



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**YÜZ BÖLGESİNDEKİ BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM EKSIZYONLARI
SONRASINDA CERRAHİ MARJİNLE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ege Bora Özpar
Antalya, 2024**



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**YÜZ BÖLGESİNDEKİ BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM EKSİZYONLARI
SONRASINDA CERRAHİ MARJİNLE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlenen Özkan

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.’

**Dr. Ege Bora Özpar
Antalya, 2024**

TEŞEKKÜR

Plastik Cerrahi eğitimim sırasında bana büyük emeği geçen ve aynı zamanda sunmuş olduğu olanaklar ve desteği için Akdeniz Üniversitesi Rektörü , Anabilimdalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özlenen Özkan'a ,

Plastik , Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen , her konuda destek ve yardımcı olan, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer Özkan'a,

Plastik Cerrahi eğitimim sırasında beş yılımı birlikte geçirdiğim sevgili Doç. Dr. M.Gökhan Ertosun'a , Op.Dr T.Cihan Zöhre'ye ve tüm çalışma arkadaşlarıma ,

Tüm yaşamım boyunca bana hep destek olan ve yol gösteren canımdan çok sevdiğim değerli annem Ayşegül Özpar, babam Osman Özpar ve abim Raşit Özpar' a,

Desteklerini ve içten sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili Sultan Kevser Özpar' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	5
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Bazal Hücreli Karsinomun Tanımı	9
2.2. Bazal Hücreli Karsinomun Patofizyolojisi	9
2.2.1. Bazal Hücreli Karsinomun Histopatolojisi	10
2.2.2. Risk Faktörleri	13
2.2.3. Klinik Özellikleri ve Alt türleri	16
2.3. Cerrahi Marjin ve Nüks	20
2.3.1. Cerrahi Marjin Tanımı	20
2.3.2. Cerrahi Marjinin Belirlenmesi	20
2.3.3. Cerrahi Marjin, Nüks Riski ve Başarı Oranları Arasındaki İlişki	21
2.4. Yüz Bölgesinde BHK Tedavisinde Cerrahi Teknikler	25
2.4.1. Standart Eksizyon	26
2.4.2. Mohs Mikrocerrahisi	26
2.4.3. Diğer Teknikler	27
2.4.4. Cerrahi Sonrası Bakım ve Takip	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	40

ÖZET	41
ABSTRACT	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AK: Aktinik keratozu
BHK: Bazal hücreli karsinom
DNA: Deoksiribonükleik asit
EMA: Avrupa İlaç Ajansı
FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)
FDT: Fotodinamik tedavi
FTSG: Tam kalınlıkta deri grefti
H&E: Hematoksilen&Eozin
kSHK: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom
MAL: Metilaminolevulinat
MBHK: Morfeiform bazal hücreli karsinom
NBHK: Noduler bazal hücreli karsinom
NCNN: The National Comprehensive Cancer Network
NMSC: Melanom dışı deri kanserleri
RKM: Reflektans konfokal mikroskopi
SMO: Smoothened

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1 Nodüler BHK'nin Patolojik Özellikleri (H&E; 10X), büyük bazaloid lobüller farklı şekil ve boyutlarda olup, keskin şekilde sınırlı bir tümör oluşturur (7).	10
Şekil 2. Adenoidal BHK (H&E; 2.5X), mukinöz stroma içinde bazaloid hücrelerin ağını gösterir ve glandüler bir yapı taklit eder (7).	11
Şekil 3. İnfiltratif BHK (H&E; 5X), düzensiz kenarlara sahip küçük, düzensiz bazaloid hücre kümeleri ve sınırlı periferik palisading gösterir. Tümör geniş bir yayılma ve fibrotik stroma ile karakterizedir (7).	12
Şekil 4. Pigmente BHK; keskin, düzensiz kenarları olan pigmente, pullu plak (7).	16
Şekil 5. Nodüler BHK; karakteristik parlak kenarı ve küçük dallanan telanjiektazilerle belirgin, pembe, keskin sınırlı nodül (7).	17
Şekil 6. Yüzeyel BHK; keskin, sedefli kenarları olan eritemli, pullu plak (7).	18
Şekil 7. Morfeaform BHK; Zayıf sınırlı, fildişi plak (7).	19
Şekil 8. Tümör lokalizasyonu	33
Şekil 9. Onarım tipi	34
Şekil 10. Greft ile rekonstrüksiyon örneği.	34
Şekil 11. Primer sütür ile rekonstrüksiyon örneği.	34
Şekil 12. Flep ile rekonstrüksiyon örneği.	35
Şekil 13. Göz mediali bazal hücreli karsinom örneği.	35
Şekil 14. Burun bazal hücreli karsinom örneği.	36
Şekil 15. Zigomatik bölge bazal hücreli karsinom örneği.	36

Tablo 1. Farklı cerrahi marjlarla tam ve eksik eksizyon yüzdeleri (73).....	25
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.....	32
Tablo 3. Tümör alt tipleri	33
Tablo 4. Nükse göre cerrahi sınır ortalamaları	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri kanseri, batı toplumunda en yaygın görülen tümör çeşitidir. Bazal hücreli karsinom (BHK), melanom dışı deri kanserlerinin (NMSC) yaklaşık %75'ini oluşturur; bunu skuamöz hücreli karsinom (SHK) izler (1, 2). BHK, foliküler germ hücrelerinin tümörüdür; çoğunlukla yaşamın altıncı on yılından itibaren kronik güneş maruziyeti öyküsü olan bireyleri etkiler ve daha çok baş ve boyunda, ardından gövde, uzuvlar ve genital bölgede görülür (3, 4). Yavaş büyüme gösterir, lokal olarak agresif davranışı nedeniyle doku yıkımına yol açabilir ve metastatik potansiyeli düşük olup %0.0028 ile %0.55 arasında değişir (5, 6). Mortalite oranı düşük olmasına rağmen, morbidite oranı yüksektir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Medicare sisteminde değerlendirilen en pahalı kanser tedavilerinden biridir (7).

Ultraviyole (UV) radyasyon, BHK'nın başlıca nedeni olarak kabul edilir (8). Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde rekreasyonel güneş maruziyeti, yanı sıra aralıklı ve yoğun UV radyasyonuna (güneş yanığı) maruziyet, BHK gelişme riskini artırır. Skarlar ve kronik ülserasyonlar, UV ışınlarına maruz kalmayan bölgelerde BHK oluşumunda önemlidir (9).

BHK'nın tanısı klinik muayene, dermoskopi ve histopatolojik inceleme ile konur (10). Klinik muayene, daha önce tanımlanan inci görünümü ve telanjiektaziler gibi özellikleri, özellikle açık tenli bireylerde güneşe maruz kalan yerlerde yavaş büyüme ile birlikte gösterir. Histopatolojik inceleme, tanıyı doğrulamak ve nüks riskini tahmin etmek için gereklidir (11)

Konvansiyonel cerrahi eksizyon, çoğu BHK için tercih edilen tedavi olup, en sık uygulanan yöntemdir. Topikal imiquimod tedavisi gibi düşük riskli BHK'lar için birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen, cerrahi altın standart olarak kabul edilir (11, 12). Eksik eksizyon sayısını azaltmak amacıyla, BHK'ların konvansiyonel cerrahi eksizyonu için en az 4 mm'lik klinik olarak normal deriden bir peritümoral marjın alınması standarttır (12, 13). Yüz gibi anatomik yapılarda, bu marj büyük kabul edilebilir; Mohs tekniği kullanılarak intraoperatif dönemde 4 mm'nin altına indirilebilir (11). Yüksek riskli BHK, daha yüksek lokal nüks insidansı, subklinik tümör uzantısı, eksik eksizyon ve agresif davranışla ilişkilidir (14).

Bu çalışmanın amacı, 2022 yılı içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği'nde uygun cerrahi marjinle eksizyon yapılmış BHK hastalarında farklı patolojik tip ve cerrahi marjinlerde görülen nüks oranlarını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bazal Hücreli Karsinomun Tanımı

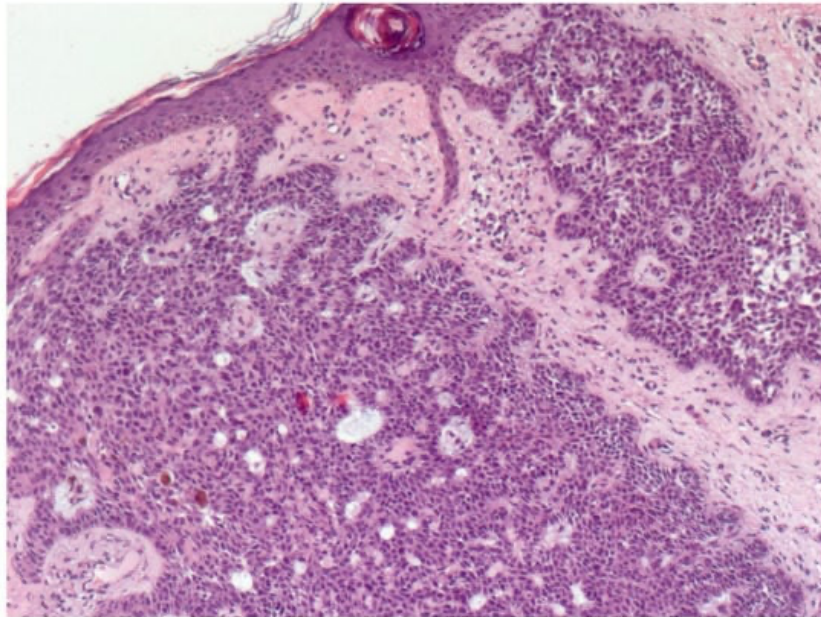
Dünyada bazal hücreli karsinom (BHK), kutanöz skuamöz hücreli karsinom (kSHK) ve aktinik keratozu (AK) içeren melanom dışı cilt kanserlerinin (NMSC) insidansı artmaktadır. Yaşlanan nüfus ve yaygın güneş maruziyeti nedeniyle BHK en sık görülen cilt kanseridir ve insidansı sürekli artmaktadır. BHK, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kanserlerin %50'sini oluşturur (1). Bu kanserin mortalitesi ihmal edilebilir düzeyde olsa da, tümör uzun bir süre tedavi edilmezse BHK önemli morbidite ile ilişkili olabilir (2). Klinik olarak, çeşitli morfolojilerde kendini gösterir ve klinik ayırıcı tanı, iyi huylu lezyonlardan melanomaya kadar geniş bir hastalık yelpazesini dikkate alır. Dermoskopi ve daha yakın zamanda reflektans konfokal mikroskopi (RKM), BHK tanısını büyük ölçüde iyileştirmiştir. BHK'yi tedavi etmek için çeşitli etkili tedavi yaklaşımları mevcuttur ve uygun bir seçim yapmak için komplikasyonlar, kozmetik sonuçlar ve nüks oranları hakkında bilgi sahibi olunması gereklidir. Ayrıca, hastanın tercihleri araştırılmalı ve tedavi kararına dahil edilmelidir. Cerrahi, bu hastalık için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. BHK'nin patogenezi, çevresel faktörler ve hastanın genetik özellikleri arasındaki etkileşime bağlıdır.

2.2. Bazal Hücreli Karsinomun Patofizyolojisi

2.2.1. Bazal Hücreli Karsinomun Histopatolojisi

BHK, pluripotent epitel hücreler içeren bazal hücre tabakasından ve kıl foliküllerinin dış kök kılıfından türetilir (15, 16). BHK'de sitokeratin 15 eksikliği, kıl folikülünün şişlik bölgesinden türediğini düşündürmektedir (17). Ayrıca, CD10'un ekspresyonu, bu epitel hücrelerin foliküler kökenli olduğunu gösterir (18). Literatürde farklı prognostik değerlere sahip birkaç histopatolojik BHK alt tipi tanımlanmıştır (16, 19).

