerisinde pigment	36 (50)	47 (65.3)
Melanositlerde artış****	15 (20.8)	39 (54.2)
Ekstrasellüler pigment	30 (41.7)	39 (54.2)
Kistik yapı	43 (59.7)	61 (84.7)
Müsinöz materyal	47 (65.3)	50 (69.4)
Dev hücre*****	0 (0)	4 (5.6)
İğsi nükleuslu hücre*****	1 (1.4)	10 (13.9)
İribaş hücreleri*****	11 (15.3)	47 (65.3)

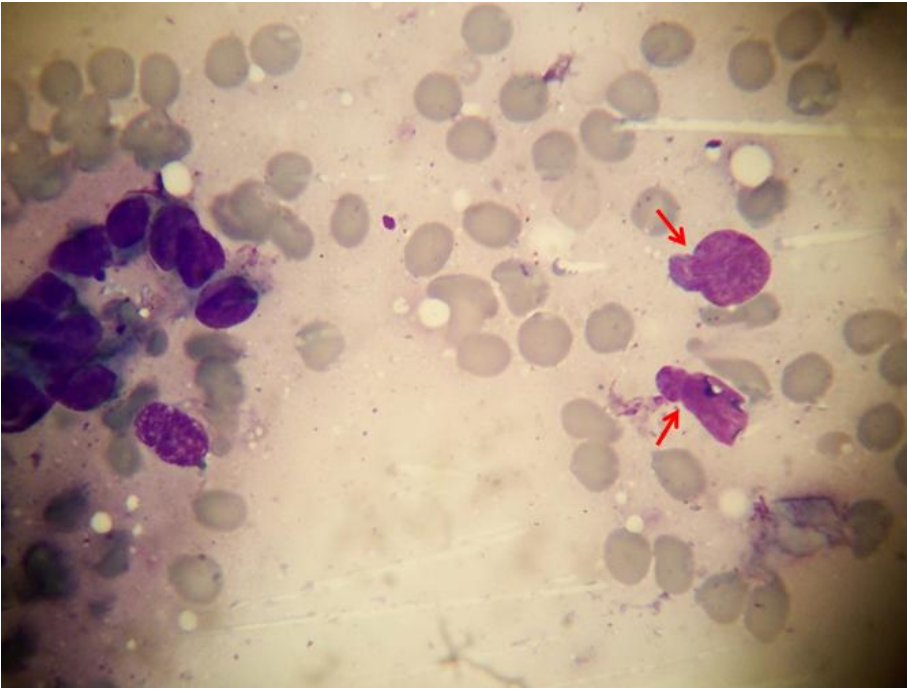
*Şekil 4.10; **Şekil 4.11; ***Şekil 4.12; ****Şekil 4.13; *****Şekil 4.14; *****Şekil 4.15; *****Şekil 4.16.



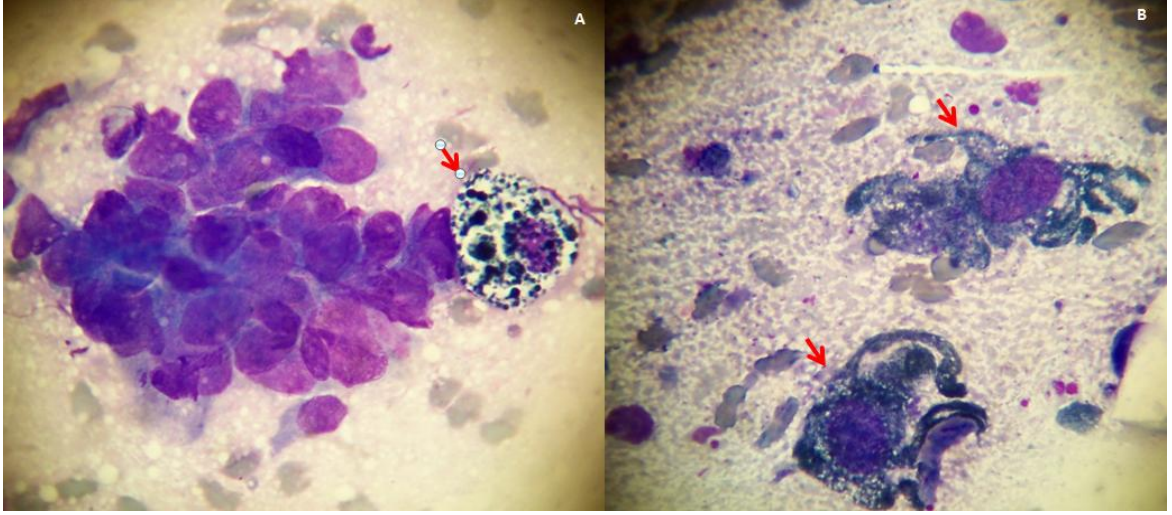
Şekil 4.10. Tzanck yaymada mitoz (oklar) (MGG x1000) (11 no.lu hasta).



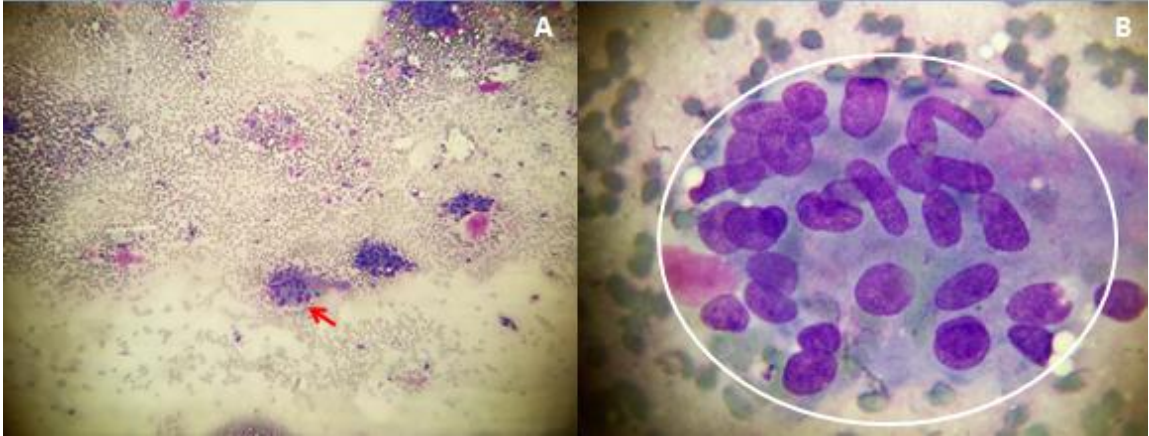
Şekil 4.11. (A) ve (B) Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında poikilositoz ve poikilokaryoz. Bazaloid hücrelerin tümünde sitoplazma ve nukleus boyutlarında farklılık izlenmektedir. Hem poikilositozu hem de poikilokaryozu olan birkaç hücre oklar ile gösterilmiştir. (MGG x1000) (28 no.lu hasta).



