

# Melanom Dışı Deri Kanserlerinin Klinik, Histopatolojik ve Laboratuvar Özellikleri: 483 Hastanın Değerlendirildiği Retrospektif Tek Merkezli Bir Çalışma

## Clinical, Histopathological and Laboratory Characteristics of Non-melanoma Skin Cancers: A Retrospective, Single-Center Study of 483 Patients

Yıldız HAYRAN<sup>a</sup>, Pınar İNCEL UYSAL<sup>a</sup>, Ahmet Uğur ATILAN<sup>a</sup>, Hatice Pelin DEMİREL BULUT<sup>a</sup>, Güneş GÜR AKSOY<sup>a</sup>, Başak YALÇIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Melanom dışı deri kanserleri (MDDK) en sık görülen kanserlerdendir. Sıklığı ve hastalık özellikleri yaş, cinsiyet, deri fototipi ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada, MDDK tanısıyla takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Mayıs 2014-Mayıs 2018 tarihleri arasında, dermatoloji kliniğinde MDDK tanısıyla takip edilen 483 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve MDDK'ya ait tümör ile ilişkili özellikleri kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların %37,7'si kadın, %62,3'ü erkekti. Yaş ortalaması 66,9 (±13,4) yıl olarak hesaplandı. Hastaların %57,1'i bazal hücreli karsinom (BHK), %42,9'u ise skuamöz hücreli karsinom (SHK) tanısıyla takipliydi. SHK'li hastalarda, BHK ile karşılaştırıldığında nötrofil lenfosit oranı (NLO) nın daha yüksek olduğu tespit edildi (0,044). SHK'li hastalarda ayrıca ülserasyon daha az oranda görülürken, gövde ve ekstremitelerde tutulumunun daha sık olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla <0,001 ve <0,001). Histopatolojik olarak agresif MDDK'ler tüm MDDK'lerin %37,4'ünü oluşturmaktaydı. Tam kan parametrelerinden Trombosit Dağılım Genişliği [Platelet Distribution Width (PDW)]'nin agresif MDDK'lerde daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü (p=0,019). Agresif MDDK riski ile ilişkili faktörlerin incelendiği lojistik regresyon analizinde rekürren MDDK'lerin, lokalizasyon olarak baş-boyun bölgesinde yerleşen MDDK'lerin ve PDW düzeyleri yüksek hastaların histopatolojik olarak agresif MDDK olma ihtimalinin artmış olduğu gösterilmiştir (sırasıyla OR: 2,8; %95 güven aralığı: 1,1-7,2; p=0,008; OR: 5,1; %95 güven aralığı: 1,1-23,3; p=0,036; OR: 1,2; %95 güven aralığı: 1,03-1,3; p=0,019). **Sonuç:** SHK'leri BHK'den ve agresif formları agresif olmayan alt tiplerden ayıran özelliklerin belirlenmesi, ileri tanı ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde klinisyene yol gösterici olabilir.

**ABSTRACT Objective:** Non-melanoma skin cancer (NMSC) is one of the most prevalent types of cancer. Prevalence and disease characteristics of NMSC widely vary with age, sex, skin phototype and geographical regions. The purpose of our study was to evaluate the demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with NMSC. **Material and Methods:** Four hundred and eighty-three patients diagnosed with NMSC between May 2014 and May 2018 were retrospectively examined. Demographic characteristics and laboratory parameters of the patients as well as tumor associated features were recorded. **Results:** Thirty-seven point seven percent of the patients were female and 62.3% were male. Mean age of the patients was calculated as 66.9 (±13.4) years. Fifty-seven point one percent of the patients were followed up with the diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) and 42.9% with the diagnosis of squamous cell carcinoma (SCC). Compared to BCC, patients with SCC had higher neutrophil to lymphocyte ratios (NLR) (p=0.044). Additionally had lower ulceration rates and more frequent extremity and truncal involvement (both p <0.001). Histopathologically aggressive NMSCs made up 37.4% of all NMSCs. Patients with aggressive NMSCs had higher Platelet Distribution Width (PDW) levels (p=0.019). Multivariate logistic regression analysis showed that recurrent NMSCs, NMSCs localized in the head-neck region and patients with high PDW levels had an increased risk of histopathologically aggressive NMSC (OR: 2.8; 95% CI: 1.1-7.2; p=0.008; OR: 5.1; 95% CI: 1.1-23.3; p=0.036; OR: 1.2; 95% CI: 1.03-1.3; p=0.019, respectively). **Conclusion:** Identification of risk factors for aggressive NMSCs may help the clinician evaluate further diagnostic and therapeutic option.

**Anahtar Kelimeler:** Deri; kanser; risk

**Keywords:** Skin; cancer; risk

**Correspondence:** Yıldız HAYRAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** yildiz\_kantarci@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

**Received:** 10 Jul 2019

**Received in revised form:** 04 Oct 2019

**Accepted:** 20 Oct 2019

**Available online:** 01 Nov 2019

2146-9040 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**M**elanom dışı deri kanserleri (MDDK) en sık tanı konulan kanserlerdendir ve sıklığı yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökene bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir.<sup>1</sup> Tüm dünyada MDDK'ler en sık Avustralya (>1000/100.000 kişi-yıl), en az Afrika'da (<1/100.000 kişi yıl) görülmekte ve sıklığı, artan ultraviyole (UV) maruziyeti, değişen güneşlenme alışkanlıkları ve yaşlanan topluma paralel olarak artış göstermektedir.<sup>1-3</sup> MDDK ülkemizde kanser kayıt sistemine kaydedilmediğinden dolayı epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kesitsel çalışmalardan elde edilmektedir. Emiroğlu ve ark.nın Kütahya, Tavşanlı'da yaptıkları çalışmada, 16.324 hastanın 91'inde MDDK izlenmiştir.<sup>4</sup> MDDK'lerde mortalite nadirdir, ancak gerek sık görülmeleri gerekse lokal yayılım ve destrüksiyon kabiliyetleri nedeni ile ülke ekonomilerinde önemli yer tutarlar.<sup>5,6</sup>