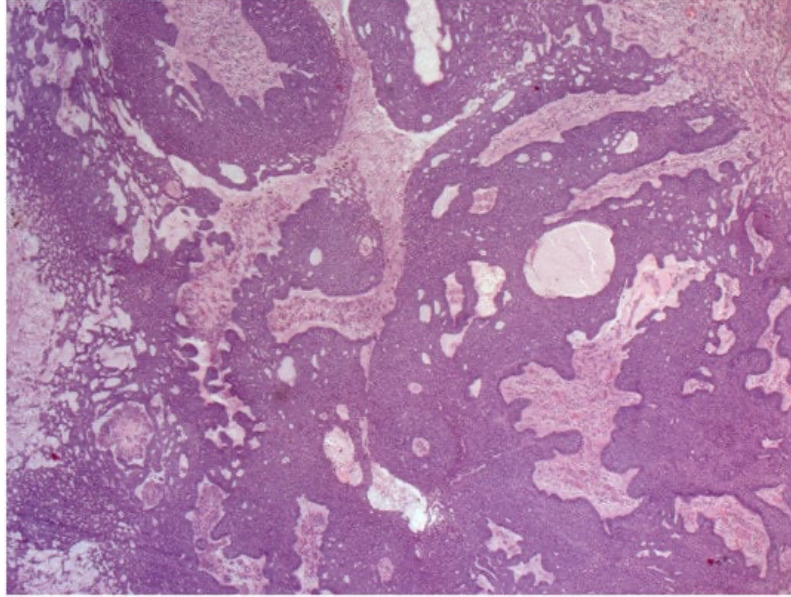
Nodüler bazal hücreli karsinom (NBHK), BHK'nin en yaygın alt tipidir (19). NBHK, keskin sınırları olan bazaloid hücre yuvaları ile karakterize olup, hücrelerin karakteristik periferik palisad dizilimi ve tipik bir yarık gösterir (Şekil 1) (19, 20). Büyük miktarda mûsin agregatlarının varlığı kistik bir yapı oluşturabilir (15). Özellikle uzun süredir var olan lezyonlarda kalsifikasyon da tespit edilebilir (16). Mitotik aktivite genellikle görülmez, ancak yüksek mitotik oran, daha agresif NBHK'nin bir özelliği olarak rapor edilmiştir (16, 19).



Şekil 1 Nodüler BHK'nin Patolojik Özellikleri (H&E; 10X), büyük bazaloid lobüller farklı şekil ve boyutlarda olup, keskin şekilde sınırlı bir tümör oluşturur (21).

Adenoid bazal hücreli karsinom, dermise doğru uzanan bazaloid hücre yuvaları ile karakterize edilen NBHK'nin bir varyantı olarak kabul edilir (Şekil 2) (22). NBHK'nin

bir diğ er varyantı, b uy m   , monon  kleer ve/veya çok çekirdekli hücreler, diğ er adıyla dev hücreler ile karakterize edilen bazal hücre epitelyumudur (23). Ayrıca, granüler hücreli BHK ve dış kıl folikülü kılıfı farklılaşmasına sahip BHK dahil olmak üzere, birkaç diğ er NBHK alt tipi de bildirilmiştir (16, 19).

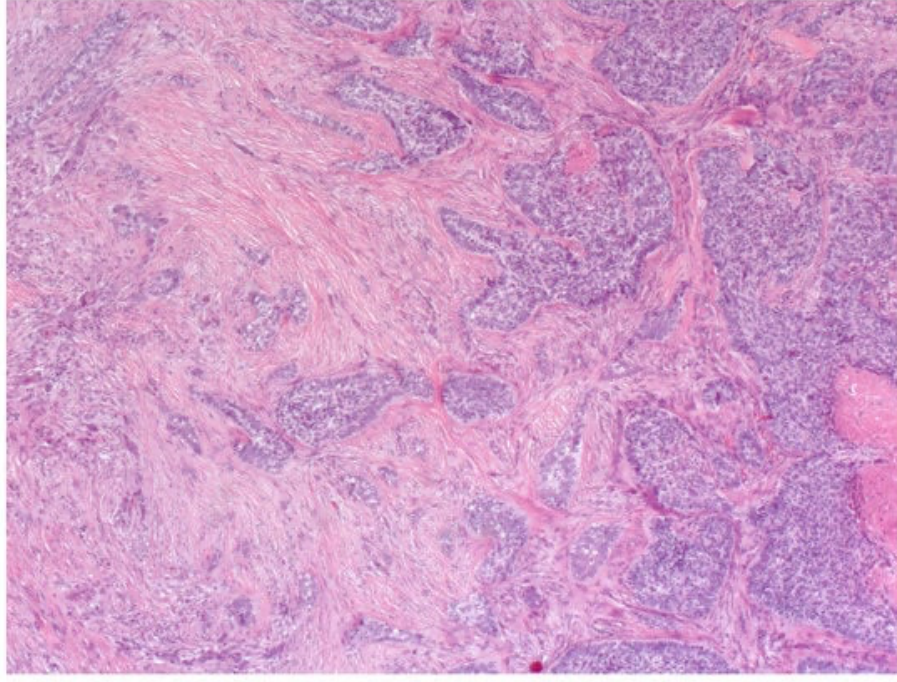


Şekil 2. Adenoidal BHK (H&E; 2.5X), mukin z stroma içinde bazaloid hücrelerin ağını gösterir ve glandüler bir yapı taklit eder (21).

Mikro-nodüler BHK, klinik olarak plak ile temsil edilir ve artmış nüks oranı ile karakterizedir. Patolojik olarak, NBHK ile birkaç özelliğı paylaşır, ancak mikro-nodüler BHK daha küçüktür ve bazaloid hücrelerin mikro-nodülleri, minimal palisading ve miks id çevreleyen stroma ile karakterizedir (24).

Yüzeysel BHK, epidermisten uzanan bazaloid hücre yuvaları ve belirgin palisading ile karakterize edilen diğ er bir yaygın BHK varyantıdır (21).

 nfiltratif BHK varyantı, NBHK ve Morfeiform bazal hücreli karsinom (MBHK) arasında bir süreklilik olup, farklı boyutlarda atipik bazaloid hücreler ve çevresinde mukin z stroma ile karakterizedir ( ekil 3). Bu alt tip ayrıca subkutan doku ve ekleri de etkileyebilir. Bu nedenle, bu BHK alt tipi daha agresiftir ve cerrahi olarak yok edilmesi basit değıldir (21).



Şekil 3. İnfiltratif BHK (H&E; 5X), düzensiz kenarlara sahip küçük, düzensiz bazaloid hücre kümeleri ve sınırlı periferik palisading gösterir. Tümör geniş bir yayılma ve fibrotik stroma ile karakterizedir (21).

NBHK'nin infiltratif tipi, genellikle kolajen liflerine sızan bazaloid hücre yuvalarından oluşur. MBHK'nin aksine, stroma kompakt değildir ve bol miktarda mukin içerir (25). Ayrıca, NBHK'deki bazaloid hücre yuvaları, kötü tanımlanmış periferik palisading ile birlikte olup, retiküler dermiste geniş çaplı invazyon ve hatta subkutan yağ dokusuna penetre olma özelliği gösterir.

MBHK, nodüller halinde düzenlenmemiş ince ve uzun neoplastik hücre adacıkları gösterir. MBHK'de, NBHK'nin aksine, periferik palisading genellikle tamamen yoktur ve damar invazyonunu taklit eden retraksiyon boşlukları ile karakterize edilen stroma retraksiyonu da nadirdir. MBHK ayrıca subkutan doku ve ekleri de etkileyebilir (26).

Metatipik BHK, nodüler BHK ve kSHK özellikleri gösterir (27). Bu varyantta, bazaloid hücreler değişken eozinofilik özellikler, belirgin mitotik aktivite ve sayısız apoptozik

hücreler gösterir. Ayrıca, periferik palisading her zaman mevcut değildir (28). Metatipik BHK, perinöral ve lenfatik tutulum da gösterebilir.

"Bazoskuamoz karsinom" terimi, BHK'nin skuamöz hücre karsinomuna farklılaşma alanlarını içerdiği bir BHK'yi ifade eder. Bu varyant, BHK, kSHK ve bu durumlar arasında geçiş bölgesi gösterir. Metatipik BHK'nin aksine, bazoskuamoz karsinom terimi, BHK ve SHK'nın bitişik alanlarına sahip tümörlerde kullanılmalıdır (29, 30).

Bir yandan, BHK alanları küçük, uniform, hiperkromatik hücrelerle, periferik palisading, mitozlar ve proliferatif fibroblastlarla birlikte stromal kolajen depozitleri ile karakterizedir. Öte yandan, skuamöz benzeri hücreli karsinom alanları, eozinofilik sitoplazmalı büyük çokgen skuamöz hücreler, belirgin nukleoller olan büyük çekirdekler ve sık mitozlarla karakterizedir (31).

2.2.2. Risk Faktörleri

BHK için risk faktörleri arasında yaş, UV ışığına maruz kalma (profesyonel ve boş zamanlarda maruz kalma dahil), cilt fototipi, cinsiyet, farmakolojik tedavi, radyasyon tedavisi, cilt tümörlerinin aile öyküsü, uzun süreli arsenik maruziyeti, immünosupresyon ve bazı genetik sendromlar yer almaktadır (16).

BHK'ler, kümülatif güneş maruziyeti ve diğer dış etkenlerle ilişkili oldukları için yaşlı nüfusta yaygındır. Yaşlı (65-79 yaş) ve çok yaşlı (>80 yaş) beyaz bireylerde BHK insidans oranlarında en yüksek artış görülmektedir (32).

Yaşa bağlı biyolojik fonksiyonların bozulması, DNA onarım kapasitesinin azalması, genomik dengesizlik, bağışıklık sistemi fonksiyonunun azalması ve kronik iltihaplanma ile sonuçlanır. Bu nedenle, yaşlanmış cilt hem DNA hasarının hem de yaşlanmış hücrelerin birikimi ile karakterize edilir ve dermal matris bütünlüğünde değişikliklere yol açan kronik iltihaplanma durumu mevcuttur. Bu nedenle, bazı mutant genotipler, kronik iltihaplanma ile oluşturulan tümör gelişimi için uygun bir mikro çevrede epidermal alt klonların büyümesini seçici olarak destekler (33, 34).

UV radyasyonuna (UVA ve UVB dalga boylarına) maruz kalma, doğrudan hücre hasarı, DNA mutasyonları (örneğin, pirimidin değişiklikleri), oksidatif stresin indüksiyonu ve etkili DNA onarımını bozarak, iltihaplanma süreçlerinin aktivasyonu ve deri antitümör

bağıışıklığının baskılanması dahil olmak üzere cilt kanseri gelişimini teşvik eder (35). Bazı çalışmalar, aralıklı ve yoğun güneş maruziyetinin (örneğin, güneş yanığı sayısı) BHK gelişme riskini artırdığını, buna karşın kümülatif ve uzun süreli UV maruziyetinin artırmadığını göstermektedir. Buna karşılık, kSHK riski esas olarak yaşam boyunca kümülatif güneş maruziyeti ile ilişkilidir (36). Kanada'da yapılan bir nüfus tabanlı, vaka-kontrol çalışması, çocukluk ve ergenliğin yetişkinlikte BHK riski için en kritik yaşam dönemleri olduğunu bildirmiştir. Bu ilişki, yanmaya eğilimli güneşe duyarlı bireyler arasında vurgulanmıştır. Çalışma ayrıca, BHK ve Kuzey Avrupa etnik kökeni, açık ten rengi, şiddetli güneş yanıkları ve çocuklukta çillenme arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (37). Ayrıca, BHK insidansı ve ekvatoran uzaklık arasında bir bağlantı bildirilmiştir. Aslında, daha düşük enlemlerde (örneğin, Hawaii) UV radyasyon maruziyeti, daha yüksek enlemlere (örneğin, ABD'nin Ortabatısı) kıyasla daha güçlüdür (38, 39). Ayrıca, özellikle erken yaşlarda solaryum kullanımının, kontrol popülasyonuna kıyasla riski %40 artırdığı bulunmuştur. İç mekan bronzlaşma cihazlarının yıllık kullanım süresiyle risk artmaktadır (40, 41).