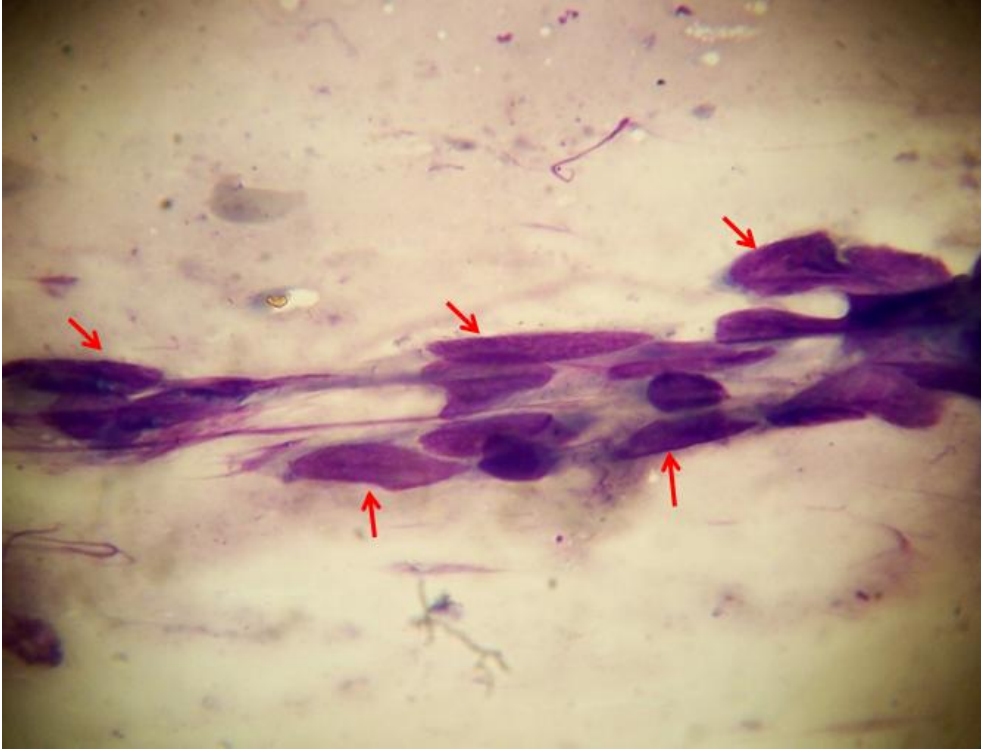
Şekil 4.12. Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında nukleer tomurcuklanma (oklar) (MGG x1000) (13 no.lu hasta).



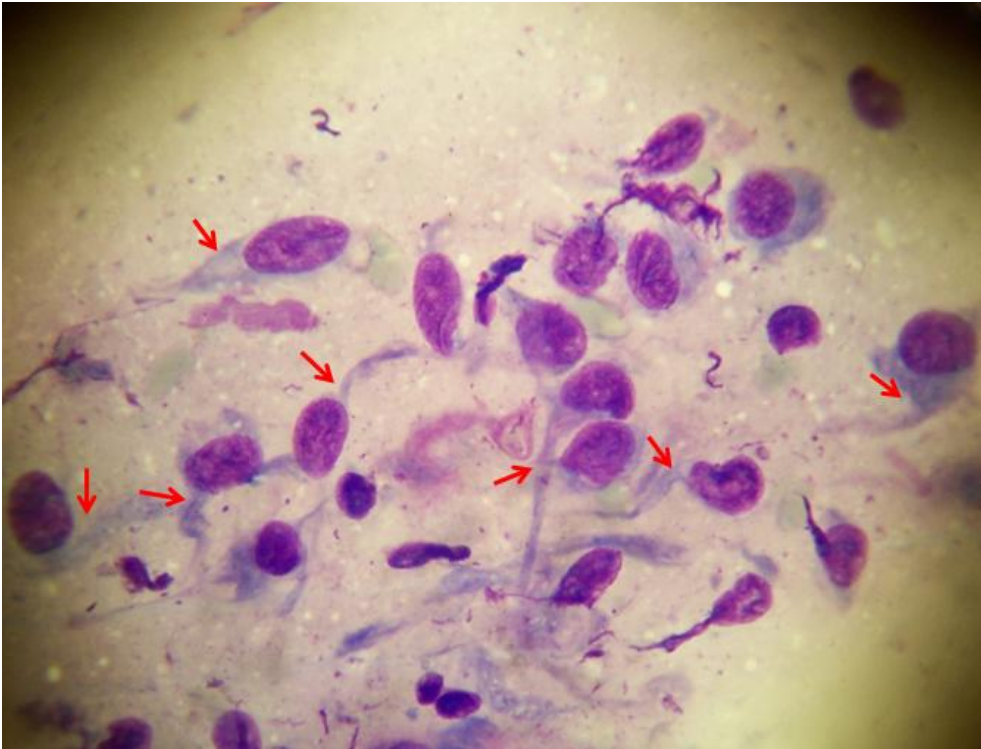
Şekil 4.13. A, Bazaloid hücre adası ve komşuluğunda melanin granülleri içeren bir melanosit (ok) B, Dendritik sitoplazmalı melanositler (oklar) (MGG x1000) (37 no.lu hasta).



Şekil 4.14. A, Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında dev hücre (ok) (MGG x100); B, Aynı dev hücrenin yakından görünümü (yuvarlak içinde) (MGG x1000) (50 nolu hasta).

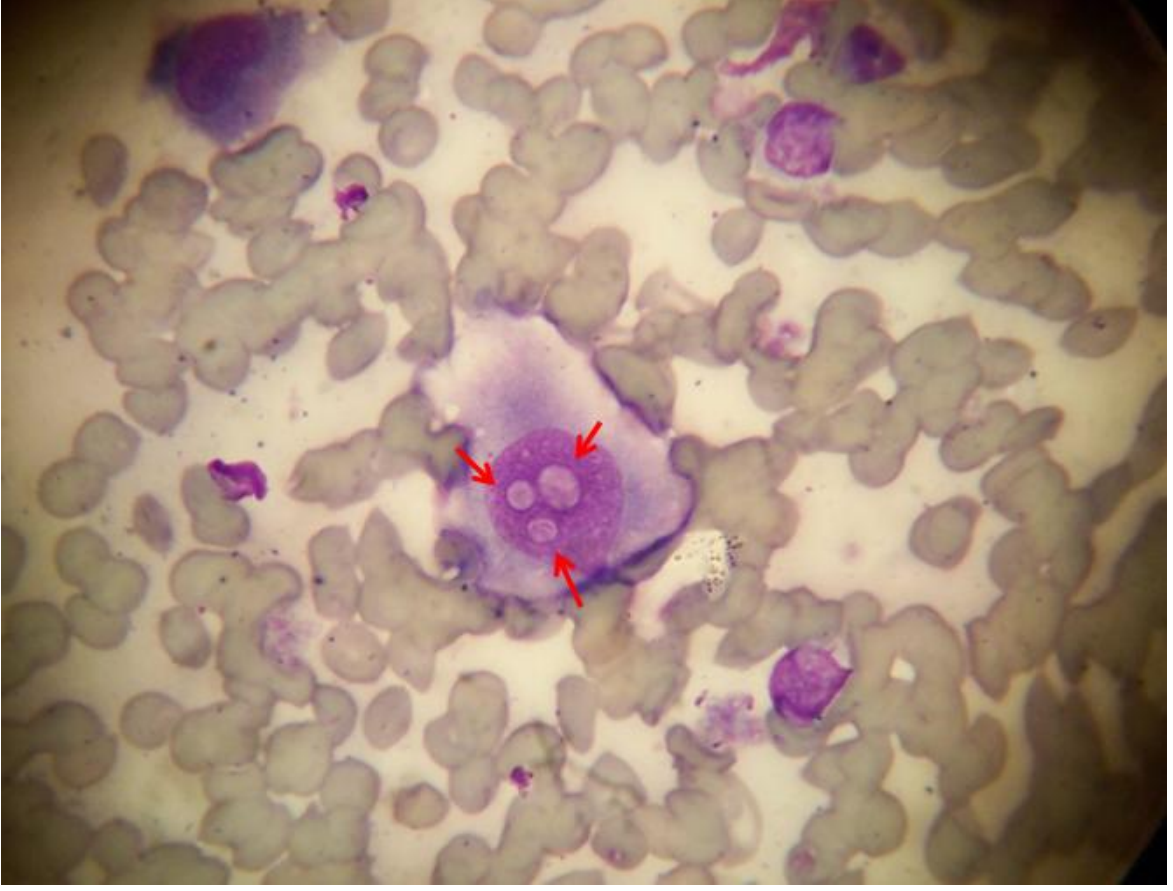


Şekil 4.15 Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında iğsi nukleuslu hücreler (oklar) (MGG x1000) (44 no.lu hasta).