MDDK tanımı genel olarak melanosit dışı bir hücreden köken alan deri kanserlerini yansıtırken, günlük pratikte bu terim genellikle keratinosit kaynaklı bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) için kullanılmaktadır. BHK'ler MDDK'lerin yaklaşık %80'ini, SHK'ler ise %20'sini oluştururken, diğer karsinomlar MDDK'nin %1'den azını oluştururlar.<sup>7</sup> BHK ve SHK klinik, tedavi seçenekleri ve takip bakımından birbirlerine çok benzetmekle birlikte önemli farklılıklara da sahiptirler. BHK genel olarak iyi huyludur. Lokal olarak yayılım gösterip destrüksiyona neden olur, nadiren metastaz yapar ve BHK'ye bağlı ölüm oranları düşüktür.<sup>8,9</sup> BHK ile karşılaştırıldığında SHK'de malignite potansiyeli daha fazladır, daha sık metastaz yapar, tekrarlama riski ve SHK'ye bağlı ölüm oranları daha yüksektir.<sup>7</sup> SHK'nin bu malignite ve metastaz yapma potansiyeli nedeni ile BHK tedavisinde kullanılan total eksizyon, Mohs cerrahisi, kriyoterapi, topikal 5-fluorourasil ve imiquimod tedavilerinin yanı sıra sitotoksik kemoterapötik ajanlara da ihtiyaç duyulabilir.<sup>10-12</sup> Tedavi seçiminde MDDK tipinin yanı sıra histopatolojik alt tipi, tümör boyutu ve yerleşim yeri gibi özellikler de önemlidir.<sup>13</sup> Tedavi ve takipteki yaklaşımı değiştirebileceğinden SHK'yi BHK'den ve agresif MDDK'leri agresif olmayan formlardan ayırmak önemlidir.

Nötrofil ve lenfositlerin kanser hücreleri üzerindeki etkileri farklıdır. Lenfositler, kanser hücrelerini

tanıma ve destrüksiyonunda önemli rol oynarlar.<sup>14</sup> Öte yandan nötrofiller, kanser hücreleri üzerindeki direkt etkileri ve kanser mikroçevresini değiştirerek gösterdikleri indirekt etkileri ile kanser progresyonunu desteklerler.<sup>15</sup> Kanseri destekleyen ve antitümör etkisi olan hücrelerin birbirlerine göre değişimini yansıtan nötrofil lenfosit oranı (NLO) birçok kutanöz ve solid organ tümörlerinde incelenmiştir.<sup>16-18</sup> NLO düzeylerinin kanserli hastalarda arttığı ve yüksek NLO düzeylerinin başta prognoz ve sağkalım olmak üzere birçok kanser spesifik özellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>16-19</sup> Tam kanda bakılan bir diğer belirteç olan trombosit dağılım genişliği [platelet distribution width (PDW)] nin de NLO ile benzer şekilde kanserli hastalarda arttığı ve başta sağkalım olmak üzere tümör boyutu, diferansiyasyon derecesi, moleküler alt tip ve kanser evresi gibi birçok özelliği öngörmede kullanılabilirdiği gösterilmiştir.<sup>20-22</sup> Ucuz, hızlı ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeni ile tam kanda NLO ve PDW kanserlerde sıklıkla incelenmesine rağmen bu parametrelerin MDDK'li hastalarda karsinom özellikleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızın amacı, MDDK'lerin genel özelliklerini, hasta karakteristiklerini ve laboratuvar parametrelerini değerlendirerek bu değişkenlerin birbiri ile ilişkisini incelemektir. Çalışmamızda ayrıca BHK ve SHK ayrımı ile agresif histopatolojik tipler ve non agresif histopatolojik tiplerin ayrımında klinisyene yardımcı olabilecek klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mayıs 2014-Mayıs 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine başvuran ve MDDK tanısı alan 483 hastanın 483 lezyonu çalışmaya dâhil edildi. Multipl lezyonu olan hastalarda lezyonlar histopatolojik özellikleri bakımından benzer ise ilk çıkan lezyon, histopatolojik olarak farklı ise en malign lezyon kaydedildi. Hastalar, "International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> Revision (ICD 10)" tanı kodları (C44,0-9) ile hasta kayıtlarından tarandı. İlk tarama sonucu çıkan hastalardan biyopsi alınmamış olanlar, klinik olarak MDDK ön tanısı konmuş, ancak histopatolojik olarak tanısı tam olarak doğrulanmamış hastalar ya da biyopsi sonucunda SHK ve BHK dışı malign ya da benign bir tanı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların elektronik kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, karsinomlara ait tümör lokalizasyonu, ülser varlığı ve benzeri klinik özellikleri kaydedildi. Hastalara ait histopatolojik raporlar çıkarılarak MDDK tipi (BHK ya da SKH) kaydedildi. SHK için diferansiyasyon derecesi, BHK için ise BHK subtipleri kaydedildi. Diferansiyasyon dereceleri ve subtipleri göz önüne alınarak MDDK'ler, histopatolojik özelliklerine göre agresif (BHK'lerden bazoskuamöz, morfeiform ve infiltratif subtipi olanlar, SHK'lerden orta-az diferansiye olanlar) ve non agresif (BHK'lerden nodüler ve yüzeysel yayılan subtipi olanlar, SHK'lerden iyi diferansiye olanlar) olmak üzere ikiye ayrıldı.<sup>23,24</sup>

Tümörlerin tutulum alanları, öncelikle baş-boyun ve gövde-ekstremiteler olmak üzere ikiye ayrıldı. Daha sonra baş bölgesine yerleşen tümörlerin lokalizasyonları ayrıntılı değerlendirilerek, H bölgesini (maske bölgesi; yüzde göz kapağı, göz çevresi, kaş, çene, kulak kepçesi ve çevresi, şakak, burun ve dudakları içeren bölge) tutanlar ve tutmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak kaydedildi.

Tüm hastaların tanı anında bakılan tam kan düzeyleri ayrıntılı olarak incelendi ve tam kan parametrelerinden olan nötrofil, monosit, platelet ve lenfosit sayıları ile PDW ve eritrosit dağılım genişliği [red cell distribution width (RDW)] düzeyleri hemogramlara bakılarak kaydedildi. Hastalarda NLO, monosit lenfosit oranı (MLO) ve platelet lenfosit oranları (PLO), tam kanda absolüt lenfosit, monosit ve platelet sayıları absolüt lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı: NLO= Nötrofil sayısı ( $10^3$  mL)/lenfosit sayısı ( $10^3$  mL), MLO= Monosit sayısı ( $10^3$  mL)/lenfosit sayısı ( $10^3$  mL), PLO= Platelet sayısı ( $10^3$  mL)/lenfosit sayısı ( $10^3$  mL).

Çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunca onaylandı (06.09.2018 tarihli E-18-2194 sayılı etik kurul izni) ve Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan etik kurallara uyularak yürütüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

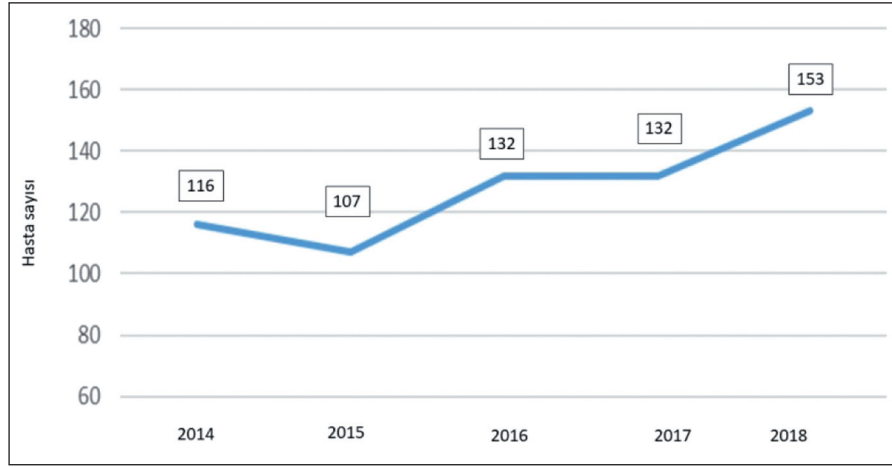
Tüm istatistiksel analizler, Windows için IBM SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde yüzde ve oran, sa-

yısal değişkenlerde ise ortalama (standart sapma) ya da ortanca (çeyrekler arası aralık) kullanılarak sunuldu. Tüm sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ve histogram kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak yapılırken, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için Student t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda p değerleri <0,2 olan değişkenler, sonrasında multivaryant lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

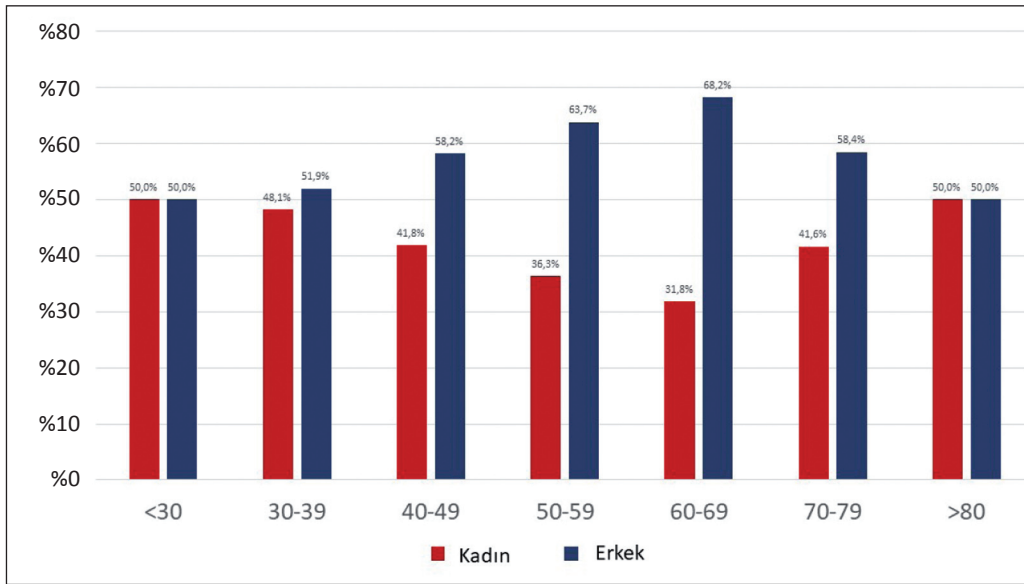
## BULGULAR

### HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dâhil edilen 483 hastanın 153'ü 2018 yılında, 132'si 2017 yılında, 132'si 2016 yılında, 107'si 2015 yılında ve 116'sı 2014 yılında MDDK tanısı almıştı (Şekil 1). Hastaların %37,7 (n=182)'si kadın ve %62,3 (n=301)'ü erkek idi. Yaş ortalaması tüm hastalarda 66,9 ( $\pm 13,4$ ) yıl idi. Kadınlarda yaş ortalaması 68,6 yıl ( $\pm 13,89$ ), erkeklerde ise 65,9 ( $\pm 12,98$ ) yıl idi. Kadınların yaş ortalaması erkeklerden yüksekti ( $p=0,015$ ). Yaşlara göre kadın/erkek dağılımında farklılıklar izlendi. Otuz yaşından küçük hastalarda kadın/erkek oranı eşitti (50-50). Yaş aralığı 30-69 yıl arasındaki erkek oranında artış izlendi ve en yüksek erkek/kadın oranı 60-69 yaş grubunda izlendi (68,2/31,8). Yetmiş yaş üstü hastalarda erkek oranında azalma izlendi ve >80 yaş hastalarda kadın/erkek oranı yeniden eşitlendi (50/50) (Şekil 2). Hastaların %57,1 (n=276)'i BHK, %42,9 (n=207)'u SHK tanısıyla takipliydi. Cinsiyet-yaş ilişkisine benzer bir ilişki, MDDK türü-yaş arasında da izlendi. Otuz yaşından küçük hastalarda yalnızca SHK izlendi. Otuz yaşından sonra BHK insidansı yaşla doğru orantılı biçimde artarak en yüksek yüzdeye 50-59 yaş grubunda ulaştı ve sonrasında yine yaşla orantılı olarak azalma görüldü (Şekil 3). MDDK'lerin %87,1'i yeni tanı iken %12,9'u rekürren BHK ve SHK'ler idi. MDDK'lerin histopatolojik alt tipleri, diferansiyasyon dereceleri, pigmentasyon ve ülserasyon varlığı, lokalizasyon, ilk başvuru bölümleri ve laboratuvar düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir.



ŞEKİL 1: Melanom dışı deri kanseri tanısıyla izlenen hastaların yıllara göre dağılımı.