BHK insidansı, muhtemelen artan rekreasyonel ve mesleki güneş maruziyeti nedeniyle genel olarak erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Bununla birlikte, yaşam tarzındaki değişikliklerle, örneğin solaryum kullanımı veya sigara içme gibi bu farklılıklar giderek daha az belirgin hale gelmektedir. Cinsiyet, yaşa özgü BHK riskini önemli ölçüde değiştirir. BHK, tercihi olarak yaşlı erkekleri (>60 yaş) ve daha genç kadınları (<40 yaş) etkiler. Kadınlar sağlıklarına ve estetiklerine daha fazla önem verdiklerinden ve bu bölgelerde lezyonları olduğunda dermatoloğa daha erken gittiklerinden, BHK'leri daha erken (özellikle yüz ve boyunda) gösterebilirler (42, 43).

Tetrasiklinler, tiyazid diüretikleri, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve retinoidler gibi birçok ilaç potansiyel olarak fotosensitize edicidir, bu nedenle UV radyasyonu ile birlikte fototoksik ve/veya fotoalerjik deri reaksiyonlarını indükleyerek deri kanseri riskini artıran eş-kanserojenler olarak hareket edebilirler (44). Deneysel ve epidemiyolojik bulgular, ilaç kaynaklı fotosensitivite ve deri kanseri arasında, özellikle yatkın bireylerde DNA hasarının indüklenmesi yoluyla bir bağlantı önermektedir. BHK riski, özellikle erken başlangıçlı kanserler için, başta antimikrobiyaller olmak üzere artmaktadır (21).

Antihipertansif ilaçlar, farklı mekanizmalar aracılığıyla cilt homeostazını etkileyebilir. Bazı ilaçlar, cildin kalsiyum veya sodyum kanalları ile etkileşime girerek epidermal

farklılaşmayı etkiler. Renin-anjiyotensin sistemi içindeki mediatörler, hücrel proliferasyon ve anjiyogenezin modülasyonunda da rol oynar. Dikkat çekici bir şekilde, RAS'ın deri dahil birçok organ ve dokuda varlığı tanınmıştır (45). Hollanda'da yapılan bir çalışma, tiyazidler ve potasyum tutucu ajanlarla herhangi bir ilişki olmaksızın, uzun süreli loop diüretik kullanıcıları arasında BHK riskinin arttığını bulmuştur (46). Bununla birlikte, farklı tipte antihipertansiflerin kullanımı ile cilt kanseri riski arasındaki ilişki hakkında mevcut veriler, henüz kesin sonuçlar çıkarılmasına olanak tanımamaktadır. Ayrıca, arsenik içeren su ve arsenik içeren ilaçların tüketimi, BHK gelişimi ile ilişkilidir (47).

Çevresel, mesleki ve terapötik ortamlarda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, BHK riskini artırır ancak diğer cilt kanserleri riskini artırmaz. Genel olarak, bu risk caucasianlarda diğer ırklardan daha yüksektir. Birçok çalışma, tinea capitis için ışınlanan çocuklarda radyasyona bağlı saçlı deri BHK'lerinin daha yüksek insidansını bildirmiştir (48, 49). Radyasyon tedavisi maruziyet yaşı ile BHK riski arasında ters bir ilişki gözlenmiştir (48, 50). Dikkat çekici bir şekilde, daha agresif olarak kabul edilen infiltratif BHK alt tipi, ışınlanan hastalarda önemli ölçüde daha sık görülmüştür (51).

Ayrıca, önceki BHK öyküsü, ek cilt kanserleri, NMSC ve melanom için bir risk faktörüdür. Bu hastaların çoğu (% 30-50) 5 yıl içinde başka bir BHK geliştirmiştir (52, 53). Bu hastalar genel popülasyona göre 10 kat artmış risk gösterir. 1426 hasta üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışması, ilk lezyondan sonraki 5 yıl içinde yüzde 40.7'sinin (%95 CI, 36.5-45.2) yeni bir NMSC geliştirdiğini ve ilk lezyondan sonraki 5 yıl içinde birden fazla lezyon geliştirenlerin yüzde 82'sinin (%95 CI, 80.2-83.7) yeni bir NMSC geliştirdiğini göstermektedir (54). Diğer bir prospektif nüfus tabanlı kohort çalışması, ilk lezyonun teşhisinden sonraki kısa takip süresinde ikinci bir BHK gelişme olasılığının en yüksek olduğunu doğrulamıştır (55). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, NMSC hastalarının, kontrollerle karşılaştırıldığında, melanom için göreceli riskinin (RR) 6.2 olduğunu bulmuştur. Melanom riski, özellikle 40 yaşından önce NMSC olan hastalarda yüksektir (kontrollerle karşılaştırıldığında melanom için RR = 25.1) (56).

Organ nakli alıcılarında immünosupresyon, NMSC riskini artırır ve artış immünosupresif tedavi süresine bağlıdır. Dikkat çekici bir şekilde, nakil alıcılarında BHK insidansı 10 kat artar. HIV seropozitifliği BHK riskini iki katına çıkarır (47).

Birçok genetik sendrom, BHK gelişimi ile ilişkilidir. En yaygın olanı, çocuklukta yüz, ardından göğüs, sırt ve saçlı deride çoklu BHK gelişimi ile karakterize edilen bazal hücre nevüs sendromu veya nevoid bazal hücreli karsinom sendromu veya Gorlin sendromudur. Diğer tipik belirtiler arasında avuç içi çukurları, çene kistleri, falx cerebri'de ektopik kalsifikasyonlar, iskelet anormallikleri, karakteristik yüz görünümü, yumurtalık fibromları, medulloblastomlar ve meningiomlar bulunur. Diğer sendromlar arasında çoklu kalıtsal infundibolokistik BHK, Rombo sendromu, Bazex-Dupré-Christol sendromu, epidermolizis bullosa simplex, Dowling-Meara ve albinizm yer alır (57).

2.2.3. Klinik Özellikleri ve Alttürleri

Literatürde birçok klinik BHK alt tipi tanımlanmıştır, ancak başlıca klinik alt tipler nodüler, yüzeysel ve morfeaform BHK'dir. Pigmente BHK durumunda değişken miktarda melanin bulunabilir (Şekil 4). Genellikle, BHK yüz ve kıllı ciltte, üst ve alt ekstremiteler dahil olmak üzere ortaya çıkar. Daha nadiren, BHK genital mukozayı etkiler (47, 58).



Şekil 4. Pigmente BHK; keskin, düzensiz kenarları olan pigmente, pullu plak (21).

Nodüler BHK (NBHK), tüm BHK'lerin %50-79'unu oluşturan en yaygın klinik alt tiptir (59, 60). NBHK, karakteristik inci gibi, parlak kenarlı ve küçük arborize telanjiektazilerle

bir papül veya nodül olarak ortaya çıkar (Şekil 5) (21). Lezyon ülserleşebilir, ancak genellikle keskin bir sınır korunur, bu da tanıya bir ipucu olabilir (59). NBHK en sık yüzü, özellikle yanakları, nazolabial kıvrımları, alını ve göz kapaklarını etkiler. Molluskum kontagiyozum, sebace hiperplazi, amelanotik melanoma, trikoepitelyoma ve Merkel hücreli karsinom gibi birçok ayırıcı tanı dikkate alınmalıdır. Ülserleşmiş lezyonlar, kSHK veya keratoakantom olarak yanlış teşhis edilebilir.



Şekil 5. Nodüler BHK; karakteristik parlak kenarı ve küçük dallanan telanjiektazilerle belirgin, pembe, keskin sınırlı nodül (21).

Yüzeysel BHK, BHK'lerin %15'ini oluşturan en yaygın ikinci klinik alt tiptir (59, 60). Keskin sınırlı, pullu, pembe makül, papül veya ince plak ile karakterizedir (Şekil 6). Spontan gerileme meydana geldiğinde, tipik olarak atrofik ve hipopigmente alanlar bırakır. Yüzeysel BHK genellikle gövde ve ekstremitelerde görülür ve genç hastalar arasında diğer alt tiplerden daha yaygın olabilir. Ayırıcı tanıları arasında AK, Bowen hastalığı, likenoid keratoz, guttat sedef hastalığı ve nummular egzama bulunur. Yüzeysel BHK'ler sıklıkla multifokaldır, bu da eksik eksizyona yol açabilir. Bu nedenle, dikkatli bir takip yapılmalıdır (61).



Şekil 6. Yüzeyel BHK; keskin, sedefli kenarları olan eritemli, pullu plak (21).

Morfeaform BHK (MBHK), BHK'lerin %10'unu oluşturur (60). Adımı, lokalize sklerodermanın indüre plakına klinik olarak benzemesinden alır. Genellikle fildişi-beyazı, parlak, pürüzsüz, indüre plaklar veya kötü tanımlanmış kenarlarla çöküntülerle karakterizedir (Şekil 7). MBHK, genellikle diğer BHK formlarından daha agresiftir ve genellikle subklinik olarak yayılır, bu da geniş yerel tahribata yol açar. MBHK, bir yara izi, lokalize skleroderma, dermatofibrosarkoma protuberans, Merkel hücreli karsinom veya amelanotik melanoma olarak yanlış teşhis edilebilir.



Şekil 7. Morfeaform BHK; Zayıf sınırlı, fildişi plak (21).

BHK'nin sadece %1'i dev BHK'ye veya derin doku invazyonu ve yüksek cerrahi sonrası nüks oranı gösteren son derece yıkıcı bir BHK formu olan ulcus rodens'e dönüşür (62). Ayrıca, bu alt tiplerin kombinasyonları tek bir lezyonda bulunabilir ve bu durumda karışık tümör olarak adlandırılır, bu da BHK'lerin yaklaşık %40'ını oluşturur (63).

Prognoz faktörlerine göre BHK, düşük riskli ve yüksek riskli olarak da sınıflandırılabilir. Bu prognostik faktörler tümör boyutu (büyüklük arttıkça nüks riski artar), klinik sınırların tanımı (kötü tanımlanmış lezyonlar daha yüksek risk altındadır), histolojik alt tip (morfeaform ve metatipik BHK yüksek riskli lezyonları temsil eder), histolojik özellikler (perinöral ve/veya perivasküler invazyon daha yüksek risk belirleyicileridir), nüks ve tümör lokalizasyonudur (64). Lokalizasyon açısından, yüksek riskli bölgeler burun, baş ve boyunun periorifisyel alanlarıdır; orta riskli bölgeler alın, yanak, çene, saçlı deri ve boyundur; düşük riskli bölgeler ise gövde ve uzuvlardır. Yüksek riskli BHK'ler, en az bir kötü prognostik faktöre sahiptir; düşük riskli BHK'ler ise yüzeyel BHK, Pinkus tümörü

(odaklanmış kistik değışikliklerle karakterize edilen bir BHK varyantı) ve orta veya düşük riskli bölgelerdeki küçük nodüler BHK'dir.

2.3. Cerrahi Marjin ve Nüks

2.3.1. Cerrahi Marjin Tanımı

2006 yılında, Crowson, BHK'yi histolojik alt tipe bağı olarak ağrsız ve agresif tipler olarak ayırdı. Ağrsız BHK, yüzeysel ve nodüler alt tipleri içerirken, agresif BHK infiltratif, metatipik, mikronodüler ve sklerozan alt tipleri içerir. Çeşitli çalışmalarda, agresif tümörlerin artmış subklinik uzanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu da agresif tümörlerin daha geniş cerrahi sınırlar gerektirdiğini göstermektedir. Büyüklük ve histoloji tipine bağı olarak, BHK yüksek risk ve düşük risk gruplarına ayrılır. 2 cm'den büyük BHK'ler daha geniş subklinik invazyon gösterebilir; bu nedenle, genişlik veya uzunluk olarak 2 cm veya daha büyük lezyonlar yüksek risk gruplarında değerlendirilir. Tekrarlayan lezyonlar ve morfeaform gibi agresif alt tipler de yüksek risk gruplarında yer alırken, 2 cm'den küçük lezyonlar, nodüler ve yüzeysel yayılma alt tipleri düşük risk gruplarına dahildir (63). Yüksek risk grubu bazal hücreli karsinom özellikleri şu şekilde sıralanır (65).