Şekil 4.16 Bazal hücreli karsinomanın Tzanck yaymasında kuyruk şeklinde sitoplazmaları olan iribaş hücreleri (oklar) (MGG x1000) (36 no.lu hasta).

Histopatolojik tanısı pigmente tip BHK olan 1 hastada sadece Dermatolog B tarafından intranükleer inklüzyon cisimciği saptandı (Şekil 4.17).



Şekil 4.17 Tzanck yaymada pigmente tip bazal hücreli karsinomada intranükleer inklüzyon cisimcikleri (oklar) içeren bir melanosit (MGG x1000) (25 no.lu hasta).

5. TARTIŞMA

Dermatolojide özellikle pemfigus, herpes virus enfeksiyonları ve layşmanyazisin tanısında yaygın olarak kullanılan Tzanck yaymanın bu hastalıklarda basit, hızlı, ucuz, noninvazif, tekrarlanabilen ve güvenilir bir tanı yöntemi olması nedeniyle (90-97), Tzanck yaymanın BHK'nın tanısındaki ve bu tümörün alt tiplerinin belirlenmesindeki yerini saptayabilmek için bu çalışma planlandı. Tümörlerin Tzanck yaymalarını değerlendiren sitoloji konusunda deneyimli ve daha az deneyimli iki dermatolog tüm BHK'lara doğru tanı koydu. Sitoloji deneyimi daha az olan dermatolog sadece bir lezyona yanlış olarak BHK tanısı koydu. Dermatologların çalışma kapsamında yer alan agresif tip (4 adet infiltratif tip) BHK'nın hiçbirine doğru sitolojik tanıyı koyamadığı görüldü. Karışık tip ve pigmente tip BHK'lara her iki dermatoloğun da histopatolojik tanı ile az derecede uyumlu olarak doğru tanı koyabildiği izlendi. Keratotik BHK'lara sadece sitoloji deneyimi daha az olan dermatoloğun histopatolojik tanı ile orta derecede uyumlu olarak tanı koyabildiği görüldü. Tzanck yayma ile nodüler, kistik ve yüzeysel tip BHK'lara sitolojik olarak doğru tanı konulmadığı saptandı. Bu çalışmada BHK'nın nonagresif histopatolojik alt tipleri arasında yer alan pigmente tip (7 adet), keratotik tip (4 adet) ve kistik tip (3 adet) tümörlerin sayıca az olması ve infiltratif alt tip dışındaki diğer agresif histopatolojik alt tiplerin görülmemesi, sitolojinin BHK'nın alt tiplerindeki tanısal değeri konusunda kesin bir yorum yapılabilmesini engellese de agresif infiltratif alt tipin sitolojik olarak tanınmaması bu yöntemin BHK alt tiplerinin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olmadığını düşündürdü.

Tzanck yaymanın BHK tanısındaki değerinin araştırıldığı en geniş çalışma 1992 yılında Ruocco ve ark. tarafından yapılmıştır (99). Bu çalışmada toplam 578 BHK değerlendirilmiş; sitolojinin BHK'nın tanısındaki duyarlılığı %99, özgüllüğü ise %93 olarak bulunmuştur (99). Garcia-Solano ve ark. nın yaptığı çalışmada ise histopatolojik tanısı BHK olan 127 tümör ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirilmiş ve bu hastaların 124'üne (%97.6) sitolojik olarak doğru tanı konulabilmiştir (62). 1984'de Malberger ve ark. nın yaptığı çalışmada da klinik olarak BHK düşünülüp ince iğne aspirasyon yöntemi ile sitolojik örnek alınan 107 tane hastanın %94.3'ü sitoloji ile doğru tanı almıştır (59). Bir başka çalışmada da sitolojinin BHK için tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır; bununla birlikte bu çalışmada hastaların %17'si

yetersiz sitolojik örnek alımına bağlı olarak çalışma dışı bırakılmıştır (61). Oram ve ark. da yaptıkları çalışmada çalışma kapsamındaki 15 BHK'nın tümüne ince iğne aspirasyonu veya baskı (imprint) yöntemi ile aldıkları Tzanck yaymaları değerlendirerek doğru tanı koymuşlardır (100). Yetmiş üç BHK'nın değerlendirildiği bir başka çalışmada bu tümörlerin 71'ine doğru sitolojik tanı konabilmiştir (101). Christensen ve ark. 2007'de yaptıkları çalışmada BHK'nın sitolojik tanısında hem MGG hem de Papanicolaou boyalarının kullanılabileceğini belirlemişler; BHK'ya MGG ile boyanmış sitolojik preparatlarla doğru tanı koyma duyarlılığını %94, özgüllüğünü ise %96 olarak saptamışlardır (102). Bir diğer araştırmada ise sitolojinin BHK tanısındaki duyarlılığı %87.3, özgüllüğü ise %95.3 olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda da literatürdeki tüm bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak Tzanck yaymanın BHK tanısında sitoloji deneyiminden bağımsız olarak çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü.

Sitolojik değerlendirmeyi yapan dermatoloğun bu alandaki deneyiminin Tzanck yaymanın tanısal doğruluk oranını az da olsa etkilediği bildirilmiştir (11). 2012 yılında Eryılmaz ve ark. nın yaptığı çalışmada, sitolojik tanıda çok deneyimli dermatolog 53 BHK'nın hepsine tanı koyarken daha az deneyimli dermatolog 50 BHK'ya tanı koyabilmiştir (11). Çalışmada genel olarak tümöral lezyonlarda iki dermatoloğun tanıları arasında orta derecede uyum saptanırken, BHK'lara tanı koyma uyumları belirtilmemiştir (11). Özden ve ark. nın 2013 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada; klinik olarak malign melanomadan şüphelenilen primer eroziv 86 deri tümörü Pappenheim boyası kullanılarak sitolojik tanıda biri deneyimli diğeri daha az deneyimli iki dermatolog tarafından değerlendirilmiş, deneyimli dermatolog histopatolojik olarak BHK tanısı alan 35 lezyonun 28'ine (%80) tanı koyarken daha az deneyimli olan da 27 tümörü (%77.1) sitolojik olarak tanıyabilmiştir (12). Bu çalışmada sitolojik tanı konusunda sadece 2 haftalık bir eğitim almış olan dermatoloğun BHK'ların tümüne uzun süreli sitoloji deneyimi olan dermatolog gibi tanı koyabildiği izlendi. Bu dermatolog histopatolojik olarak inflamasyon ve melanin inkontinansı saptanan sadece bir lezyona sitolojik incelemede bir arada bulunan keratinositleri bazaloid ada olarak değerlendirmesine bağlı olarak yanlış olarak BHK tanısı koydu. Sitolojik tanıda 6 yıllık deneyimi olan dermatolog ise hiçbir lezyona yanlış olarak BHK tanısı koymadı. Çalışmamız sitoloji alanındaki deneyim süresinin BHK'nın sitolojik tanısına etkisini değerlendiren ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Çalışmamızdaki iki dermatolog da BHK'ya Özden ve ark. nın çalışmasındaki araştırmacılardan daha yüksek oranda doğru tanı koymuştur. Her iki çalışmada da çok deneyimli ve az deneyimli

dermatologların sitolojik tanı koyma oranları arasında anlamlı bir fark olmasa da deneyimli dermatologların BHK'ya daha yüksek oranda doğru tanı koydukları görülmüştür. Bununla birlikte, Tzanck yayma preparatlarının doğru olarak değerlendirilmesi belirli bir deneyim süresi gerektirmesine rağmen, kısa süreli bir sitoloji eğitiminin alınması bile BHK'ya sitolojik olarak çok yüksek oranda doğru tanı konulabilmesini sağlamaktadır.