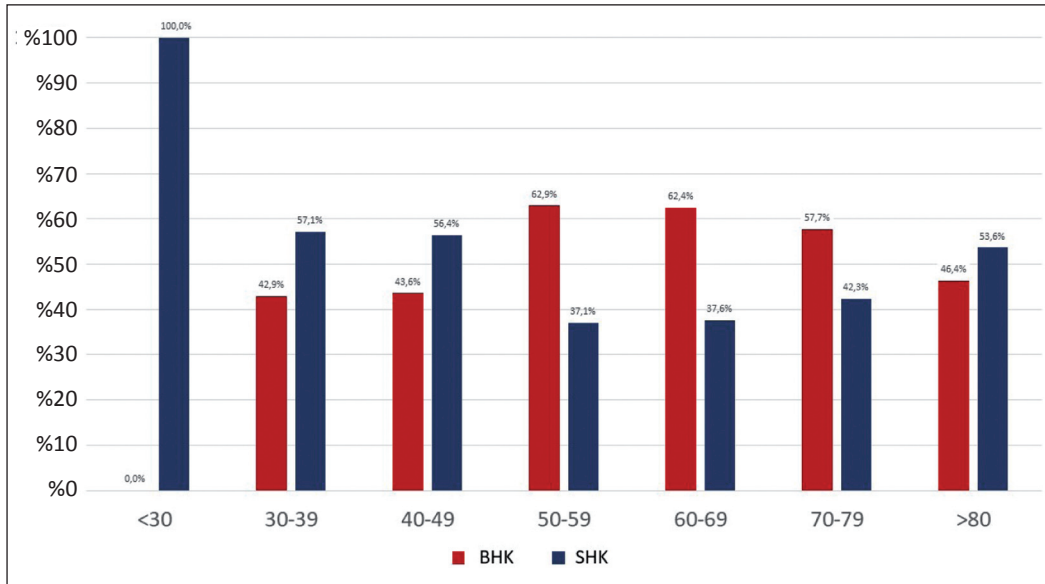


ŞEKİL 2: Melanom dışı deri kanseri tanısıyla izlenen hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları.

### BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TANILARIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

BHK ve SHK'li hastalar yaş ve cinsiyet bakımından benzer bulundu (sırasıyla  $p=0,77$  ve  $0,46$ ). Yüzde tutulum alanları ve rekürrens varlığı bakımından BHK ve SHK benzerdi. SHK'lerin %41,7'si agresif histopatolojik özelliklere sahipken, bu oran BHK'lerde 32,6 idi. SHK'lerde agresif alt tip oranı daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,18$ ). Ülserasyonun SHK'li hastaların %1,8'inde, BHK'li hastaların ise %19,3'ünde olduğu görüldü. Ülserasyon varlığı BHK'de daha sık bulundu ( $p<0,001$ ). Her iki karsinomda da tutulumun en sık

baş-boyun bölgesinde olduğu tespit edildi. SHK'lerde BHK ile karşılaştırıldığında, gövde ve ekstremitte tutulumunun daha sık olduğu (%17,6'ya karşı %4,7) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). MDDK tanılarla takip edilen hastaların ilk başvuru yerlerinin genellikle dermatoloji bölümü olduğu, rekürren karsinomlu hastaların ise çoğunlukla cerrahi bölümlere direkt başvurduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Laboratuvar bulgularından beyaz küre, lenfosit ve monosit sayıları; PDW, RDW ve MLO benzer tespit edildi. Nötrofil ve platelet sayıları ve bunlara paralel olarak NLO ve PLO, SHK tanısıyla takip edilen hastalarda daha yüksek saptandı ( $p$  değerleri sırasıyla 0,029; 0,009; 0,044; 0,016) (Tablo 2).



ŞEKİL 3: Melanom dışı deri kanseri tanısıyla izlenen hastaların kanser türüne göre yaş dağılımları.

Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizi sonucunda SHK'li hastalarda ülserasyonun daha az oranda görüldüğü, gövde ve ekstremitelerde tutulumunun daha sık olduğu ve NLO'nun daha yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla <0,001; <0,001 ve 0,044).

#### AGRESİF VE AGRESİF OLMAYAN MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Agresif MDDK'lerdeki kadın/erkek oranının agresif olmayan MDDK'lerden bir miktar daha fazla olduğu saptandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,11). Benzer şekilde SHK/BHK oranı da yine agresif tümörlerde daha fazla tespit edilmekle beraber, fark anlamlı bulunmadı (p=0,18). Rekürren karsinomu olan, ülserasyon izlenen, tümör lokalizasyonu baş-boyun bölgesi olan ve tam kanda PDW düzeyleri yüksek olan hastalarda MDDK'lerin agresif olma oranı artmıştır (p değerleri sırasıyla 0,008; 0,014; 0,036 ve 0,019). Agresif karsinomu olan hastaların ayrıca ilk başvuruda dermatoloji bölümüne başvurma oranları, agresif olmayan MDDK'ler ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (p=0,003). Agresif MDDK ve agresif olmayan MDDK'ler tümör lokalizasyonları bakımından benzerdi (Tablo 3).

Agresif MDDK'ler için risk faktörlerinin tanımlanması amacıyla yapılan lojistik regresyon analiz sonucunda rekürrens varlığının agresif tümör riskini 2,8

kat (%95 güven aralığı: 1,1-7,2; p=0,034) ve baş-boyun lokalizasyonunun 5,1 kat (%95 güven aralığı: 1,1-23,3; p=0,036) artırdığı gösterildi. Ayrıca PDW'deki her bir birimlik artışın agresif MDDK riskini 1,2 kat artırdığı saptandı (%95 güven aralığı: 1,03-1,3; p=0,015) (Tablo 3).

#### TARTIŞMA

MDDK'ler insanlarda en sık görülen kanserlerdir ve son yıllarda yapılan çalışmalar, MDDK'lerinin sıklığının giderek arttığını göstermiştir.<sup>2,3</sup> Çalışmamızda, tanı alan MDDK sıklığında literatürdekine benzer bir şekilde günümüze yaklaştıkça artış görülmüştür. Bu artışın, artan insidansın yanı sıra hem hasta ve doktorlarda artan farkındalık ve var olan MDDK'leri daha çok tanımalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tüm yaşlar göz önüne alındığında MDDK erkeklerde daha sıklı, ancak 30 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalarda kadın-erkek oranı eşitti. Harris ve ark.nın Amerika'da yaptıkları bir çalışmada, 40 yaşın altında MDDK'lerin kadınlarda daha sık olduğu ve 80 yaşın üzerindeki erkeklerde MDDK'leri kadınlardan iki-üç kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir.<sup>25</sup> Muzic ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada, bu sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Genç yaşta SHK kadınlarda sık iken 50-59 yaş aralığında erkeklerde daha sık olup, erkek/kadın oranı >80 yaşa kadar arta-