- ✓ Çap >2 cm
- ✓ Yüksek riskli anatomik bölgelerde (merkezi yüz, göz çevresi, “H bölgesi” ve yüzün embriyolojik füzyon bölgeleri) konumlanma
- ✓ Zayıf tanımlanmış kenarlar
- ✓ Morfeoeik, infiltratif veya agresif histolojik alt tipler
- ✓ Perinöral veya perivasküler invazyon
- ✓ Tekrarlayan veya daha önce eksik çıkarılmış bazal hücreli karsinom
- ✓ Konak faktörleri (immünosupresyon, özellikle organ nakli alıcısı olanlar)

2.3.2. Cerrahi Marjinin Belirlenmesi

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları, histolojik alt tip, boyut ve nüks riski bazında BHK'yi düşük ve yüksek risk olarak kategorize etmiştir. İyi tanımlanmış, düşük riskli tümörler için NCCN, %95'lik tam eksizyon oranına ulaşmak

için 4 mm çevresel marjlar önermektedir; yüksek riskli lezyonlar için ise 4 ila 6 mm çevresel marjlar önerilmektedir (66). Avrupa Dermatoloji Forumu BHK'nin cerrahi eksizyon marjları ile ilgili kılavuzlar, düşük riskli BHK için 3 ila 4 mm, yüksek riskli BHK için ise 5 ila 10 mm çevresel marjlar önermektedir. Buna karşılık, uluslararası kılavuzlara göre, %85 oranında tam eksizyon sağlamak için düşük riskli BHK'ler için 3 mm güvenlik marjı önerilmekte olup, eksik eksizyon oranı %15 bulunmuştur (67).

BHK'nin yeterli tedavisi, temiz marjlarla tam rezeksiyon olarak kabul edilmektedir. Ancak bazen, tümörün klinik marjların ötesinde mikroskopik bir uzanımı olabilir. Bu nedenle, cerrahi tedavi, hem klinik olarak görülebilir tümörü hem de çevresindeki normal görünümlü deriye mikroskopik uzanımını çıkarmayı amaçlamaktadır. Bu, tümörün klinik olarak normal derinin bir marjı ile birlikte eksize edilmesiyle sağlanabilir. Subdermal yağ dokusunun yayılmaya karşı dirençli olduğu bilindiğinden, BHK'yi subdermal yağ dokusu seviyesine kadar eksize etmek önemlidir (68).

Yüzde 4 mm'lik eliptik eksizyon marjının kullanımı, özellikle göz kapakları, burun ve kulaklar üzerindeki lezyonlar için anatomik ve kozmetik kısıtlamalar nedeniyle genellikle mümkün değildir. Bu nedenle, düşük risk gruplarında bazı yazarlar, defekt boyutunu azaltmak için 3 mm dar eksizyon marjlarının kullanımını önermektedir (69). Bu aynı zamanda postoperatif yaranın boyutunu azaltır ve defekti kapatmak için flepler veya greftler kullanma ihtiyacını ortadan kaldırır.

2.3.3. Cerrahi Marjin, Nüks Riski ve Başarı Oranları Arasındaki İlişki

2014 yılında Japonya'da Ito ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 288 hastadan 218'i (%75,7) dar marjla (≤ 3 mm) ve 60 hasta (%24,3) geniş marjla (≥ 4 mm) eksize edilmiştir. Dar (≤ 3 mm) marjla eksize edilen iki vaka (%0,7) pozitif marjlı bulunmuştur. Tam eksizyon oranları, ≤ 2 mm grubunda %95,7 (46 lezyonun 44'ünde) ve 3 mm grubunda %100 (172 lezyonun 172'sinde) olarak bulunmuştur. 2 mm marjla eksize edilen ve tümör pozitif marjla ilişkilendirilen iki hasta (%0,7) hariç tutuldu. Böylece, 2 mm marj için %95,3 kür oranı ve 3 mm marj için %100 kür oranı elde ettikleri sonucuna varmışlardır. Ancak, bu çalışmaların uzun vadeli sonuçlar hakkında yeterli verisi bulunmamaktadır (70).

2016 yılında Lin ve arkadaşları, 143 hastadaki bulgularını bildirmiştir. Pigmente ve non-pigmente BHK'nin eksizyonu için 3 mm cerrahi marjın uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla 5 yıllık bir takip tasarımı kullanmışlar ve nüksü sonuç ölçütü olarak kullanmışlardır. Pigmente BHK eksizyonu için 3 mm marjın yeterli olduğunu, ancak non-pigmente BHK'nin daha yüksek nüks riski taşıdığını ve bu nedenle dikkatli takip gerektiğini belirtmişlerdir (71).

2020 yılında Univerdi ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada, 2016-2018 yılları arasında 91 hastadan 99 lezyon incelenmiştir. Lezyonlar, 3 mm (n=53) veya 5 mm (n=46) cerrahi marjlarla eksize edilmiştir. 3 mm cerrahi marjla eksize edilen 53 lezyonun üçünde pozitif cerrahi marj bulunurken, 5 mm marjla eksize edilen 46 lezyonun tamamı tamamen eksize edilmiştir. Dolayısıyla, 3 mm marjın BHK eksizyonu için güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (72).

Bu bulguları destekleyen bir başka çalışmada, Thomas ve arkadaşları 1 mm ila 4 mm cerrahi marjlarla eksize edilen 92 BHK vakasını ameliyat etmişlerdir. Veriler, 1 mm, 2 mm, 3 mm veya 4 mm cerrahi eksizyon marjlarının uygunluğunu belirlemek amacıyla değerlendirilmiştir. 4 mm cerrahi marjın bazal hücreli karsinom vakalarının %96'sında temiz marjlar sağladığı ve agresif BHK'ler için 4 mm marj, iyi sınırlanmış BHK'ler için ise 3 mm marj önerdikleri analiz edilmiştir (73).

Laloo ve Sood tarafından 2000 yılında yayımlanan bir çalışmada, baş ve boyunda iyi sınırlanmış BHK'ye sahip 63 hastanın %95'inin (60 hasta) 2 mm marjla eksize edildiği ve histolojik olarak temiz marjlara sahip olduğu analiz edilmiştir (74). Konopnicki ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada, plastik cerrahlar tarafından üç yıl boyunca burun üzerinde eksize edilen 145 lezyonlu 132 hasta seçilmiştir. 132 hastadan 17 vaka veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve 127 lezyonlu 115 hasta dahil edilmiştir. 127 lezyon arasında, 32'si 3 mm cerrahi marjla (grup 1), 45'i 4 mm (grup 2) ve 50'si 5 mm (grup 3) ile rezeksiyon yapılmıştır. Eksik eksizyon oranları grup 1 (3 mm) için %12,5 (4 vaka), grup 2 (4 mm) için %22,2 (10 vaka) ve grup 3 (5 mm) için %16 (8 vaka) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, 3 mm cerrahi marjların burun BHK'lerinin tedavisinde kullanılabileceği, çünkü 3 mm, 4 mm ve 5 mm grupları arasında eksik eksizyon oranlarında anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna varmışlardır (75).

Chada ve arkadaşları, perioküler bazal hücreli karsinomun eksizyonunda 2 mm marjlarla yapılan 90 vakayı incelemiştir. 90 hastadan 78'inin (%86,7) tümörlerinin ilk ameliyattan

sonra tamamen eksize edildiği bulunmuştur. Eksik eksize edilen 12 tümörden sekizi klinik marj kontrollü gruptaydı (yani, birincil doğrudan kapatma yapılan grup). Çalışmanın dezavantajı retrospektif olması ve eksize edilen tümörlerin boyutuna dair veri bulunmamasıdır (76).

Hsuan ve arkadaşları, 2 mm marjlarla eksize edilen primer nodüler lezyonları olan 55 hastayı seçmiştir. Yeniden yapılanma, marj tutulumuna ilişkin negatif sonuçlar elde edildikten sonra (yani, iki aşamalı cerrahi) gerçekleştirilmiştir. Eksizyonlarının on tanesi eksik marj olarak bildirilmiş ve ek 2 mm eksizyon yapılmıştır. Bu yöntemle %0 nüks oranına ulaşmışlardır (77).

Santiago ve arkadaşları, ortalama boyutu 5,7 mm (aralık: 5-6 mm) olan 306 BHK vakasını incelemiştir. Tümörlerin 2, 3 ve 4 mm marjlarla eksizyonu, sırasıyla vakaların %73,9, %94,4 ve %99'unda lezyonun tam eksizyonunu, subklinik uzanım alanını da içerecek şekilde sağlamıştır. Çalışma, agresif histolojik paternlerle küçük primer yüz BHK'leri vakalarının %99'unda lezyonu ortadan kaldırmak için 4 mm rezeksiyon marjının yeterli olduğunu sonucuna varmıştır (78). Nazhad ve arkadaşları, benzer bir çalışmada, 50 hastada tek bir dermatolog tarafından 4 mm güvenlik marjı ile cerrahi eksizyon yapılan tüm hastaları incelemiştir. Eksize edilen lezyonların patolojik incelemesi, 48 hastada (%96) tam eksizyon oranları göstermiş ve iki vaka (%4) eksik eksizyon olarak bulunmuştur (79).

Nemet ve arkadaşları, Sidney, Avustralya'daki bir üçüncü basamak göz merkezinde göz kapağında BHK doğrulanmış 417 vakayı analiz etmiştir. Tüm vakalar, cilt gerilimi altında 3 mm marjlarla işaretlendikten sonra eksize edilmiştir. Eksik eksizyon, 106 (%25,4) vakada bulunmuş ve 311 vakada tam eksizyon elde edilmiştir. Eksik eksizyon oranı, nodüler alt tipe kıyasla morfoeik alt tipte önemli ölçüde daha yüksekti. Böylece, nodüler BHK'ler için 2 mm marjın nüksü önlemede yeterli olduğu ve morfoeik BHK tipleri için 4 mm marj gerektiği sonucuna varmışlardır (80).

Wolf ve Zitelli, Mohs mikrocerrahisi ile yatay dondurulmuş kesitler kullanmış ve 2 mm'den küçük iyi sınırlanmış primer BHK'ler için, vakaların %95'inden fazlasında tümörü tamamen çıkarmak için 4 mm güvenlik marjının gerekli olduğunu göstermiştir. Palpasyonla BHK marjlarını tanımlamış ve 3 mm marjların yalnızca vakaların %85'inde tümörü ortadan kaldırdığını sonucuna varmışlardır (13).

Griffith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 10 yıl boyunca 3 mm marjla eksize edilen 1392 bazal hücreli karsinom incelenmiştir. Histolojik raporda eksik eksizyon, 99 lezyonda (%7) bulunmuştur (81). 1982 yılında İsveç'te Blomqvist ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, en az 3 mm makroskopik marjlarla eksize edilen 477 BHK incelenmiştir. Spesimenlerin marjları mikroskopik olarak tümörden bağımsız olmadığında, hemen yeniden eksizyon yapılmıştır. Nüks, yaranın 10 mm yarıçapı içinde meydana gelen bir tümör olarak tanımlanmıştır. Mikroskopik olarak yetersiz marjlar 20 vakada (%4,19) bulunmuş ve yeniden eksizyon yapılmıştır. Sadece 11 (%2) tümör nüks etmiştir. Çoğu nüks altı ay içinde ortaya çıkmıştır (82).

Yukarıdaki çalışmaların aksine, Kimyai-Asadi ve arkadaşları, iyi tanımlanmış 134 primer BHK'den, 1, 2 ve 3 mm marjla eksize edilen tümörlerde sırasıyla %16, %24 ve %13 pozitif marj bulunmuştur. 3 mm'ye kadar olan dar marjlı eliptik eksizyonun, bu tümörlerin temizlenmesinde sadece %80 etkili olduğunu ve bu durumun, deri cerrahi onkolojisinde beklenen %95 tümör temizliği standardının oldukça altında olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, bu çalışmanın küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması ve cerrahinin sadece bir cerrah tarafından yapılması, vaka seçiminde yanlılığa neden olmuş olabilir (83).