Bazal hücreli karsinomaların en sık görülen histopatolojik alt tipi nodüler tiptir (1-4). Bu çalışmada 72 BHK'nın %47.2'sinin nodüler, %15.3'ünün yüzeysel, %2.8'inin infiltratif ve %36'sının karışık tip BHK olduğu görülmüştür. Karışık tip BHK daha önceki çalışmalarda %7-40 arasında saptanmıştır (15, 38, 39, 103-106). Bu çalışmalarda karışık tip BHK sınıflamasının nasıl yapıldığı açık değildir. Bazal hücreli karsinomaların histopatolojik tiplendirmesi tümörün geneline hakim olan histopatolojik alt tipe göre yapılır; ancak BHK'ların alt tip bileşenlerinden en agresif olanının davranışını sergilemesi nedeniyle histopatolojik olarak agresif herhangi bir alt tipin fokal alanlarda veya cerrahi sınırda görülmesi durumunda bile sınıflamada mutlaka bu alt tip de belirtilmelidir (43, 44, 107).

Bazal hücreli karsinomalar rekürrens ve metastaz yapma potansiyellerine göre yüksek ve düşük riskli olmak üzere ikiye ayrılır (4). Bazal hücreli karsinomanın histopatolojik alt tipinin agresif olması bu tümörün yüksek riskli grupta yer almasına neden olur (4). Agresif BHK'lar nonagresif alt tiplere göre daha sık rekürrens, metastaz, perinöral invazyon ve vasküler invazyona neden olur (4, 41, 69-72, 75). Bu nedenle agresif tip BHK'ların tedavi öncesinde bilinmesi önem taşır; bu tümörlerde tedavi olarak küretaj ve elektrodessikasyon gibi nonagresif tümörlerde kullanılabilecek yöntemler seçilmemeli, tümör daha geniş cerrahi sınırla eksize edilmeli ve postoperatif sınır kontrolü yapılmalı, eksizyon sırasında frozen kesitlerle cerrahi sınır kontrol edilmeli veya Mohs cerrahisi tercih edilmelidir (4, 108, 109). Ancak tümör yüzde periorbital bölge, burun, göz kapakları veya kulaklar gibi kozmetik açıdan önemli olan bir bölgeye yerleştiğinde veya hastada BHK'dan şüphelenilen çok sayıda tümör bulunması durumunda tanısal amaçlı olarak biyopsi alınamayabilir. Bu gibi durumlarda tanısal amaçlı olarak noninvazif tanı yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışma noninvazif bir tanı yöntemi olan Tzanck yaymanın BHK'nın alt tiplerindeki tanısal değerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Histopatolojik olarak sadece 4 adet infiltratif özellik gösteren agresif tümör saptanmasına rağmen sitolojik tanıda çok deneyimli dermatoloğun bile bu alt tiplere tanı koyamaması nedeniyle sitolojinin

agresif BHK tiplerinin belirlenmesinde kullanılmasının uygun olmayabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada sitolojik tanı alanında deneyimi az olan dermatolog tarafından 56 nodüler tip BHK'nın 54'üne, deneyimi fazla olan dermatolog tarafından ise 53'üne doğru tanı konulabilmiştir. Ancak her iki dermatolog da çok sayıda BHK'yı yanlış olarak nodüler tip olarak değerlendirmiştir. Her iki dermatolog da Tzanck yayma ile yüzeysel BHK'ların hiçbirine doğru tanı koyamamıştır. Yüzeysel tip BHK'ların histopatolojik olarak nodüler tip BHK'lardan farkı bazaloid hücre adalarının dermal invazyon göstermesidir (38, 39). Bununla birlikte her iki BHK alt tipinde de sitolojik olarak bazaloid adalar izlenmektedir (38, 39). Tzanck yayma ile yüzeysel tip BHK tanısı konulamamasının nedeni, benzer sitolojik görünümleri nedeniyle yüzeysel tip BHK'ların nodüler tip BHK olarak değerlendirilmesi olabilir.

Üç kistik tip BHK'nın ikisine az deneyimli dermatolog tarafından, üçüne de deneyimli dermatolog tarafından doğru tanı konulmuş olmasına rağmen her iki dermatolog da yanlış olarak çok sayıda BHK'yı kistik tip olarak değerlendirmişlerdir. Bu sonuçlar, Tzanck yaymanın sınırlı bir tümöral alanı yansıtmaması ve buna bağlı olarak lezyonun geneline hakim olmayan ama sitolojik örnekte saptanan kistik görünümün yanlış alt tiplendirmeye neden olabilmesi ile açıklanabilir.

Durdu ve ark. 2011 yılına ait derlemelerinde Tzanck yaymada keratotik tip BHK'ların keratin yapıları içerdiğini belirtmişlerdir (6). Malberger ve ark. da yaptıkları çalışmada 107 BHK'yı sitolojik olarak değerlendirmişler ve keratotik tip BHK'larda keratin yapısını izlemişlerdir(59). Bununla birlikte araştırmacılar BHK'larda sitolojik alt tiplendirme yapmamışlar ve çalışmalarındaki keratotik tip tümör sayısını belirtmemişlerdir (59). Bu çalışmada iki dermatolog da 4 keratotik tip BHK'nın ikisine doğru tanı koymuştur. Tzanck yayma ile keratotik tip BHK'nın yanlış tanı almasının nedeni lezyonun tamamının sitolojik olarak değerlendirilememesi olabilir.

İki ayrı derlemede pigmente tip BHK'ların Tzanck yaymasında makrofajlar ile epitelyal hücrelerin içinde ve zeminde melanin granüllerinin görüldüğü belirtilmiştir (6, 63). Durdu ve ark. pigmente deri lezyonlarında dermatoskopi ile Tzanck yaymanın tanısal değerini karşılaştırdıkları çalışmalarında dermatoskopi ile pigmente tip BHK'ların %94.1'ine,

Tzanck yaymayla ise bu tümörlerin hepsine doğru tanı koyabilmişlerdir (57). Bizim çalışmamızda da Tzanck yayma ile pigmente tip BHK'ların hepsine doğru tanı konabilmiştir. Sitoloji ile pigmente tip BHK'ya doğru tanı konulabilmesi, bu tümörün ayırıcı tanısında yer alan melanomadan klinik ayrımının yapılabilmesini sağlar ve BHK'nın klinik ön tanısına dermatoskopik inceleme gibi katkıda bulunur. Çalışmamızda klinik ön tanı olarak BHK ve melanoma düşünülen bir tümörün (37 no.lu hastada) Tzanck yaymasında bazaloid hücre adaları, melanosit sayısında artış, bazaloid hücre adaları içerisinde ve ekstrasellüler alanda melanin granüllerinin saptanmasıyla bu tümöre kolaylıkla BHK tanısı konulabilmiştir. Pigmente tip BHK'ların karakteristik dermatoskopik bulguları olan dallanan ağaç benzeri damarlar, ülserasyon, büyük mavi-gri ovoid yuvalar, çok sayıda mavi-gri globüller, akçaağaç yaprağı benzeri yapılar ve at arabası tekerleği görünümü önemli tanısal ipuçları sağlarken (45-49), pigmente olmayan BHK'ların tanısında henüz pigmente tip BHK'lardaki kadar kesinleşmiş dermatoskopik tanısal kriterler bulunmamaktadır (46-49). Bu hastalarda Tzanck yaymada görülecek tipik bazaloid hücre adaları klinik tanıyı destekleyen önemli ipuçları sağlayabilir.