**TABLO 1:** MDDK tanısıyla takip edilen hastaların genel özellikleri.

Özellik	n (%)
Yaş (yıl)*	66,9 (13,4)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	182 (37,7)
Erkek	301 (62,3)
<b>MDDK tipi</b>	
BHK	276 (57,1)
SHK	207 (42,9)
<b>MDDK grubu (BHK)</b>	
Agresif BHK	30 (31,9)
Agresif olmayan BHK	64 (68,1)
<b>MDDK grubu (SHK)</b>	
Agresif SHK	42 (44,7)
Agresif olmayan SHK	52 (55,3)
<b>Ülserasyon varlığı</b>	
Var	19 (3,9)
Yok	185 (38,1)
<b>Pigmentasyon varlığı</b>	
Var	19 (3,9)
Yok	163 (33,5)
<b>Lokalizasyon</b>	
Baş-boyun	415 (90)
Gövde-ekstremiteler	46 (10)
<b>Yüz lokalizasyonlu karsinomlarda tutulum bölgeleri</b>	
H bölgesi	275 (68,4)
Diğer bölgeler	127 (31,6)
<b>MDDK türü</b>	
Rekürren	59 (12,9)
Yeni tanı	400 (87,1)
<b>İlk başvuru bölümleri</b>	
Dermatoloji	253 (52,1)
Cerrahi	206 (42,4)
<b>Laboratuvar değerleri</b>	
Beyaz küre*	9,1 (3,7)
Nötrofil**	4,8 (3,9-6,1)
Lenfosit*	3 (0,9)
Monosit**	0,6 (0,5-0,7)
Platelet*	293 (88,2)
PDW*	15,7 (4,9)
RDW*	14,1 (1,72)
NLO**	2,4 (1,8-3,3)
MLO**	0,29 (0,22-0,38)
PLO**	124 (93,4-155,8)

MDDK: Melanom dışı deri kanseri; BHK: Bazal hücreli karsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom; PDW: Trombosit dağılım genişliği (platelet distribution width); RDW: Eritrosit dağılım genişliği (red cell distribution width); NLO: Nötrofil lenfosit oranı; MLO: Monosit lenfosit oranı; PLO: Platelet lenfosit oranı. \* Ortalama (standart sapma), \*\* Oranlar (çeyrekler arası aralık).

rak devam etmektedir.<sup>26</sup> Türkiye'deki MDDK'lerin epidemiyolojisi ve insidansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ceylan ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak 40 yaş altı hastalarda MDDK erkeklerde sık iken yaşın artması ile birlikte erkek/kadın oranında azalma izlenmiştir.<sup>27</sup> Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarının yurt dışında yapılan çalışmalarla çelişmesinin birçok sosyokültürel nedeni olabilir. Yayınlarında genç hastalarda görülen kadın hâkimiyetinin ülkemizde görülmemesinin nedeni, ülkemizdeki genç kadın hastaların güneşlenme davranışları ve giyinme/örtünme alışkanlıklarındaki farklılıklara bağlanabilir. Öte yandan dış yayınlarda çok belirgin olarak izlenen 80 yaş ve sonrası erkek hâkimiyetinin ülkemiz gibi düşük-orta gelire sahip tarım toplumlarında izlenmemesi nedeniyle, o yaş erkeklerde uzun yıllar boyunca dışarıda çalışmaya bağlı olarak maruz kalınan UV miktarındaki artış ve buna paralel olarak izlenen MDDK riskindeki artış olduğu düşünülmektedir.

BHK en sık görülen MDDK'dir ve MDDK'lerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Benzer şekilde çalışmamızda da BHK oranı SHK'den fazlaydı, ancak BHK/SHK oranları yaşla değişim göstermekteydi. Çok genç ve çok yaşlılarda SHK'lerin sıklığı BHK'ye yaklaşmakta hatta geçmektedir. Ceylan ve ark.nın yaptığı çalışmada çok benzer bulgular mevcuttu.<sup>27</sup> Çok genç ve çok yaşlı hastalarda BHK/SHK oranları azalırken, en yüksek BHK/SHK oranları MDDK'lerin en sık görüldüğü 50-70 yaş aralığında izlendi. Oh ve ark.nın yaptığı ve 40.000'in üzerinde hastanın dâhil edildiği bir başka çalışmada, sonuçlarımıza benzer olarak 80 yaş ve üzeri hastalarda SHK oranının BHK'den fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup> Çok yaşlılarda SHK oranının BHK oranına yaklaştığını gösteren birçok çalışma mevcutken gençlerdeki BHK/SHK oranlarında çalışmalar arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir.<sup>2,27,28</sup> Yaşla birlikte BHK/SHK oranında görülen değişim gerçek insidans farkından kaynaklanabileceği gibi, 40 yaş altı ve 80 yaş üzeri hasta sayısının azlığından kaynaklanan yapay bir fark da olabilir.

BHK ve SHK klinik olarak çok benzerdir. Ayırıcı bazı özellikleri tanımlanmakla birlikte, MDDK'leri inspeksiyonla ayırmak güçtür. Sinz ve ark.nın yaptığı pigment olmayan deri kanserlerinde