Luz ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemede, 4 mm'lik marjların, 2 cm'den küçük olan iyi tanımlanmış primer BHK'lar için tatmin edici olduğu bulunmuştur. 3 mm'lik marjların benzer tedavi oranları sağlayabileceği ve bazen 2 mm'lik bir marjın BHK'yı tamamen eksize etmek için yeterli olabileceği keşfedilmiştir. Ancak, histopatoloji tümörden arınmış olsa bile, 3 mm'den daha küçük güvenlik marjlarıyla artan nüks riski bildirmişlerdir. Ayrıca, tekrarlayan lezyonlar için 6 mm'yi aşan mikrografik kontrollü marjlara sahip cerrahi tekniklerin daha uygun olduğunu önermişlerdir (84).

Yusuf ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir meta-analizde, analiz edilen toplam hasta sayısı 10.261 idi. Farklı cerrahi marjları tam eksizyon oranıyla karşılaştırmışlar ve 2 cm veya daha küçük bazal hücreli karsinom lezyonları için %95 tedavi oranını minimum düzeyde isteyen cerrahlar için 3 mm'lik cerrahi marjın güvenle kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (85).

İncelenen bir derlemede, artan çevresel cerrahi marjlarla tam eksizyon oranının arttığı ve 2 mm güvenlik marjı için %88,15, 3 mm marj için %90,34, 4 mm marj için %92,22 ve 5 mm için %94,73 olduğu bulunmuştur. Eksik eksizyon oranı, 2 mm grubu (%11,85) ile karşılaştırıldığında 5 mm grubunda (%5,76) daha az bulunmuştur. Nüks oranı, toplam

çalışmaların sekizinde belirtilmiş ve 2.925 lezyon arasında 92 (%3,14) lezyonun nüksettiği bildirilmiştir. Nüks olan hastaların çoğunun eksizyon marjı 3 mm'den daha azdı. Çalışmalarda nüks hakkında daha fazla ayrıntı bulunmadığından, bu incelemeden nüks oranı hakkında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılamamıştır. Aşağıdaki tablo, farklı cerrahi marjlarla tam ve eksik eksizyon yüzdelerini göstermektedir (Tablo 3) (86).

Tablo 1. Farklı cerrahi marjlarla tam ve eksik eksizyon yüzdeleri (86).

Marj (mm)	Tam Eksize Edilen	Eksik Eksize Edilen	Toplam Vaka Sayısı	Tam Eksize Edilen Yüzdesi	Eksik Eksize Edilen Yüzdesi
1 mm	19	6	25	% 76	% 24
2 mm	498	67	565	% 88.15	% 11.85
3 mm	2499	267	2766	% 90.34	% 09.65
4 mm	309	26	335	% 92.22	% 07.76
5 mm	144	8	152	% 94.73	% 05.26

2.4. Yüz Bölgesinde BHK Tedavisinde Cerrahi Teknikler

İngiliz Dermatologlar Derneği ve Amerikan Dermatoloji Akademisi, BHK yönetimi için kılavuzlar yayınlamıştır (87). Tedavi seçenekleri arasında geniş lokal eksizyon, Mohs mikrocerrahi, radyoterapi, fotodinamik tedavi, imiquimod, küretaj ve koterizasyon, kriyoterapi ve lazerler bulunur. Tedavi seçimi, tümör (yer, boyut, alt tip, primer veya tekrarlayan lezyon) ve hasta faktörleri (yaş, komorbiditeler, tercih) tarafından belirlenir. Yüzdeki farklı bölgeler, farklı tedavi yaklaşımlarına daha uygun olabilir (88). Yaşlı hastalar veya ciddi komorbiditeleri olan ve düşük riskli tümörlere sahip olanlar, cerrahi olmayan tedavilere daha uygun olabilir. Ayrıca, yerel hizmetlerin mevcudiyeti, deneyim ve coğrafi sorunlar tedavi seçimini etkileyebilir. Zayıf veya yaşlı hastalar ya da ciddi komorbiditeleri olan küçük bir alt grup için tedaviye başlamamak en iyisi olabilir. Hastalar genellikle dermatologlar, plastik cerrahlar, pratisyen hekimler, oftalmologlar,

patologlar, onkologlar, radyologlar, kulak burun boğaz uzmanları, maksillofasiyal cerrahlar ve uzman hemşirelerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilir.

2.4.1. Standart Eksizyon

Çoğu yüz BHK'si, ayakta tedavi bölümünde lokal anestezi altında standart cerrahi eksizyon (aynı zamanda geniş lokal eksizyon veya önceden belirlenmiş marjlarla eksizyon olarak da adlandırılır) ile başarıyla tedavi edilebilir. Marjlar dikkatli klinik muayene veya biyopsi ile belirlenir. 20 mm'den küçük, iyi tanımlanmış primer BHK için 4 mm'lik bir cerrahi marj, %95'in üzerinde tam temizliği sağlar. Ancak, ortalama olarak sadece 6×5 mm ölçen lezyonlar için bile 3 mm'lik bir marj, tümörlerin yalnızca yaklaşık %85'ini temizleyecektir. Morfoeik BHK gibi agresif alt tipler, geniş subklinik yayılmaya sahip olabilir ve tam temizliği sağlamak için daha geniş cerrahi marjlar gerektirir. Görünürde histolojik temizliğe rağmen, nüksler meydana gelebilir. Standart eksizyonlardan elde edilen kozmetik sonuçlar, cerrahın deneyimine ve tümörün yeri, boyutu ve histolojisine bağlıdır (65)

2.4.2. Mohs Mikrocerrahisi

Mohs mikrocerrahisi, normal dokuyu korurken optimal marj kontrolü sağlar. Yüksek riskli lezyonlar, tekrarlayan BHK'ler ve gözler, dudaklar veya burun gibi fonksiyonel ve estetik bakım gerektiren anatomik bölgelerde bulunan primer BHK'ler için tercih edilen tedavi yöntemidir (89). Birçok çalışmada, Mohs mikrocerrahisi ile normal derinin 1 veya 2 mm'lik cerrahi marjı kullanılarak %99 kür oranına ulaşılabilceği bulunmuştur (90). Ancak, mikrocerrahi birçok yerde kolayca bulunabilir değildir ve daha fazla eğitim ve deneyim gerektirir, ayrıca daha zaman alıcıdır (91). Bu nedenle, Mohs mikrocerrahisi, klinik marjın belirgin olmadığı ve tekrarlayan lezyonlar için daha karmaşık lezyonlar için önerilmektedir.

Frederic Mohs, deri kanserini tedavi etmek için mikrocerrahi tekniğini ilk olarak 1941 yılında tanımlamıştır. Günümüzde, Mohs mikrocerrahi, morfoeik, mikronodüler ve infiltratif yüz BHK'leri ile yüksek riskli bölgelerdeki tekrarlayan veya eksik eksize edilmiş BHK'ler için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu teknik, kanseri eksize etmeyi, eksize edilen dokunun bir haritasını çizmeyi, marjları renk kodlamayı, taze dondurulmuş dokuyu yatay olarak kesmeyi ve hastanın beklediği sırada tüm cerrahi marjı incelemeyi içerir. Tümör cerrahi marjda mikroskopik olarak tespit edildiğinde sadece daha fazla eksizyon yapılır. Bu nedenle Mohs cerrahisi, deri kanseri için en yüksek tedavi

oranlarına sahiptir ve normal dokuyu koruyarak daha fazla rekonstrüktif seçenek sunar, bu da yüz için önemli bir fonksiyonel ve estetik dikkate alınmalıdır (65).

Perioküler, perioral ve perinasal bölgeler gibi bölgeler yüksek fonksiyonel ve kozmetik öneme sahiptir. Birçok makale, perioküler tümörler için Mohs cerrahisinin önemli anatomik yapıları koruduğunu göstermektedir. Tedavi oranları, primer yüz BHK için %98-99 ve tekrarlayan BHK için %96'dır. Standart eksizyonel cerrahinin, özellikle yüzün merkezi bölgelerinde yer alan yüz BHK'leri için daha yüksek bir eksik eksizyon oranına sahip olması nedeniyle, Mohs cerrahisi bu bölgelerde, tüm yüksek riskli BHK'lerde ve tekrarlayan lezyonlarda tercih edilen tedavi yöntemidir. Bir risk ölçeği, tedavi kararlarında yardımcı olabilir (65).

2.4.3. Diğer Teknikler

Radyoterapi

Radyoterapi, yüzeysel radyografi, brakiterapi ve elektron ışını radyoterapisini içerir. Radyoterapi, esas olarak primer BHK ve bazen tekrarlayan veya eksik eksize edilmiş BHK için etkilidir. Alt göz kapağı, iç kantus, dudak, burun ve kulak tümörleri radyoterapiye uygun olabilir ve cerrahinin zor, uygunsuz veya istenmediği hastalarda sıklıkla kullanılır. Yüz BHK'sinin retrospektif bir analizinde, beş yılda %90.4 lokal nüksüz hayatta kalma ve iyi kozmetik sonuçlar bulunmuştur (65).

Yüz BHK tedavisinde radyoterapi ile standart eksizyonun karşılaştırıldığı randomize bir çalışma, dört yıl içinde radyoterapinin daha yüksek nüks oranına (%7.5 vs %0.7) ve cerrahiye göre daha az kabul edilebilir kozmetik sonuçlara sahip olduğunu bulmuştur. Radyoterapi, daha önce radyoterapi uygulanmış ve nüks etmiş BHK'ler ve deri kanserine yatkın genetik sendromlar için kontrendikedir. Önceki radyoterapi alanlarında cilt kanserleri oluşabilir. Olası yan etkiler arasında radyo nekrozu (özellikle burun köprüsü), atrofi, telanjiektazi ve nazolakrimal kanal hasarı bulunmaktadır (65).

Fotodinamik Terapi

Fotodinamik tedavi (FDT), BHK tedavisinde etkili bir yöntemdir ve kriyocerrahi ve farmakolojik tedavilerle benzer etkinliğe sahip olup yalnızca cerrahi eksizyonla

kıyaslandığında daha düşük etkinlik gösterir (92). FDT, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) veya metilaminolevulinat (MAL) gibi bir fotosensitize edici ilacın bir ışık kaynağı ile aktive edilmesini içerir. Bu işlem, kanser hücrelerini yok eden reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Metilaminolevulinat, topikal fotodinamik tedavinin lisanslı tek formudur. Bu prodrug, kanser hücreleri tarafından tercihli olarak alınır ve güçlü bir fotosensitizer olan protoporfirin IX'e dönüştürülür. 630 nm'de görülebilir kırmızı ışığa maruz kaldığında, fotodinamik bir reaksiyon, kanser hücrelerine sitotoksik olan yüksek derecede aktif serbest radikaller ve singlet oksijen türleri yaratır. Bu, normal çevre cilt üzerinde çok az reaksiyonla BHK'nin seçici tedavisi ile sonuçlanır. Tedavi sırasında ağrı, lokal anestezi ile hafifletilebilir. İyileşme hızlı olabilir ve kozmetik sonuç genellikle iyidir (89).

FDT, çoklu agresif olmayan BHK'leri (örneğin Gorlin-Goltz sendromu olan hastalar) veya cerrahi aday olmayan hastalar için önerilmektedir. Son zamanlarda, MAL-FDT'nin ince nodüler BHK'lerin (kalınlık <2 mm) yönetiminde etkili bir tedavi olarak tanımlandığı bildirilmiştir (93). MAL-FDT'nin, cerrahi öncesinde sklerodermiform BHK'lerin tümör boyutunu küçültmede etkili olduğu, pigmentli BHK'ler için ise yeterli bir küçültme sonrasında değerlendirilebileceği belirtilmiştir; ancak, daha yüksek nüks riski nedeniyle hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Son olarak, MAL-FDT'nin dev BHK'lerin tedavisinde iyi sonuçlar verdiği, özellikle topikal imikvimod ile birlikte kullanıldığında tümör boyutunda önemli bir azalma sağladığı ve daha sonra daha konservatif bir eksizyon yapılmasına olanak tanıdığı gösterilmiştir.