Bazoskuamöz karsinomada, klasik BHK'daki karakteristik sitolojik bulgu olan ince bazofilik sitoplazmalı bazaloid hücrelerin yerine skuamöz değişimi düşündüren hafif eozinofilik ve daha fazla sitoplazmalı, daha büyük nükleuslu hücrelerin izlenebileceği belirtilmiştir (59). Bu tip BHK'da hücrelerde nükleolusun belirgin olduğu, tipik skuamöz ve bazaloid yapıların birliktelik gösterebileceği bildirilmiştir (49). Garcia-Solano ve ark. nın çalışmalarında da 127 BHK'nın ikisine, bazaloid hücreler daha büyük, pleomorfik yapıda olduğu ve kromatin yapısı belirgin nükleuslar içerdiği için BSK tanısı konulmuştur (62). Bu çalışmada ise histopatolojik olarak hiçbir lezyona BSK tanısı konulmamıştır.

Bazal hücreli karsinoma çalışmalarında %7-40 arasında karışık tip BHK saptanmıştır (15, 38, 39, 103-106). Özellikle karışık tip BHK'larda punch biyopsi ile eksizyonel biyopsi sonrası yapılan histopatolojik alt tiplendirmelerde farklılıklar olabilmektedir. Haws ve ark. %54'ü karışık tip BHK olan 232 BHK'nın cerrahi eksizyon sonrası histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarında BHK'lara punch biyopsi ile doğru tanı koyma oranını %82 olarak bulmuşlardır (43). Ayrıca punch biyopsi ve eksizyonel biyopsinin histopatolojik tanıların uyumlu olmadığı lezyonların %40'ının agresif paterne sahip olduğu görülmüştür (43). Hesari ve ark. da 333 BHK'yı hem punch hem de eksizyonel biyopsi ile değerlendirmiş ve iki biyopsi sonrası belirlenen histopatolojik alt tiplerdeki uyumu %72.3

olarak saptamışlardır (110). Punch biyopsi ile nonagresif BHK alt tipi olarak değerlendirilen 47 tümörün eksizyon sonrası histopatolojik incelemede agresif patern içerdiği saptanmış ve bu 47 lezyonun 34'ünün karışık tip BHK olduğu görülmüştür (110). Punch biyopsininin BHK'nın sınırlı bir alanına ait histopatolojik bulguları yansıtmasına benzer şekilde Tzanck yayma da tümörün sınırlı bir kısmına ait sitolojik bulguları göstermektedir. Bu nedenle Tzanck yayma tıpkı punch biyopside de olduğu gibi BHK'nın geneline hakim olan BHK alt tipi veya fokal bir alanda görülebilen agresif BHK alt tipi hakkında yeterli bilgi vermeyebilir.

Bazal hücreli karsinomadaki karakteristik sitolojik bulgular; epidermisteki bazal hücrelere göre daha büyük olan bazaloid hücrelerden oluşan bazaloid adalar ve palizatlanmadır (6, 54, 62-66). Sitolojik incelemede izlenebilen poikilositoz-poikilokaryoz, artmış mitoz, nükleer tomurcuklanma, keratin ve hiperkeratozun BSK'da görülebilen sitolojik bulgular olduğu düşünülmüştür (59, 60, 62, 66). Keratin; poikilositoz ve poikilokaryoz, artmış mitoz, nükleer tomurcuklanma gibi BSK'ya ait özellikler olmadan görüldüğünde tanıda keratotik BHK lehine düşünülebilir (6, 59, 60, 64, 66). Ancak çalışmamızda histopatolojik olarak BSK tanısı alan tümör bulunmamasına rağmen BHK'ların diğer alt tiplerinde de poikilositoz ve poikilokaryoz, artmış mitoz, nükleer tomurcuklanma görülebilmesi bu sitolojik bulguların BSK'ya özgül bulgular olmadığını düşündürmüştür. Kistik yapı ve müsinoz materyal kistik tip BHK'nın (39), bazaloid hücre adaları içinde ve ayrıca ekstrasellüler alanda izlenen pigment ve melanositlerdeki artış pigmente tip BHK'nın özellikleridir (6, 60, 63, 65, 66).

Böcking ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitolojinin BHK için tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır (61). Ancak çalışmada tümörlerin %17'sinden alınan sitolojik materyalin yetersiz olduğu düşünülmüş, histopatolojik olarak çoğu BHK ve BHK dışı tümör tanısı alan bu tümörlerin çalışma dışı bırakılmış olmasının saptanan yüksek duyarlılık ve özgüllüğün bir nedeni olabileceği belirtilmiştir (61). Bu çalışmada histopatolojik olarak hemanjiyoma, solar elastoz ve aktinik keratoz tanısı alan 3 lezyon yetersiz sitolojik materyal alınmasına bağlı olarak çalışma dışı bırakılmıştır. Bu üç hastada da klinik olarak şüpheli deri lezyonları histopatolojik olarak benign deri lezyonları tanısı almış olsa da, sitolojik materyalin yetersiz olduğu her şüpheli deri lezyonunda malign bir deri tümörünün dışlanması için histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

Melanomaların sitolojik incelemesinde epitelooid, iğsi veya karışık yapıda pleomorfik büyük hücreler ile binükleer veya multinükleer atipik hücreler saptanabilir (57). Melanositlerdeki intranükleer inklüzyon cisimcikleri melanomada görülen tipik bir sitolojik bulgudur (57). Bu çalışmada histopatolojik tanısı pigmente tip BHK olan bir tümörün Tzanck yaymasında ilginç olarak intranükleer inklüzyon cisimciği saptanmıştır (37 no.lu hasta). Şimdiye dek BHK’da bildirilmemiş bu sitolojik özellik intranükleer inklüzyon cisimciğinin nadir de olsa BHK’da da rastlanabilecek bir bulgu olabileceğini düşündürmüştür.

Bazal hücreli karsinoma gelişimi açısından risk faktörlerinden bir veya daha fazlasını taşıyan kişilerde ve nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu olan hastalarda birden fazla BHK gelişebilir (33, 34). Bu hastalarda her şüpheli lezyondan biyopsi alınmasının maliyeti yüksek olabilir veya hasta tüm lezyonlardan biyopsi alınmasını istemeyebilir. Tzanck yayma aynı anda çok sayıda BHK şüphesi olan lezyondan kolaylıkla alınabilir ve maliyeti histopatolojik incelemeye göre çok daha düşüktür (2 TL’nin altında). Bu çalışmada da çok sayıda BHK’sı olan hastalarda rahatlıkla her tümörden Tzanck yayma alınmış ve doğru tanı konulabilmiştir.