**TABLO 2:** BHK ve SHK tanılarıyla takip edilen hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Özellik	BHK n (%)	SHK n (%)	P <sup>1</sup>	Risk oranı	%95 güven aralığı	P <sup>2</sup>
Yaş*	67,1 (12,1)	66,5 (14,5)	0,77			
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	94 (35,3)	80 (38,6)	0,46			
Erkek	172 (64,7)	127 (61,4)				
<b>MDDK grubu</b>						
Agresif	31 (32,6)	45 (41,7)	0,18			
Agresif olmayan	64 (67,4)	63 (58,3)				
<b>Ülserasyon varlığı</b>						
Var	17 (19,3)	2 (1,8)	<0,001	22,3	2,8-177,4	0,003
Yok	71 (80,7)	108 (98,2)				
<b>Lokalizasyon</b>						
Baş-boyun	246 (95,3)	159 (82,4)	<0,001	5,8	1,3-26,4	0,023
Gövde-ekstremiteler	12 (4,7)	34 (17,6)				
<b>Yüz lokalizasyonlu karsinomlarda tutulum alanları</b>						
H bölgesi	156 (64,7)	111 (73,5)	0,070			
Diğer bölgeler	85 (35,3)	40 (26,5)				
<b>MDDK tipi</b>						
Rekürren	28 (10,9)	29 (15,1)	0,19			
Yeni Tanı	229 (89,1)	163 (84,9)				
<b>İlk başvuru alan bölüm</b>						
Dermatoloji	171 (63,8)	76 (36,5)	<0,001			
Cerrahi	86 (32,1)	116 (55,8)				
<b>Laboratuvar değerleri</b>						
Beyaz küre*	9,6 (3,8)	8,5 (3,1)	0,14			
Nötrofil**	4,7 (3,7-5,7)	5,1 (4,1-6,4)	0,029			
Lenfosit*	3,1 (1,1)	2,1 (0,98)	0,42			
Monosit**	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0,21			
Platelet*	240,5 (75,6)	0,6 (0,5-0,8)	0,009			
PDW*	16,3 (5,1)	16,1 (5,7)	0,89			
RDW*	14,04 (3,9)	14,7 (2,7)	0,57			
NLO**	2,3 (1,7-3,2)	2,5 (1,8-3,3)	0,044	1,3	1,1-1,6	0,028
MLO**	0,28 (0,21-0,39)	0,29 (0,22-0,38)	0,22			
PLO**	120 (91,7-146,3)	132 (98,4-168,7)	0,016			

MDDK: Melanom dışı deri kanseri; BHK: Bazal hücreli karsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom; PDW: Trombosit dağılım genişliği (Platelet Distribution Width); RDW: Eritrosit dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width); NLO: Nötrofil lenfosit oranı; MLO: Monosit lenfosit oranı; PLO: Platelet lenfosit oranı.

\*Ortalama (standart sapma), \*\*Ortanca (çeyrekler arası aralık), p<sup>1</sup>: Tek değişkenli analiz sonuçları, p<sup>2</sup>: Çok değişkenli analiz sonuçları.

tanı doğruluğunu araştıran çalışmada, tek başına inspeksiyon ile doğru tanı koyma oranlarının ortalama %40,2 gibi düşük bir oranda olduğu görülmüştür.<sup>29</sup>

Yine aynı çalışmada, bu doğru tanı oranlarının dermatoskopi ile %51,3'e artırılabilirliği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Öte yandan dermatoskopi öncesi dikkatli bir inspeksiyon da dermatoskopinin sensitivite ve spesifite-

sini artırır. Dinnes ve ark.nın yaptığı sistematik bir derlemede, görsel inspeksiyon ve dermatoskopinin tek başlarına ve birlikte uygulandıklarında elde edilen doğruluk oranları karşılaştırılmış ve her iki yöntemin birlikte kullanılmasının keratinositik deri kanserlerinde tanı doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> Sonuçlarımız, ülserasyon varlığının MDDK'nin BHK olma ihtimalini artırdığını ve baş-boyun bölgesi dı-

**TABLO 3:** Agresif ve agresif olmayan MDDK'nin klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Özellik	Agresif olmayan		P <sup>1</sup>	Risk oranı	%95 güven aralığı	P <sup>2</sup>
	Agresif MDDK n (%)	MDDK n (%)				
Yaş*			0,27			
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	33 (43,4)	41 (32,3)	0,11			
Erkek	43 (56,6)	86 (67,7)				
<b>MDDK tipi</b>						
BHK	31 (40,8)	31 (40,8)	0,18			
SHK	45 (59,2)	63 (49,6)				
<b>MDDK türü</b>						
Rekürren	14 (18,4)	8 (6,3)	<b>0,008</b>	2,8	1,1-7,2	<b>0,034</b>
İlk tanı	62 (81,6)	118 (93,7)				
<b>Ülserasyon varlığı</b>						
Var	2 (2,8)	17 (13,4)	<b>0,014</b>			
Yok	70 (97,2)	110 (86,6)				
<b>Lokalizasyon</b>						
Baş-boyun	73 (96,1)	73 (96,1)	<b>0,036</b>	5,1	1,1-23,3	<b>p= 0,036</b>
Gövde-ekstremiteler	3 (3,9)	16 (12,9)				
<b>Yüz lokalizasyonlu karsinomlarda tutulum alanları</b>						
H bölgesi	48 (64)	74 (61,7)	0,74			
Diğer bölgeler	27 (36)	46 (38,3)				
<b>İlk başvuru bölümleri</b>						
Dermatoloji	34 (44,7)	41 (32,3)	<b>0,003</b>			
Cerrahi	42 (55,3)	86 (67,7)				
<b>Laboratuvar düzeyleri</b>						
Beyaz küre*	8,22 (2,73)	8,24 (2,63)	0,93			
Nötrofil**	5,1 (3,7-6,3)	4,8 (3,9-6,1)	0,74			
Lenfosit*	1,97 (0,67)	2,1 (0,65)	0,25			
Monosit**	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,64			
Platelet*	249,7 (76,7)	252,9 (73,9)	0,85			
PDW*	19,7 (5,7)	14,3 (6,6)	<b>0,019</b>	1,2	1,03-1,3	<b>0,015</b>
RDW*	14,26 (1,66)	14,34 (1,72)	0,52			
NLO**	2,39 (1,76-3,47)	2,37 (1,78-3,52)	0,49			
MLO**	0,27 (0,22-0,36)	0,29 (0,22-0,39)	0,58			
PLO**	121 (105-154)	123 (96-164)	0,37			

MDDK: Melanom dışı deri kanseri; BHK: Bazal hücreli karsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom; PDW: Trombosit dağılım genişliği (Platelet Distribution Width); RDW: Eritrosit dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width); NLO: Nötrofil lenfosit oranı; MLO: Monosit lenfosit oranı; PLO: Platelet lenfosit oranı. \*Ortalama (standart sapma), \*\*Ortanca (çeyrekler arası aralık), p<sup>1</sup>: Tek değişkenli analiz sonuçları, p<sup>2</sup>: Çok değişkenli analiz sonuçları.