Kafa derisi, yüz, gövde ve ekstremitelerdeki yüzeysel BHK'nin çok merkezli randomize bir çalışmada, kriyoterapiye karşı metilaminolevulinat ile beş yıllık nüks oranlarında fark görülmemiştir (%20 vs %22). Fotodinamik tedavi grubundaki hastaların kriyoterapi grubuna göre daha fazla mükemmel kozmetik sonuç bildirdiği görülmüştür. Nodüler BHK'nin prospektif randomize çok merkezli bir çalışması, fotodinamik tedavi ve cerrahi için beş yıl içinde sırasıyla %14 ve %4 nüks oranları bulmuş, ancak fotodinamik tedavi için daha iyi kozmetik sonuçlar göstermiştir. Fotodinamik tedavi, yüzün tedavi edilmesi zor BHK'lerinde kullanılmıştır. Bir çalışma, iki yıl sonra %78 tam yanıt oranı bulmuş ve prospektif çok merkezli bir çalışma beş yıllık nüks oranını %38 olarak bulmuştur (65).

Topikal Tedavi

İmikuimod %5 krem, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2 cm'den küçük primer yüzeysel BHK'lerin altı hafta süren tedavisi için onaylanmıştır (89). İmikuimod, hücre ölümünü düzenleyerek çalışan topikal bir bağışıklık yanıt modifikatörüdür. Bir çalışma, 39 aylık takip süresinde imikuimod krem ile tedavi edilen 19 düşük riskli yüz BHK'sinin %89.5'inde nüks olmadığını bildirmiştir (94). Periküler BHK'li 15 hastada imikuimod kullanımıyla ilgili bir başka çalışma, 24 ayda %100 temizleme ve olumlu kozmetik sonuçlar göstermiştir (95).

Etkili tedavi doku penetrasyonuna bağlıdır. Yüz BHK'si için, düşük riskli alanlardaki küçük tümörler veya daha uzun süreli temizleme oranları bilinen daha iyi yerleşik tedavilerle tedavi edilemeyen veya tedavi edilmek istemeyen hastalar için imikuimod kullanılır (96)

Topikal fluorourasil %5 krem, DNA'yı destabilize ederek çalışır. Bazen küçük yüzeysel BHK'leri tedavi etmek için kullanılır ve sadece düşük riskli alanlarda kullanılmalıdır. Bu nedenle, yüz BHK'sinin tedavisi için önerilmez (89).

Elektrodesikasyon ve Küretaj

Küretaj, cildin kazınmasını içerir; küretaj ve koterizasyon bazen düşük riskli BHK'de kullanılır, ancak operatöre bağlıdır. İyi huylu cilt lezyonları için bir döngü küretaj yapılır, kanser için iki ila üç döngü gereklidir, ancak maksimum beş döngü kullanılabilir. Deneyimli personel tarafından tümörler dikkatlice seçildiğinde yüksek tedavi oranları elde edilebilir. Baş ve boyun bölgesindeki agresif olmayan 169 BHK'de sadece üç döngü küretaj %93.5 tedavi oranı sağlamıştır. Bazı çalışmalarda nüks oranları %6 ile %19 arasında değişmektedir ve merkezi yüz bölgelerinde önemli ölçüde daha yüksektir. Bu nedenle, diğer seçenekler uygun olmadıkça küretaj genellikle yüz BHK'si tedavisinde kullanılmaz (65). Aynı zamanda, yeni tedavi yöntemleri ve lezyonun histopatolojik incelemesinin olmaması nedeniyle artık daha az sıklıkta kullanılmaktadır (89).

Kriyoterapi

Kriyoterapi, -196 °C'de sıvı nitrojen kullanarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, donma döngülerinin sub-sıfır sıcaklıklarda tümör dokusunu yok etmesi ve ardından iyileşmeye yol açması ilkesine dayanır. Ayrıca subklinik yayılmayı da yok etmek için klinik olarak normal dokudan oluşan bir marjın dahil edilmesi gereklidir. Kriyocerrahi, genellikle sadece yüzeysel veya küçük boyutlu BHK'ler için kullanılmaktadır (89). Nüks oranları, iki yılda %39'dan beş yılda %1'e kadar değişmektedir. Yüksek nüks oranları ve kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle kriyoterapi, yüz lezyonları için birinci basamak tedavi olarak önerilmez (65).

Hedeflenmiş Moleküler Terapi

2012 yılına kadar, Vismodegib adlı Smoothened (SMO) inhibitörünün onaylanmasından önce, yerel olarak ilerlemiş veya metastatik BHK'li hastalar için tedavi yaklaşımı yalnızca konvansiyonel kemoterapi ile sınırlıydı. Vismodegib, 2012 Ocak'ta ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve 2013 Temmuz'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylandı. 96 ileri BHK üzerinde yapılan faz II çalışmasında, metastatik BHK'li hastalarda %30, yerel olarak ilerlemiş tümörlerde ise %43 yanıt oranı gösterdi (97). Şu anda yeni SMO antagonistleri ve itrakonazol, faz I-III klinik denemelerde araştırılmaktadır (86).

2.4.4. Cerrahi Sonrası Bakım ve Takip

NCCN tarafından BHK'li hastaların takibi için öneriler şunlardır: Deri hastalıkları uzmanı tarafından 6-12 ay aralıklarla tüm vücut deri muayenesi, güneş koruma önlemleri ve kendini muayene etme (66). Primer BHK'li hastaların %50'sinin, 5 yıl içinde en az bir başka BHK geliştirme olasılığı olduğu tahmin edilmektedir. Verkouteren ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, klinik özelliklerin (fenotipik özellikler, yaşam tarzı ve tümör spesifik özellikler) bir kombinasyonunun, ikinci bir BHK riski yüksek olan hastaları belirleyebileceğini sonuçlandırmışlardır (98). Nüks oranı, eksizyonu tamamlanmamış lezyonlarda daha yüksektir ve primer BHK, daha önce tedavi edilmiş BHK'lara göre daha az sıklıkta nüks eder. Cinsiyetin BHK nüks oranını etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir, ancak literatür verileri BHK'nin erkeklerde daha sık nüks ettiğini rapor etmektedir. Eksizyonun tamamlanmamış olduğu durumlar

kadınlarda muhtemelen büyük estetik ihtiyaçlar nedeniyle daha yaygın olarak bildirilmiştir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2022 ile 31 Aralık 2022 arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve eksizyonel biyopsi tanısı bazal hücreli karsinom gelen 300 hasta tarandı. Bu 300 hastanın dosya numaralarının olduğu liste Akdeniz Üniversite hastane bilgi sistemlerden tarafımıza sağlandı. Daha sonra 300 hastanın dosya numaraları hastane bilgi sisteminden tek tek taranarak yüz bölgesinde bazal hücreli karsinom tanısı almış 107 hasta çalışmamıza dahil edildi. Yüz bölgesi dışındaki bölgeler çalışmaya dahil edilmedi. Aynı zamanda organ nakli nedeniyle immunsupresif tedavi alan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastane bilgi sisteminde tüm hastaların anamnez bilgileri, ameliyat bilgileri, patoloji raporları, dış merkez patoloji raporları incelendi. Hastane bilgi sistemindeki patoloji raporları üzerinden bazal hücreli kanserlerin primer lezyonlarının histolojik tipi, lateral ve derin cerrahi sınıra uzaklığı gibi patolojik verileri değerlendirildi. Ayrıca hastaların cinsiyetleri, yaşları, hangi cerrahi teknik ile opere olduğu, tümör lokalizasyonu, 1 senelik takipleri sonrası rekürrens durumları değerlendirildi. Tümörün yüz bölgesindeki lokalizasyonu, alın (frontal bölge), göz çevresi, burun, perioral, malar, kulak, preauriküler, postauriküler, şakak bölgesi olarak sınıflandırıldı.

Veri analizi SPSS versiyon 26 ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, minimum, maksimum değer, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Nüks durumuna göre cerrahi sınır karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, tümör alt tiplerinin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanılmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar $p<0,05$ durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

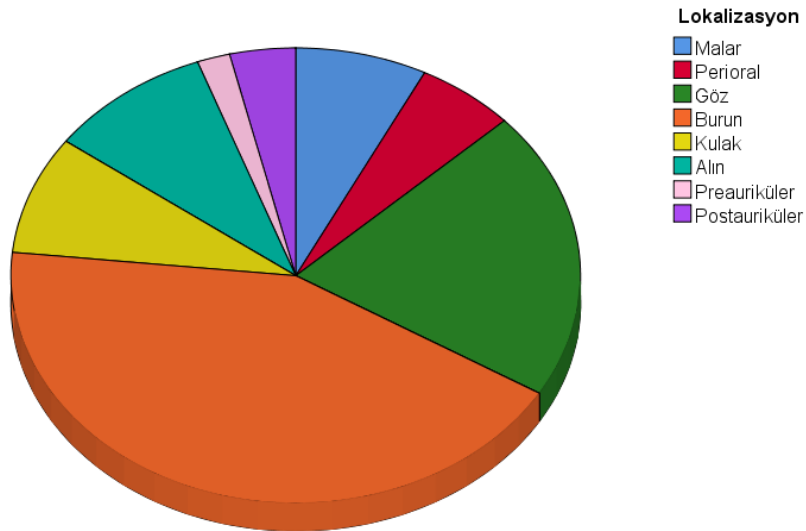
4. BULGULAR

Hastaların 49 (%45,8)' u kadın, 58 (%54,2)' i erkek olup toplam 107 hasta bulunmaktadır. En düşük yaş 34, en yüksek yaş 87 ve genel yaş ortalaması $65,25 \pm 11,39$ ' dur. Kadınlarda yaş ortalaması $63,18 \pm 11,24$, erkeklerin yaş ortalaması ise $67 \pm 11,32$ ' dir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.

	n (%)	Min-Maks	Ort±Ss
Cinsiyet & Yaş			
Kadın	49 (45,8)	34-86	$63,18 \pm 11,24$
Erkek	58 (54,2)	40-87	$67 \pm 11,32$
Toplam	107 (100)	34-87	$65,25 \pm 11,39$

Tümör lokalizasyon oranları incelendiğinde, burun bölgesi 46 (%43), göz çevresi 22 (%20,6), alın bölgesi 10 (%9,3), kulak çevresi 9 (%8,4), malar bölge 8 (%7,5), perioral bölge 6 (%5,6), postauriküler bölge 4 (%3,7) ve preauriküler bölge 2 (%1,9) şeklindedir (Grafik 1).



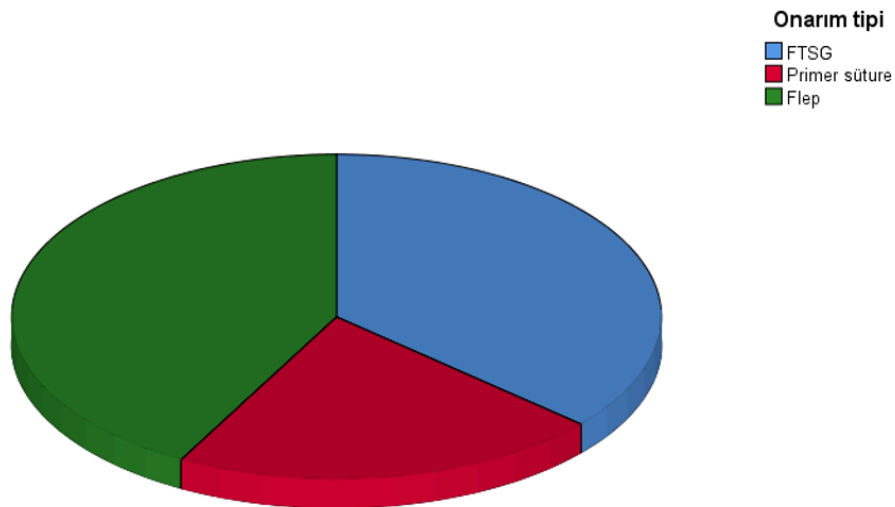
Şekil 8. Tümör lokalizasyonu

Tümör alt tipleri, 54 hastada alt tipi belli olmayan BHK (%50,5), 40 hastada nodüler BHK (%37,4), 6 hastada desmoplastik BHK (%5,6), 3 hastada pigmente nodüler BHK (%2,8) şeklindedir (Tablo 3).

Tablo 3. Tümör alt tipleri

Alt tip	n (%)
Alt tip belli olmayan BHK	54 (50,5)
Nodüler BHK	40 (37,4)
Desmoplastik BHK	6 (5,6)
Pigmente Nodüler BHK	3 (2,8)
Displastik BHK	1 (0,9)
Mikroglandüler BHK	1 (0,9)
Yüzeyel tip	1 (0,9)
Ülseronodüler BHK	1 (0,9)

Onarım tipi oranları ise, FTSG (Tam kalınlıkta deri grefti) için 39 (%36,4), Primer suture 23 (%21,5) ve Flep 45 (%42,1) şeklindedir (Şekil 9). Onarım tiplerine göre hasta görüntüleri sırasıyla Şekil 10-15'te verilmiştir.



Şekil 9. Onarım tipi



Şekil 10. Greft ile rekonstrüksiyon örneği.



Şekil 11. Primer s  t  r ile rekonstr  ksiyon   rneđi.



Şekil 12. Flep ile rekonstrüksiyon örneği.



Şekil 13. Medial kantal bölge bazal hücreli karsinom örneği.



Şekil 14. Burun bazal hücreli karsinom örneği.



Şekil 15. Zigomatik bölge bazal hücreli karsinom örneği.

Nüks durumuna bakıldığında, 8 (%7,5) hastada nüks varken diğer 99 (%92,5) hastada nüks yoktur. Cerrahi sınır yakınlığı en küçük 1 mm ve en büyük 9 mm olup ortalaması $2,8 \pm 1,8$ dir. Nüks görülen hastalarda cerrahi sınır ortalaması $2,3 \pm 1,3$ nüks görülmeyen hastalarda ise cerrahi sınır ortalaması $2,9 \pm 1,8$ olup ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Nükse göre cerrahi sınır ortalamaları

Nüks	n (%)	Min-Maks	Ort $\pm$ Ss	P*
Yok	99 (92,5)	1,0-9,0	2,9 $\pm$ 1,8	0,317
Var	8 (7,5)	1,0-4,0	2,3 $\pm$ 1,3	

*:*Mann Whitney U test*

5. TARTIŞMA

Tümör boyutunun nüks oranları üzerindeki tartışmalı etkisine rağmen, literatürden elde edilen veriler, tümör çapı açısından subklinik boyutta geniş bir çeşitlilik olduğunu göstermektedir (12, 13). Lezyonun boyutuna göre tanımlanabilen bir diğer önemli husus ise cerrahi marjindir. Çalışmalar, çapı 2 cm'den küçük birincil BHK lezyonlarını ortadan kaldırmak için 4 mm'lik bir kenarın yeterli olduğunu göstermektedir (99).

En sık tehlikeye girmiş kenarlara sahip bölge burun bölgesidir (%43), bunu perioküler bölge (%20,6) takip eder. Çalışmalar, nazal bölgede %14 ila %40 ve perioküler bölgede %11 ila %85 arasında değişen pozitif marjin oranına işaret etmektedir (11, 99-101). Bu bölgelerde eksik çıkarılmış BHK sayısının daha fazla olmasının nedeni, bu lokasyonlarda daha iyi estetik sonuçlar için yetersiz kenar boşlukları olabilir (102).

Histopatolojik alt tip ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir, ancak çoğu kaynak daha agresif bir histolojik alt tipe sahip tümörlerin daha yüksek bir tekrarlama insidansı ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (104).

Tümör eksizyonu sonrasında bulunan toplam nüks %7,5'tir. Eksik nüks sonrası çoğu çalışma %38 ile %46 arasında değişen daha yüksek değerler bildirmiştir (100, 105). Bu çalışmada %7,5'lik bir nüks oranı gözlemlenmiş ve bu oran diğer çalışmalara göre daha kısa bir takip süresine bağlanmıştır (106). Aynı zamanda cerrahi marjinlerin 1 mm'den fazla olması dolayısıyla eksik cerrahi eksizyon olmaması bu oranı düşürmüştür. Yapılan bir çalışma, nükslerin %82'sinin ilk beş yıl içinde meydana geldiğini ve vakaların yalnızca yaklaşık %30'unun takibin ilk yılında teşhis edildiğini bulmuştur (87). Ayrıca, marjin kontrolü olmaksızın BHK'nin eksizyonu durumunda birincil BHK için %3,2-%10,0 ve nükseden BHK için %12,1-%17'lik beş yıllık bir nüks oranının ortaya çıkabileceği tahmin edilmektedir (106-108).

Çalışmamızda tümörün lokalizasyonuna bağlı estetik kaygılarda ön planda bulundurulurken cerrahi marjinlere karar verilmiş olsa da çoğu hastada 4 mm cerrahi marjinle işaretlemeler yapılmış eksizyonlar bu sınırlara göre yapılmıştır. Medial kantal bölge gibi lateral cerrahi marjine 4mm olarak karar verilemeyecek hastalarda kanaliküllere bitişik eksizyon yapılmak zorunda kalınmıştır.

Karar verilen uygun işaretlemeler sonrasında yapılan eksizyonlar sonrasında patolojik cerrahi marjinler arasında nüksler karşılaştırılmış ve hiçbir hastada patolojik olarak eksik eksizyon tespit edilmemiştir. Buna bağlı olarak da nüks oranlarının düşük olduğu düşünülmektedir.

Tümör tekrarı gösteren 8 hastanın ortalama yaşı 70,8 yıl iken, tekrar göstermeyen 99 hastanın ortalama yaşı 64,8 yıldır; bu fark istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir.

Eksik eksizyon sayısını azaltmak için, BHK'lerin konvansiyonel cerrahi eksizyonu için klinik olarak normal deriden en az 4 mm'lik peritumoral bir sınır standarttır (105, 109). Ancak, daha büyük tümörlerde (> 2 cm), agresif histolojik alt tiplerde ve belirli yerlerdeki tümörlerde iyileşme oranları düşebilir. Mevcut çalışmada, neredeyse tüm tekrarlamalar (%7,5'ü) kozmetik olarak burun bölgesinde meydana gelmiştir ve burada çevresel sınır daha küçük olabilir.

Tümör yerleşimine gelince, sınırları tehlikeye giren BHK'lerin yüz bölgesinden seçilmiştir; nükseden tümörlerin en sık yerleştiği yerler ise nazal bölgelerdir. Literatürle uyumlu olarak, en yüksek tekrarlamaya oranının nazal (%32,4), perioküler (%17,6) ve periauriküler (%11,6) bölgelerde olduğu görülmüştür (110). Bu konu üzerine yayımlanmış bir meta-analiz, nazal ve periauriküler bölgedeki BHK'ler için pozitif marjların göreceli riskinin vücudun geri kalanına göre 2,24 kat daha yüksek olduğunu vurgulamıştır (111).

Bu çalışmanın temel amacı olan nüks durumuna bakıldığında nüks görülen hastalarda cerrahi sınır ortalaması $2,3 \pm 1,3$ nüks görülmeyen hastalarda ise cerrahi sınır ortalaması $2,9 \pm 1,8$ olarak bulunmuş olup ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.317$). Çalışmanın bulguları cerrahi sınırların nüks ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Yapılan bu çalışma patolojik cerrahi marjinle nüks arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. (110).

6. SONUÇLAR

- Bu çalışma kapsamında uygun cerrahi marjinle eksizyon yapılmış BHK hastalarında farklı patolojik tip ve patolojik cerrahi marjinlerde görülen nüks oranları karşılaştırılmıştır.
- Yüz bölgesinde bazal hücreli karsinom tanısı almış 107 hasta çalışmaya dahil edilmiş buna göre hastaların %45,8'i kadın, %54,2'si erkek ve genel yaş ortalaması $65,25 \pm 11,39$ olarak belirlenmiştir.
- Tümör lokalizasyonu en yaygın olarak burun bölgesinde belirlenmiş ve hastaların %50,5'inde alt tipi belli olmayan BHK, %37,4 oranında ise nodüler BHK belirlenmiş ve tümör alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmemiştir.
- Toplam 8 hastada (hastaların %7,5'inde) nüks gerçekleşmiştir. Buna göre nüks görülen hastalarda ve nüks görülmeyen hastalarda cerrahi sınır ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

ÖZET

Yüz Bölgesindeki Bazal Hücreli Karsinom Eksizyonları Sonrasında Cerrahi Marjinle Nüks Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Bazal hücreli karsinom, en sık görülen cilt kanseridir ve ikinci en sık görülen cilt kanserinden (skuamöz hücreli karsinom) iki kat daha yaygındır. Bazal hücreli karsinomun görülme sıklığı her yıl artmaktadır. Bazal hücreli karsinom tedavisinin birincil amacı tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Cerrahi eksizyondan sonra defektin rekonstrüksiyonu, defektin yeri ve boyutuna ve rekonstrüksiyonda kullanılacak cilde bağlı olarak değişir. Bu çalışmanın amacı yüz bölgesinde uygun cerrahi marjinle eksizyon yapılmış bazal hücreli karsinom hastalarında farklı patolojik tip ve patolojik cerrahi marjinlerde görülen nüks oranlarını karşılaştırmaktır.

Buna göre yüz bölgesinde bazal hücreli karsinom tanısı almış 107 hastadaki bazal hücreli kanserlerin primer lezyonlarının histolojik tipi, lateral ve derin cerrahi sınıra uzaklığı gibi patolojik verileri değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların cinsiyetleri, yaşları, hangi cerrahi teknik ile opere olduğu, tümör lokalizasyonu, 1 senelik takipleri sonrası rekürrens durumları da ele alınmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiş ve anlamlı farklılıklar araştırılmıştır.

Yapılan bu çalışma sonucunda tümör lokalizasyonu en yaygın olarak nazal bölgede belirlenmiş ve hastaların %50,5'inde alt tipi belli olmayan BHK, %37,4 oranında ise nodüler BHK belirlenmiş ve tümör alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Hastaların %7,5'inde nüks gerçekleşmiş ve nüks görülen hastalarda ve nüks görülmeyen hastalarda cerrahi sınır ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bu çalışma opere edilecek hastaların tümör alt tipi , tümör yerleşim yeri ve bütün değişkenlerle yapılacak operasyon için planlanan cerrahi marjin için yol gösterici olmaktadır. Estetik ve cerrahi yeterlilik kaygılar göz önünde bulundurulduğunda cerrahi marjinin önemi oldukça fazladır.

Anahtar Sözcükler: Bazal Hücreli Karsinom, Eksizyon, Cerrahi marjin, Nüks

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Surgical Margin and Recurrence Following Basal Cell Carcinoma Excision in the Facial Region

Basal cell carcinoma is the most common skin cancer, and it is twice as prevalent as the second most common skin cancer, squamous cell carcinoma. The incidence of basal cell carcinoma continues to rise each year. The primary objective of basal cell carcinoma treatment is the complete removal of the tumor. After surgical excision, the reconstruction of the defect varies depending on the location and size of the defect and the skin to be used in the reconstruction. The aim of this study is to compare recurrence rates associated with different pathological types and surgical margins in patients with facial basal cell carcinoma excised with appropriate surgical margins.

Accordingly, pathological data such as the histological type of primary lesions, the distance to the lateral and deep surgical margins, and other factors were evaluated in 107 patients diagnosed with BCC in the facial region. In addition, patient demographics including gender, age, the surgical technique used, tumor localization, and recurrence status after a 1-year follow-up were analyzed. The results were statistically analyzed to determine if there were any significant differences.