Bazal hücreli karsinomanın cerrahi eksizyonu sonrasında eksizyona bağlı skar alanında şüpheli lezyon gelişmesi durumunda bu yeni lezyon skar dokusuna ait olabileceği gibi rekürren bir tümörün gelişimini de gösterebilir. Bu lezyonlarda rekürren BHK’nın dışlanması için tanı amaçlı sitolojik inceleme yapılması akılcı bir yaklaşım olabilir. Böylece sıklıkla fonksiyonel veya kozmetik açıdan önemli bölgelere yerleşen BHK’larda eksizyon skarı alanında gelişen yeni lezyona ikinci bir cerrahi işlemin uygulanmasının istenmemesine bağlı rekürren BHK tanısındaki gecikme önlenmiş olur. Bu çalışmada da kozmetik açıdan önemli bir alan olan yüzdeki 3 rekürren BHK’ya Tzanck yayma ile kolaylıkla tanı konulabilmiştir.

Cerrahi eksizyon sonrasında BHK'ların %3.5’inde rekürrens görülürken (74), cerrahi eksizyon yapılan ve cerrahi sınırdaki tümör hücresi saptanan BHK’lı hastaların %50-70’inde rekürrens izlenmemektedir (22, 74, 70, 111). Bu durumda klinisyenlerin bir kısmı “bekle ve gör” yaklaşımını tercih etmektedir (37). Tzanck yayma "bekle ve gör" yaklaşımını tercih edilen hastalarda şüpheli lezyon gelişmesi durumunda kullanılabilecek bir tanı yöntemidir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında yetersiz sitolojik materyal alınan hastalarda sitolojik incelemenin yapılamamış olması ve daha az deneyimli dermatoloğun BHK'ların çoğunu bu tümörlere ait Tzanck yaymaları değerlendirmeden önce görmüş olması sayılabilir. Lezyondan yeterli sitolojik materyal alınamaması; teknik hataya, lezyonun küçük olmasına veya özellikle infeksiyöz ve malign özellikte olmayan lezyonlarda hücreler arası adezyonun sağlam olmasına bağlı olabilir. Bazal hücreli karsinomunun histopatolojik alt tip çeşitliliğinin ve özellikle agresif tip BHK sayısının az olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Bu çalışmanın sonucunda Tzanck yaymanın BHK'ların tanısında duyarlı ve güvenilir bir yöntem olduğu saptanmıştır. Çalışma kapsamındaki toplam infiltratif tip BHK sayısı az olsa da bu alt tipe iki dermatoloğun da sitolojik olarak tanı koyamaması, Tzanck yaymanın agresif davranış gösteren infiltratif tip BHK'da değerli olmadığını düşündürmüştür. Ancak diğer agresif alt tip (sklerozan, mikronodüler, BSK) özelliklerini gösteren BHK'ların değerlendirilememiş olmasına bağlı olarak sitolojinin bu tümörlerdeki tanısal değerini kesin olarak belirlemek mümkün olmamıştır. Bazal hücreli karsinomalı hastalarda prognozu ve tedavi seçeneğini belirleyen önemli unsurlardan birinin de tümör alt tipi olması nedeniyle, özellikle agresif alt tiplere tanı konulmasında Tzanck yaymanın değerini kesin olarak saptayabilmek için tüm agresif tip BHK'ları yeterli sayıda içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Tzanck yayma, günlük dermatoloji pratiğinde BHK'nın tanısında kullanılabilir duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir.
2. Bazal hücreli karsinomanın sitolojik tanısı konusunda kısa süreli bir eğitim alınması bile bir dermatoloğun BHK'ya doğru tanı koymasını sağlayabilmektedir.
3. Kistik, pigmente ve keratotik tip BHK'lara sitolojik olarak zayıf, az veya orta derecede doğru tanı konulabilmesine rağmen, bu alt tip özelliklerini gösteren tümör sayısının azlığına bağlı olarak kesin bir yorum yapılması mümkün olmamıştır.
4. Yüzeysel ve nodüler tip BHK'lara sitolojik olarak doğru tanı konulamamıştır.
5. Bu çalışmada az sayıda infiltratif tip BHK değerlendirilmiş olsa da bu tümörlerin hiçbirinde Tzanck yayma ile doğru alt tipin belirlenememesi, sitolojinin infiltratif tip BHK'da tanısal amaçlı olarak kullanılmasının uygun olmayabileceğini düşündürmüştür.
6. Özellikle agresif alt tiplere tanı konulmasında Tzanck yaymanın değerini kesin olarak saptayabilmek için tüm agresif tip BHK'ları yeterli sayıda içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 19: 127-147, 2006.
2. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Brief S2k guidelines - Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:10-5, 2013.
3. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J* 4: 12-17, 2013.
4. The National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology, basal cell and squamous cell skin cancers, 2013. Erişim: (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nmsc.pdf). Erişim tarihi: 4/9/2013.
5. McCusker M, Basset-Seguın N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J. Cancer* 50:774-783, 2014.
6. Durdu M, Seçkin D, Baba M. The Tzanck smear test: rediscovery of a practical diagnostic tool. *Skinmed* 9: 23-32, 2011.
7. Bakis S, Irwig L, Wood G, Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*, 150: 829-836, 2004.
8. Naraghi Z, Ghaninejad H, Akhyani M, Akbari D. Cytological diagnosis of cutaneous basal cell carcinoma. *Acta Medica Iranica* 43: 50-54, 2005.
9. Daskalopoulou D, Galanopoulou A, Statiropoulou P, Papapetrou S, Pandazis I, Markidou S. Cytologically interesting cases of primary skin tumors and tumor-like conditions identified by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 19: 17-28, 1998.
10. Powell CR, Menon G, Harris AI. Cytological examination of basal cell carcinoma-a useful tool for diagnosis? *Br J Dermatol* 143: 171, 2000.
11. Eryılmaz A, Durdu M, Baba M, Yıldırım FE. Diagnostic reliability of the Tzanck smear in dermatologic diseases. *Int J Dermatol* 53(2):178-86, 2013.
12. Özden MG, Maier T, Bek Y, Ruzicka T, Berking C. Cytodiagnosis of erosive melanoma and basal cell carcinoma of the skin using cutaneous tissue smear. *Clin Exp Dermatol* 38: 251-261, 2013.
13. Sterry W, European Dermatology Forum Guideline Committee. Guidelines: the management of basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 16(5):467-75, 2006.
14. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol* 37: 534-543, 2013.
15. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 86: 292-305, 2011.
16. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 10; 294: 681-690, 2005.
17. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 148: 195-202, 2003.
18. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence. *J Surg Res* 159(1):545-56, 2010.

19. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 66: 67-78, 2012.
20. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis* 26: 1657-1667, 2005.
21. Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 51: 81-92, 2010.
22. Liu LS, Colegio OR. Molecularly targeted therapies for nonmelanoma skin cancers. *Int J Dermatol* 52: 654-665, 2013.
23. Benjamin CL, Melnikova VO, Ananthaswamy HN. P53 protein and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 624: 265-282, 2008.
24. Bäckvall H, Strömberg S, Gustafsson A, Asplund A, Sivertsson A, Lundeberg J, Ponten F. Mutation spectra of epidermal p53 clones adjacent to basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Exp Dermatol* 13: 643-650, 2004.
25. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugović Mihić L, Bolanca Z, Simić D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 32: 167-170, 2008.
26. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol* 42: 446-452, 2000.
27. Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol* 56: 380-386, 2007.
28. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol* 178: 890-897, 2013.
29. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, Applebaum KM, Mott L, Mabuchi K. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology* 18: 776-784, 2007.
30. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 47: 1-17, 2002.
31. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis* 41: 676-683, 2003.
32. Castori M, Morrone A, Kanitakis J, Grammatico P. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 22: 299-309, 2012.
33. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 3: 32, 2008.
34. Samela PC, Tosi V, Cervini AB, Bocian M, Buján MM, Pierini AM. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: our experience in a pediatric hospital. *Actas Dermosifiliogr* 104: 426-433, 2013.
35. Barcelos AC, Nico MM. Bazex-Duprè-Christol syndrome in a 1-year-old boy and his mother. *Pediatr Dermatol* 25: 112-113, 2008.
36. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 165: 30-34, 2011.
37. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Dermatology in General Medicine*. Seventh edition, Vol. 2: 1036-1043 New York, McGraw-Hill, 2008.
38. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. Third edition: 836-849 Berlin, Elsevier, 2009.
39. Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. *World Health Organisation Classification of Tumours*. 13-19 IARC, Lyon, 2006.

40. Thiele OC, Mertens C, Bacon C, Flechtenmacher C, Zaoui K, Mischkowski RA. Facial basal cell carcinoma with successive metastases to the neck, thyroid gland and lung. *J Craniomaxillofac Surg* 10:5182, 2013.
41. Koçer B, Gülbahar G, Ünal T, Dural K, Sakıncı Ü. Cilt Bazoskuamöz Hücreli Karsinoma'da Pulmoner Metastazektomi: Olgu Sunumu. *Türk Toraks Dergisi* 12: 36-38, 2011.
42. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg* 32: 542-551, 2006.
43. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 66: 106-111, 2012.
44. Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. Erişim: ([http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/S/skin cancers2802.pdf](http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/S/skin%20cancers2802.pdf)). Erişim tarihi: 9/12/2014
45. Fargnoli MC, Kostaki D, Piccioni A, Micantonio T, Peris K. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 22: 456-463, 2012.
46. Puig S, Cecilia N, Malveyh J. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma. *G Ital Dermatol Venereol* 147: 135-140, 2012.
47. Trigoni A, Lazaridou E, Apalla Z, Vakirlis E, Chrysomallis F, Varytimiadis D, Ioannides D. Dermoscopic features in the diagnosis of different types of basal cell carcinoma: a prospective analysis. *Hippokratia* 16: 29-34, 2012.
48. Sanchez-Martin J, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N, Argenziano G. Dermoscopy of small basal cell carcinoma: study of 100 lesions 5 mm or less in diameter. *Dermatol Surg* 38: 947-950, 2012.
49. Liebman TN, Jaimes-Lopez N, Balagula Y, Rabinovitz HS, Wang SQ, Dusza SW, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinomas: differences in appearance under non-polarized and polarized light. *Dermatol Surg* 38: 392-399, 2012.
50. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 136: 1012-1016, 2000.
51. Durdu M, Baba M, Seçkin D. More experiences with the Tzanck smear test: cytologic findings in cutaneous granulomatous disorders. *J Am Acad Dermatol* 61: 441-450, 2009.
52. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 59: 958-964, 2008.
53. Baba M, Durdu M, Seçkin D. A useful alternative approach for the treatment of well-demarcated basal cell carcinoma: surgical excision and margin control with tzanck smear test. *Dermatol Surg* 36: 659-664, 2010.
54. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25: 125-129, 2011.
55. Durdu M. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısında Tzanck sitoloji. *Türkderm* 45: 39-43, 2011.
56. Ruocco E, Baroni A, Donnarumma G, Ruocco V. Diagnostic procedures in dermatology. *Clin Dermatol* 29: 548-556, 2011.
57. Durdu M, Baba M, Seçkin D. Dermoscopy versus Tzanck smear test: a comparison of the value of two tests in the diagnosis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 65: 972-982, 2011.
58. Vega-Memije E, Loris NM, Maxtein LM, Dominguez L. Cytodiagnosis of cutaneous basal and squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 39: 116-120, 2000.

59. Malberger E, Tillinger R, Lichtig C. Diagnosis of basal cell carcinoma with aspiration cytology. *Acta Cytol* 28: 301-304, 1984.
60. Ruocco V. *Citodiagnostica Dermatologica. Trattato di Dermatologia*. Second edition. Padova, Italy, Piccin Nuova Libreria, 1-17, 2007.
61. Böcking A, Schunck K, Auffermann W. Exfoliative-cytologic diagnosis of basal-cell carcinoma, with the use of DNA image cytometry as a diagnostic aid. *Acta Cytol* 31: 143-149, 1987.
62. García-Solano J, García-Rojo B, Sánchez-Sánchez C, Montalbán Romero MS, Pérez-Guillermo M. Basal cell carcinoma cytologic and immunocytochemical findings in fine needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 18: 403-408, 1998.
63. Ruocco V, Ruocco E. Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how. *Int J Dermatol* 38: 830-834, 1999.
64. Layfield LJ, Glasgow BJ. Aspiration biopsy cytology of primary cutaneous tumors aspiration biopsy cytology of primary cutaneous tumors. *Acta Cytol* 37: 679-688, 1993.
65. Siddaraju N, Solo S, Soundararaghavan J, Srinivasan R. Fine needle aspiration biopsy in pigmented basal cell carcinoma. *Acta Cytol* 52: 509-511, 2008.
66. Koss LG. *Advances in Clinical Cytology*. Vol. 2: 243-266, USA, 1981
67. González S, Sánchez V, González-Rodríguez A, Parrado C, Ullrich M. Confocal microscopy patterns in nonmelanoma skin cancer and clinical applications. *Actas Dermosifiliogr* 88: 7310, 2013.
68. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, Liégeois NJ, Hoffman SC, Hoffman-Bolton J, Strickland PT, Helzlsouer KJ, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst* 100: 1215-1222, 2008.
69. Niazi ZB, Lamberty BG. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 46: 156-157, 1993.
70. Tüzün Y, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S. Basal Cell Carcinoma, Skin Cancer Overview Erişim: (<http://www.intechopen.com/books/skin-cancer-overview/basal-cell-carcinoma>). Erişim tarihi: 9/12/2013
71. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 53: 458-463, 2005.
72. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg* 39: 719-725, 2013.
73. 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* 15: 315-328, 1989.
74. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 133: 1188-1196, 2013.
75. Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg* 34: 1642-1651, 2008.
76. Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis* 85: 318-324, 2010.