şındaki yerleşimlerde SHK riskinin arttığını göstererek tanıda klinik olarak bize yardımcı olabilecek özelliklere dikkat çekmiştir. Ancak hastalarımızda dermatoskopik özellikler kaydedilmediğinden, BHK ve SHK ayırımında klinik özelliklerin yanı sıra dermatoskopik özelliklerin rolleri incelenememiştir. Öte yandan BHK ve SHK'li hastalarda görülen laboratuvar parametrelerinde farkların ortaya konması, "Kli-

nik ve dermatoskopik özelliklerin yanı sıra laboratuvar bulgularının da dâhil edilmesi tanı doğruluğunu artırmada yardımcı olabilir mi?" sorusunu akla getirmektedir. Çalışmamızda NLO'nun SHK'li hastalarda daha yüksek olduğu ve multivaryant analiz ile bu yüksekliğin MDDK'nin SHK olma riskini artırdığı gösterilmiştir. NLO, hızlı ve kolay çalışılmasının yanı sıra ucuz ve herkesçe erişilebilir olması nedeni ile in-



flamatuar ve neoplastik hastalıklarda, hastalık özelliklerine işaret edebilecek bir belirteç olarak araştırılmaktadır. NLO daha önce özofagus ve servikal SHL başta olmak üzere kutanöz ve internal birçok karsinomda araştırılmış ve NLO'nun karsinomları artırdığı ve başta sağkalım olmak üzere tümör evresi, diferansiyasyon, invazyon, tedavi yanıtı ve rekürrens riski gibi birçok karsinoma özgü özellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>31-34</sup> Baykan ve ark., deri kanserlerinde tam kan parametrelerini çalışmış ve sonuçlarımıza benzer olarak, NLO'nun SHK'li hastalarda BHK ile kıyaslandığında yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>35</sup> Klinik ve dermatoskopik özelliklerin yanı sıra laboratuvar parametreleri BHK/SHK ayırımında yol gösterici olabilir.

Agresif histopatolojik alt tipler hem BHK'de hem de SHK'de sıklıkla SHK'lerin %59,2'si orta ve az diferansiye olduklarından agresif histopatolojik özelliklere sahip MDDK grubuna dâhil edildi. BHK'lerin de %40,8'i bazoskuamöz, morfeiform veya infiltratif histopatolojik subtiplere sahip olduklarında yine agresif BHK olarak değerlendirildi. Literatürde agresif olmayan bir histopatolojik tip olarak değerlendirilen nodüler BHK en sık görülen BHK'dir. Bunu yine agresif olmayan bir tip olarak yüzeysel yayılan BHK izler ve birlikte tüm BHK'lerin yaklaşık %60-90'ını oluştururlar.<sup>27,36,37</sup> Çalışmamızda agresif MDDK oranlarının literatürdekinden yüksek çıkmasının nedeni, tüm MDDK'lerin subtiplerinin belirtilmemiş olması olabilir. Patolog, agresif subtipleri olan hastalarda bu tipleri özellikle belirterek agresif olmayan tipleri BHK ya da SHK şeklinde raporlama eğiliminde olabilir.

Agresif MDDK'lerde rekürrens sıklık ve histopatolojik özellik sağkalımı da etkiler.<sup>10,38,39</sup> Bu nedenle, histopatolojik olarak agresif alt tipler için risk faktörlerinin bilinmesi, hekime, tanı ve tedavideki bir sonraki adımlarını şekillendirmesinde yardımcı olabilir. Agresif MDDK'lerin klinik olarak tanınmasına yardımcı özellikler çok sınırlıdır. Lallas ark., SHK'li hastalarda klinik, dermatoskopik ve histopatolojik özelliklerin ilişkisi incelemiş ve klinik olarak tümörün düz oluşunun tümörün kötü diferansiye olma ihtimalini 4 kat artırdığını göstermiştir.<sup>40</sup> Yalçın ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada BHK'li hastalarda klinik ve histopatolojik özelliklerin korelasyonu incelenmiş

ve klinik olarak ülserasyon varlığının agresif histopatolojik alt tiplerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>41</sup> Ülserasyon varlığı çalışmamızda univaryant analizde agresif MDDK riski ile ilişkili bulunurken, multivaryant analiz sonrası bu riskin kaybolduğu görüldü. Çalışmamızda klinik olarak MDDK'nin rekürren olması ve baş-boyun lokalizasyonunda olmasının agresif histopatolojik tipler için bir ipucu olabileceği gösterilmiştir. Laboratuvar parametrelerinden de serum PDW düzeylerinin yüksekliğinin agresif MDDK riskini artırdığı gösterilmiştir. PDW daha önce başta meme olmak üzere birçok kanserde (pankreas, prostat, hepatoselüler karsinom) incelenmiş, başta sağkalım olmak üzere lenf nodu tutulumu, kanser evresi, diferansiyasyon ve benzeri birçok karsinom özelliği ile ilişkili bulunmuştur.<sup>20,22,42,43</sup> Li ve ark. da PDW düzeylerini deri kanserlerinden melanomda incelemiş ve diğer çalışmalara benzer şekilde artmış PDW düzeylerinin sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>44</sup> PDW karsinomlarda sıklıkla çalışılmış olmasına rağmen PDW ile karsinomların histopatolojik özelliklerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Huang ve ark., PDW ile karsinom histopatolojisi arasındaki ilişkiyi meme karsinomlu hastalarda incelemiş ve sonuçlarımıza benzer şekilde, PDW düzeyleri ile histopatolojik özellikler, özellikle diferansiyasyon derecesi arasında anlamlı ilişki göstermişlerdir.<sup>20</sup> Agresif ve agresif olmayan MDDK'lerin laboratuvar parametrelerinde farkların ortaya konması, "Klinik ve dermatoskopik özelliklerin yanı sıra laboratuvar bulgularının da dâhil edilmesi tanı doğruluğunu arttırmada yardımcı olabilir mi?" sorusunu akla getirmektedir.

Önemli veriler elde ettiğimiz bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğundan, hastaların ve MDDK'lerin klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıydı. Ayrıca patoloji raporlarında tüm MDDK'lerin alt tipleri ve diferansiyasyon dereceleri belirtilmemişti. Yine MDDK'lerin dermatoskopik özellikleri bilinmediğinden klinik, laboratuvar, dermatolojik ve histopatolojik özelliklerin birbiri ile ilişkisi değerlendirilemedi. Öte yandan çalışmamızın retrospektif oluşu, yüksek sayıdaki MDDK raporuna ulaşmamıza yardımcı oldu. Ayrıca çalışmamız, laboratuvar bulguları ile MDDK'lerin özellikleri arasın-

daki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. MDDK'nin klinik, laboratuvar, dermatoskopik ve histopatolojik bulgularının birlikte değerlendirildiği çok-merkezli geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

NLO'nun, SHK'li hastalarda BHK ile karşılaştırıldığında ve PDW'nin, agresif MDDK'de agresif olmayanlarla karşılaştırıldığında yükselmiş olduğu görüldü. Klinik ve dermatoskopik özelliklerin yanında tam kan parametrelerinin MDDK ayırıcı tanısı ve histopatolojik özelliklerini öngörmedeki yerinin değerlendirildiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Yıldız Hayran, Pınar İncel Uysal; **Tasarım:** Yıldız Hayran; **Denetleme/Danışmanlık:** Başak Yalçın, Güneş Gür Aksoy; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yıldız Hayran, Hatice Pelin Demirel Bulut, Ahmet Uğur Atılan; **Analiz ve/veya Yorum:** Yıldız Hayran, Pınar İncel Uysal; **Kaynak Taraması:** Hatice Pelin Demirel Bulut, Ahmet Uğur Atılan; **Makalenin Yazımı:** Yıldız Hayran; **Eleştirel İnceleme:** Pınar İncel Uysal, Başak Yalçın, Güneş Gür Aksoy; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Başak Yalçın, Güneş Gür Aksoy; **Malzemeler:** Yıldız Hayran.

## KAYNAKLAR

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80. [Crossref] [PubMed]
- Oh CM, Cho H, Won YJ, Kong HJ, Roh YH, Jeong KH, et al. Nationwide trends in the incidence of melanoma and non-melanoma skin cancers from 1999 to 2014 in South Korea. *Cancer Res Treat.* 2018;50(3):729-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(2):101-6. [Crossref] [PubMed]
- Emiroğlu N, Cengiz FP. [Retrospective analysis of non-melanoma skin cancer in Kütahya Tavşanlı Region]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2015;25(2):39-44. [Crossref]
- Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: a nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer Epidemiol.* 2018;56:154-60. [Crossref] [PubMed]
- Pondicherry A, Martin R, Meredith I, Rolfe J, Emanuel P, Elwood M. The burden of non-melanoma skin cancers in Auckland, New Zealand. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):210-3. [Crossref] [PubMed]
- Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, Morey-Esteve G, Vilardeall L, Osca-Gelis G, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: a population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:6-10. [Crossref] [PubMed]
- Nguyen-Nielsen M, Wang L, Pedersen L, Olesen AB, Hou J, Mackey H, et al. The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):463-8. [Crossref] [PubMed]
- Di Stefani A, Chimenti S. Basal cell carcinoma: clinical and pathological features. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(4):385-91. [PubMed]
- Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(5):491-508. [Crossref] [PubMed]
- Micali G, Lacarrubba F, Bhatt K, Nasca MR. Medical approaches to non-melanoma skin cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(12):1409-21. [Crossref] [PubMed]
- Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S125-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fahradyan A, Howell AC, Wolfswinkel EM, Tsuha M, Sheth P, Wong AK. Updates on the management of non-melanoma skin cancer (NMSC). *Healthcare (Basel).* 2017;5(4):E82. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Garg AD, Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: from danger signals to mimicry of pathogen defense responses. *Immunol Rev.* 2017;280(1):126-48. [Crossref] [PubMed]
- Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, van den Berg TK, Matlung HL. Neutrophils in cancer. *Immunol Rev.* 2016;273(1):312-28. [Crossref] [PubMed]
- Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115(4):470-9. [Crossref] [PubMed]
- Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ameratunga M, Chénard-Poirier M, Moreno Candilejo I, Pedregal M, Lui A, Dolling D et al. Neutrophil-lymphocyte ratio kinetics in patients with advanced solid tumours on phase I trials of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Eur J Cancer.* 2018;89:56-63. [Crossref] [PubMed]

20. Huang Y, Cui MM, Huang YX, Fu S, Zhang X, Guo H, et al. Preoperative platelet distribution width predicts breast cancer survival. *Cancer Biomark*. 2018;23(2):205-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Yu YJ, Li N, Yun ZY, Niu Y, Xu JJ, Liu ZP, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. *Neoplasma*. 2017;64(4):594-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Xia W, Chen W, Tu J, Ni C, Meng K. Prognostic value and clinicopathologic features of platelet distribution with in cancer: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2018;24:7130-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(6 Pt 1):1118-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*. 2003;148(2):195-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):528-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(6):890-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Ceylan C, Oztürk G, Alper S. Non-melanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol*. 2003;30(2):123-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Chahal HS, Rieger KE, Sarin KY. Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):353-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Sinz C, Tschandl P, Rosendahl C, Akay BN, Argenziano G, Blum A, et al. Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1100-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Matin RN, Wong KY, Aldridge RB, et al; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD011901. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Huang Y, Sun Y, Peng P, Zhu S, Sun W, Zhang P. Prognostic and clinicopathologic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1165-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Lo WC, Wu CT, Wang CP, Yang TL, Lou PJ, Ko JY, et al. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic determinant of T3-4 hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1980-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, Aoki M, Takai Y, Mizunuma H. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):989-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Sebastian N, Wu T, Bazan J, Driscoll E, Willers H, Yegya-Raman N, et al. Pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio is associated with overall mortality in localized non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;134:151-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Baykan H, Cihan YB, Ozyurt K. Roles of white blood cells and subtypes as inflammatory markers in skin cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2303-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Vakirlis E, Trakatelli M, et al. Farmers develop more aggressive histologic subtypes of basal cell carcinoma. Experience from a Tertiary Hospital in Northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(Suppl 3):17-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Rivers JK, Mistry BD, Hung T, Vostretsova K, Mistry N. A 13-year retrospective study of basal cell carcinoma in a Canadian Dermatology Practice: a comparison between anatomical location and histopathologic subtypes. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):233-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):811-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, Den Bakker MA, Hovius SE, Mureau MA. The effect of differentiation grade of cutaneous squamous cell carcinoma on excision margins, local recurrence, metastasis, and patient survival: a retrospective follow-up study. *Ann Plast Surg*. 2015;75(3):323-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1308-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, Kilic AI, Sari AG, Cerman AA, et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15448-53. [[PubMed](#)]
42. Zuo X, Kong W, Feng L, Zhang H, Meng X, Chen W. Elevated platelet distribution width predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark*. 2019;24(3):307-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Fu S, Zhang X, Niu Y, Wang RT. Prostate specific antigen, mean platelet volume, and platelet distribution width in combination to discriminate prostate cancer from benign prostate hyperplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):699-702. [[PubMed](#)]
44. Li N, Diao Z, Huang X, Niu Y, Liu T, Liu ZP, et al. Increased platelet distribution width predicts poor prognosis in melanoma patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):2970. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]