As a result of this study, tumor localization was most commonly found in the nasal region, with 50.5% of the patients diagnosed with superficial BCC and 37.4% with nodular BCC,

and no statistically significant differences were found among the tumor subtypes. Recurrence occurred in 7.5% of the patients, and no statistically significant difference was observed in the average surgical margin between patients with and without recurrence.

This study provides guidance for the surgical margin planned for the operation based on the subtype of the tumor, location of the tumor and all variables in the patients to be operated on . The importance of the surgical margin , where it is possible to consider aesthetic and surgical proficiency concerns is quite broad

Key words: Basal cell carcinoma, excision, surgical margin, recurrence

KAYNAKLAR

1. Kuo KY, Batra P, Cho HG, Li S, Chahal HS, Rieger KE, et al. Correlates of multiple basal cell carcinoma in a retrospective cohort study: Sex, histologic subtypes, and anatomic distribution. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):233-4. e2.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA dermatology*. 2015;151(10):1081-6.
3. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(10):743-54.
4. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Molecular genetics of non-melanoma skin cancer. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81:405-19.
5. Tang S, Thompson S, Smee R. Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature. *Australasian Journal of Dermatology*. 2017;58(2):e40-e3.

6. Chinem VP, Miot HA. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86:292-305.
7. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer Jr AB, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(3):425-9.
8. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(7).
9. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma—part 1: epidemiology, genetics and diagnosis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(1):94-103.
10. Heymann WR. Coming into focus: Dermoscopy for basal cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(5):1254-5.
11. Lara F, Santamaría JR, Garbers LEFDM. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92:58-62.
12. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1991;17(7):574-8.
13. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 1987;123(3):340-4.
14. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(4):258-67.
15. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatology and therapy*. 2017;7:5-19.
16. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri SR, Cantisani C. Histology of non-melanoma skin cancers: an update. *Biomedicines*. 2017;5(4):71.
17. Mavrikakis I, Malhotra R, Selva D, Huilgol S, Barlow R. Linear basal cell carcinoma: A distinct clinical entity. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2006;59(4):419-23.

18. Leblebici C, Bambul Sığircı B, Kelten Talu C, Koca SB, Huq GE. CD10, TDAG51, CK20, AR, INSM1, and nestin expression in the differential diagnosis of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*. 2019;27(1):19-27.
19. Di Stefani A, Chimenti S. Basal cell carcinoma: clinical and pathological features. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2015;150(4):385-91.
20. Lubeek SF, van Vugt LJ, Aben KK, van de Kerkhof PC, Gerritsen M-JP. The epidemiology and clinicopathological features of basal cell carcinoma in patients 80 years and older: a systematic review. *JAMA dermatology*. 2017;153(1):71-8.
21. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2020;8(11):449.
22. Jetley S, Jairajpuri ZS, Rana S, Talikoti MA. Adenoid basal cell carcinoma and its mimics. *Indian Journal of Dermatology*. 2013;58(3):244.
23. Elston DM, Bergfeld WF, Petroff N. Basal cell carcinoma with monster cells. *Journal of cutaneous pathology*. 1993;20(1):70-3.
24. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;23(6):1118-26.
25. Liersch J, Schaller J. Das Basalzellkarzinom und seine seltenen Formvarianten. *Der Pathologe*. 2014;35(5):433-42.
26. Abesamis-Cubillan E, El-Shabrawi-Caelen L, LeBoit PE. Merkel cells and sclerosing epithelial neoplasms. *The American journal of dermatopathology*. 2000;22(4):311-5.
27. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *The Lancet*. 1996;347(9002):663-7.
28. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European Journal of cancer*. 2019;118:10-34.
29. De Faria J. Basal cell carcinoma of the skin with areas of squamous cell carcinoma: a basosquamous cell carcinoma? *Journal of clinical pathology*. 1985;38(11):1273-7.
30. Annessi G, Baliva G. Basal cell and squamous cell carcinomas. Clinico-histological features. *ANNALI-ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA*. 1996;32:29-36.
31. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(1):137-43.

32. Sreekantaswamy S, Endo J, Chen A, Butler D, Morrison L, Linos E. Aging and the treatment of basal cell carcinoma. *Clinics in dermatology*. 2019;37(4):373-8.
33. Fania L, Mazzanti C, Campione E, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(23):5946.
34. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
35. Snaidr VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Experimental dermatology*. 2019;28:15-22.
36. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study. *British journal of cancer*. 2006;94(5):743-51.
37. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. Basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 1995;131(2):157-63.
38. Reizner GT, Chuang T-Y, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(2):184-9.
39. Chuang T-Y, Popescu A, Su WD, Chute CG. Basal cell carcinoma: a population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22(3):413-7.
40. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345.
41. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(4):552-62.
42. Boyd AS, Shyr Y, King Jr LE. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(5):706-9.
43. Bassukas ID, Tatsioni A. Male sex is an inherent risk factor for basal cell carcinoma. *Journal of Skin Cancer*. 2019;2019(1):8304271.

44. Schmidt S, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen H. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1545-54.
45. Cassano N, Di Stefani A, Vena GA, Peris K. Antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2018;153(5):672-84.
46. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, Rodenburg EM, Hofman A, Coebergh J-WW, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *European Journal of Cancer*. 2010;46(13):2467-72.
47. Marzuka AG, Book S. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *The Yale journal of biology and medicine*. 2015;88(2):167-79.
48. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood X-ray epilation for tinea capitis treatment. *European Journal of Dermatology*. 2012;22(2):225-30.
49. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 2000;136(8):1007-11.
50. Karagas MR, McDonald JA, Greendberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(24):1848-53.
51. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva AF, Guimaraes I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *Journal of Dermatological Science*. 2014;73(1):31-9.
52. Ramachandran S, Rajaratnam R, Smith AG, Lear JT, Strange RC. Patients with both basal and squamous cell carcinomas are at a lower risk of further basal cell carcinomas than patients with only a basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(2):247-51.
53. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2013;49(10):2365-75.

54. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren M-M. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA dermatology*. 2015;151(4):382-8.
55. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):848-55.
56. Ricci F, Paradisi A, Fania L, Pallotta S, Sobrino L, Panebianco A, et al. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: a large retrospective cohort study. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2019;156(2):240-3.
57. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncology*. 2015;11(22):3011-21.
58. Kim DP, Kus KJ, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematology/Oncology Clinics*. 2019;33(1):13-24.
59. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection, and management. *Medical Clinics*. 2015;99(6):1323-35.
60. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):41-7.
61. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma: a possible indicator of differing causes. *Archives of dermatology*. 1997;133(5):593-6.
62. Zoccali G, Pajand R, Papa P, Orsini G, Lomartire N, Giuliani M. Giant basal cell carcinoma of the skin: literature review and personal experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(8):942-52.
63. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology*. 2006;19:S127-S47.
64. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management: Developed by the guideline subcommittee of the European Dermatology Forum. *European Journal of Dermatology*. 2014;24:312-29.
65. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;345:e5342.

66. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(11):1181-203.
67. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017;10(4):37.
68. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9447):1766-72.
69. Bisson MA, Dunkin C, Griffiths RW, Suvarna SK. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *British journal of plastic surgery*. 2002;55(4):293-7.
70. Ito T, Inatomi Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Furue M, et al. Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(9):1828-31.
71. Lin S-H, Cheng Y-W, Yang Y-C, Ho J-C, Lee C-H. Treatment of pigmented basal cell carcinoma with 3 mm surgical margin in Asians. *BioMed research international*. 2016;2016(1):7682917.
72. Ünverdi ÖF, Yücel S, Berk OS. Recommended surgical margins for basal cell carcinoma: Is 3 mm safe enough? *Advances in skin & wound care*. 2020;33(4):209-12.
73. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;112(1):57-63.
74. Lalloo M, Sood S. Head and neck basal cell carcinoma: treatment using a 2-mm clinical excision margin. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2000;25(5):370-3.
75. Konopnicki S, Hermeziu O, Bosc R, Abd Alsamad I, Meningaud J, editors. Nasal basal cell carcinomas. Can we reduce surgical margins to 3 mm with complete excision? *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*; 2016: Elsevier.
76. Chadha V, Wright M. Small margin excision of periocular basal cell carcinomas. *British journal of ophthalmology*. 2009;93(6):803-6.
77. Hsuan J, Harrad R, Potts M, Collins C. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *British journal of ophthalmology*. 2004;88(3):358-60.

78. Ariza SA, Calderón DC, Aristizábal JC, Parra-Medina R. How wide should the excision margins for facial small aggressive basal cell carcinoma be? Experience with 306 cases. *Dermatologic Surgery*. 2020;46(6):753-6.
79. Babaye-Nazhad S, Amirnia M, Alikhah H, Khodaeyani E, Atapour N. Safety margin in excision of basal cell carcinoma. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2009;12(21):1408-14.
80. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(2):293-7.
81. Griffiths R. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(1):24-8.
82. Blomqvist G, Eriksson E, Lauritzen C. Surgical results in 477 basal cell carcinomas. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1982;16(3):283-5.
83. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(3):464-8.
84. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):377-83.
85. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What Is the Best Surgical Margin for a Basal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of the Literature. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;126(4):1222-31.
86. Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, Rahman J, Khan S. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(7):e9211.
87. Telfer N, Colver G, Morton C. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British journal of Dermatology*. 2008;159(1):35-48.
88. Lear J, Smith A. Basal cell carcinoma. *Postgraduate medical journal*. 1997;73(863):538-42.
89. Bernardini N, Skroza N, Zuber S, Tolino E, Balduzzi V, Mambrin A, et al. Face and scalp basal cell carcinoma treatment: a review of the literature. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2019;27(1):22-.

90. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Smeets NW, Krekels GA, Prins MH, et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Archives of dermatology*. 2006;142(2):187-94.
91. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(2).
92. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2015;31(1):44-53.
93. Savoia P, Deboli T, Previgliano A, Broganelli P. Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell carcinoma. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(10):23300-17.
94. Vun Y, Siller G. Use of 5% imiquimod cream in the treatment of facial basal cell carcinoma: a 3-year retrospective follow-up study. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006;47(3):169-71.
95. Garcia-Martin E, Idoipe M, Gil LM, Pueyo V, Alfaro J, Pablo LE, et al. Efficacy and tolerability of imiquimod 5% cream to treat periocular basal cell carcinomas. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2010;26(4):373-9.
96. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Archives of dermatology*. 2009;145(12):1431-8.
97. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2171-9.
98. Verkouteren JA, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T. Predicting the risk of a second basal cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(11):2649-56.
99. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2015;90(3):377-83.
100. Miszczyk J, Charytonowicz M, Dębski T, Noszczyk B. Incomplete excision of basal cell carcinoma (BCC) in the head and neck region: to wait, or not to wait? *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2017;34(6):607-11.

101. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2016;69(5):652-6.
102. Kumar P, Watson S, Brain AN, Banerjee SS, Davenport PJ, Bisset DL, et al. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective multicentre audit. *British journal of plastic surgery*. 2002;55(8):616-22.
103. Bartoš V, Kullová M. Basal cell carcinoma of the skin with mixed histomorphology: a comparative study. *Cesk Patol*. 2016;52(4):222-6.
104. Wetzel M, Strickley J, Haeberle MT, Brown TS. Depth of invasion of aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2019;12(3):12.
105. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006;47(1):1-12.
106. Sherry K, Reid L, Wilmschurst A. A five year review of basal cell carcinoma excisions. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2010;63(9):1485-9.
107. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, Bruschi S, Bocchiotti M, Di Serio C, et al. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2014;48(1):38-43.
108. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Archives of dermatology*. 2000;136(12):1524-30.
109. Salmon P, Mortimer N, Rademaker M, Adams L, Stanway A, Hill S. Surgical excision of skin cancer: the importance of training. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(1):117-22.
110. Fidelis MC, Stelini RF, Staffa LP, Moraes AMd, Magalhães RF. Basal cell carcinoma with compromised margins: retrospective study of management, evolution, and prognosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2021;96:17-26.
111. Rogalski C, Kauer F, Simon JC, Paasch U. Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5(2):118-26.