77. Bahner JD, Bordeaux JS. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies Clin Dermatol 31: 792-798, 2013.
78. Chiriac A, Mihaila D, Foia L, Solovan C. Basal cell carcinomas in elderly patients treated by cryotherapy. Clin Interv Aging 8: 341-344, 2013.
79. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. Clin Radiol 37: 33-34, 1986.
80. Szpringer E, Lutnicki K, Marciniak A. Photodynamic therapy--mechanism and employment. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med 59: 498-502, 2004.
81. Collier NJ, Ali FR, Lear JT. Efficacy of photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma in organ transplant recipients. Lasers Med Sci, baskida: 2013.
82. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. Dermatol Surg 30: 264-271, 2004.
83. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. Dermatol Surg 30: 116-120, 2004.
84. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 18-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study. ASCO Meeting Abstracts 31: 9037, 2013.
85. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. Cancer Invest 24: 396-400, 2006.
86. Jefford M, Kiffer JD, Somers G, Daniel FJ, Davis ID. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and paclitaxel. ANZ J Surg 74: 704-705, 2004.
87. Spriggs AI. History of cytodagnosis. J Clin Pathol 30: 1091-1102, 1977.
88. Schneider WH. Arnault Tzanck, MD (1886-1954). Transfus Med Rev 24: 147-150, 2010.
89. Angelini G, Bonamonte D. The Tzanck smear: an auspicious return to the past. J Eur Acad Dermatol Venereol 25: 1365-1366, 2011.
90. Solomon AR, Rasmussen JE, Varani J, Pierson CL. The Tzanck smear in the diagnosis of cutaneous herpes simplex. JAMA 251: 633-635, 1984.
91. Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, Serfling U, Penneys NS, Leonardi CL. Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. JAMA 268: 2541-2544, 1992.
92. Sadick NS, Swenson PD, Kaufman RL, Kaplan MH. Comparison of detection of varicella-zoster virus by the Tzanck smear, direct immunofluorescence with a monoclonal antibody, and virus isolation. J Am Acad Dermatol 17: 64-69, 1987.
93. Schirm J, Meulenberg JJM, Pastoor GW, van Voorst Vader PC, Schröder FP. Rapid detection of varicella-zoster virus in clinical specimens using monoclonal antibodies on shell vials and smears. J Med Virol 28: 1-6, 1989.
94. Motyl MR, Bottone EJ, Janda JM. Diagnosis of herpesvirus infections: correlation of Tzanck preparations with viral isolation. Diagn Microbiol Infect Dis 2: 157-160, 1984.
95. Ruocco V, Coscia-Porrazzi L, Pisani M. Reliability of cytodagnosis in oral pemphigus vulgaris. A study of 30 cases. J Dermatol 11: 535-540, 1984.
96. Blank H, Burgoon CF. Abnormal cytology of epithelial cells in pemphigus vulgaris: a diagnostic aid. J Invest Dermatol 18: 213-223, 1952.
97. Dar NR, Khurshid T. Comparison of skin smears and biopsy specimens for demonstration of Leishmania tropica bodies in cutaneous leishmaniasis. J Coll Physicians Surg Pak 15: 765-767, 2005.

98. Derrick EK, Smith R, Melcher DH, Morrison EA, Kirkham N, Darley CR. The use of cytology in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Br Dermatol* 130: 561-563, 1994.
99. Ruocco V. Attendibilita` della diagnosi citologica di basalioma. *G Ital Dermatol Venereol* 127: 23-29, 1992.
100. Oram Y, Turhan O, Aydin NE. Diagnostic value of cytology in basal cell and squamous cell carcinomas. *Int J Dermatol* 36: 156-157, 1997.
101. Brown CL, Klaber MR, Robertson MG. Rapid cytological diagnosis of basal cell carcinoma of the skin. *J Clin Pathol* 32(4): 361-7, 1979.
102. Christensen E, Bofin A, Gudmundsdóttir I, Skogvoll E. Cytological diagnosis of basal cell carcinoma and actinic keratosis, using Papanicolaou and May-Grünwald-Giemsa stained cutaneous tissue smear. *Cytopathology* 19(5):316-22, 2008.
103. Yıldız M, Uzunlar AK, Yılmaz F, Büyükbayram H, Kılınc N, Arslan A. 460 bazal hücre karsinomlu olgunun histopatolojik değerlendirilmesi. *T Klin J Med Sci* 19: 249-254, 1999.
104. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Cutaneous carcinoma with mixed histology: a potential etiology for skin cancer recurrence and an indication for Mohs microscopically controlled surgical excision. *South Med J* 98: 740-747, 2005.
105. Vantuchova Y, Curik R. Histological Types of Basal Cell Carcinoma. *Scripta Medica (BRNO)* 79(5-6): 261-270, 2006.
106. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol* 47(1):1-12, 2006.
107. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 148: 195-202, 2003.
108. Randle HW. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg* 22: 255-261, 1996.
109. Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 37: 59-67, 2010.
110. Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, Naraghi MM, Rezvani M, Aghazadeh N. Diagnostic accuracy of punch in subtyping basal cell carcinoma. *JEADV baskıda*, 2013.
111. Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol* 2012: 246542, 2012.

8. EKLER

EK - 1

TANI FORMU

Ad, Soyad:

Başvuru tarihi:

Hasta dosya numarası:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon ev/cep:

Fitzpatrick deri tipi:

1: her zaman yanar, asla esmerleşmez
esmerleşir

4: hiçbir zaman yanmaz, her zaman

2: sıklıkla yanar, bazen esmerleşir

5: Akdenizli/Asyalı

3: bazen yanar, sıklıkla esmerleşir

6: Afrikalı

Özgeçmişi:

Güneş maruziyeti öyküsü:

Yüksek; 5 yıldan fazla açık ortamda çalışmış; ya da 6 yıldan fazla güneşli bir yerde yaşamış; ya da 10 yıldan fazla her yıl 2 haftadan fazla güneşli bir yerde yaz tatili yapmış

Az; Hep kapalı ortamda çalışmış; ya da hiç güneşli bir yerde yaşamamış; ya da güneşten kendini koruyor, güneşlenmiyor

Orta: İki durumun arasında yer alanlar

Güneş koruyucu kullanımı:

Kendinde/ailesinde deri kanseri öyküsü:

Lezyonun yeri:

Lezyonun süresi:

Lezyonun rengi:

Lezyonun boyutları:

Lezyonda semptom varlığı (asemptomatik, ağrı, duyarlılık, yanma, kaşıntı, kabuklanma, kanama):

Lezyonda incimsi kenar varlığı:

Lezyonda telenjiektazi varlığı:

Lezyonda kurut/ ülser varlığı:

Lezyonda makroskopik pigment varlığı:

Dermatolojik muayene:

Tzanck yayma bulguları:

Tzanck yayma ön tanı:

HİSTOPATOLOJİ

Histopatoloji numarası:

Biyopsi alınma şekli (punch/eksizyonel/insizyonel):

Histolojik alt tipi:

Breslow kalınlığı:

Ülserasyon varlığı:

Lenfatik/ vasküler invazyon:

Cerrahi sınır tutulumu

EK - 2

Bazal Hücreli Karsinoma ve Alt Tiplerinin Sitolojik Özellikleri

Mitoz varlığı (genel) Mitoz sayısı: x400 büyütmede mitoz sayılır. Grade 1: ≤ 8 (düşük mitotik skor), Grade 2: 9-17 mitoz, Grade 3: ≥ 18 mitoz (yüksek mitotik skor).

Yok ()	Grade 1 ()	Grade 2 ()	Grade 3 ()
------------	----------------	----------------	----------------

Multinükleer dev hücre varlığı (BSHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Poikilositoz ve poikilokaryozis varlığı (BSHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Nükleer tomurcuklanma varlığı (BSHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Keratin varlığı (BSHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Hiperkeratoz varlığı (BSHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Müsinöz materyal varlığı (nodülökistik BHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Pigment varlığı (pigmente BHK lehine)

Yok ()	Bazal hücreler içerisinde pigment ()	Melanositlerde artış ()	Ekstrasellüler pigment ()
------------	---	-----------------------------	----------------------------------

Nodüler yapı varlığı (nodülökistik BHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

Kistik yapı varlığı (nodülökistik BHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

İğsi nukleuslu hücre varlığı (sklerozan BHK lehine)

Yok ()	Var ()
---------	---------

İribaş hücresi varlığı

Yok ()	Var ()
---------	---------

Sitolojik ön tanı ve saptanan diğer sitolojik özellikler: