T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DERİNİN VE ORAL KAVİTENİN İN SİTU VE MİNİMAL İNVAZİV SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA SYNDECAN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI: TANISAL AMAÇLI KULLANIMI

Dr. Fuad ATABAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DERİNİN VE ORAL KAVİTENİN İN SİTU VE MİNİMAL İNVAZİV SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA SYNDECAN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI: TANISAL AMAÇLI KULLANIMI

Dr. Fuad ATABAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat DEMİRİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2022

TEŞEKKÜR

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

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve destek olan Uzm. Dr. Ali Fuat Çiçek, Uzm. Dr. Ertuğrul Çelik, Uzm. Dr. İbrahim YAVAN, Uzm. Dr. Elçin KADAN, Uzm. Dr. Egemen AKINCIOĞLU, Uzm. Dr. Aysu SADİOĞLU, Uzm. Dr. Duygu TÜRKBEY ŞİMŞEK ve Uzm. Dr. Melih KILINÇ'a,

Eğitimimin başından itibaren sabırla ve bilgisiyle her zaman arkamda olduğunu hissettiğim kıymetli abim Uzm. Dr. Ali COŞKUN ve ablam Uzm. Dr. Hatice AKMAN'a,

Birlikte çalıştığım, eğitim sürecimi güzelleştiren, her daim sevgi ve desteklerini hissettiğim, dosttan öte kardeşlerim Dr. Ceren SAĞIROĞLU, Dr. Merve MERT, Dr. Duygu BAYRAM ve Dr. Pelin SEÇKEN'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Zeliha YILDIZ, Dr. Ceren BİLGİN, Dr. Asif BAYRAMOV, Dr. Zeynep GICIR, Dr. Narin KARAGÖZ'e,

Çalışmamda vakaların çalışmaya hazır hale getirilmesinde ve raporların temininde büyük emeği olan Sefer SAĞLAM'a, arşiv kısmında emeği geçen Satılmış ARSLAN ve Havva TÜRK'e, sabrı ve immünohistokimyasal çalışmanın yapılmasındaki emeği için Ahmet Emrah ÖZENÇ'e ve birlikte çalıştığım tüm iş arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem Şehri ATABAY ve yokluğuna asla alışamayacağım babam Mehmet ATABAY'a; ayrıca hayatıma girdikleri günden itibaren yardımlarını ve güleryüzlerini eksik etmeyen kayınvalidem Zeynep DALGIN, kayınpederim Bilgi DALGIN ve kardeşlerim Yavuz ATABAY, Selin ATABAY ve Aybüke DALGIN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde gelişiyle hayatımızı değiştiren canım oğlum Mehmet Pars'a ve tanıştığımız ilk günden itibaren, her günümde varlığını, desteğini ve sonsuz sevgisini hissettiğim, ebedi aşkım, değerli eşim Dr. Nilsu ATABAY'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Fuad ATABAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER viii
TABLOLAR ix
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1.KÜTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA 4
2.1.1.Epidemiyoloji 4
2.1.2.Etyoloji 4
2.1.3.Histopatolojik Özellikler 5
2.1.4.Prognoz, Histopatolojik Derecelendirme ve Evreleme 5
2.1.5.Histopatolojik Alt Tipler 12
2.1.5.1.Verrüköz karsinoma 12
2.1.5.2.İğsi Skuamöz Hücreli Karsinoma 14
2.1.5.3.Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma 15
2.1.5.4.Keratoakantoma/Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma 16
2.1.5.5.Adenoskuamöz karsinoma 18
2.1.5.6.Berrak hücreli skuamöz karsinoma 20
2.1.5.7.Derinin lenfoepitelyoma benzeri karsinomu (LELCS) 21
2.1.5.8.Sarkomatoid özellikli skuamöz hücreli karsinoma (karsinosarkoma veya metaplastik karsinoma) 22
2.1.5.9.Osteoklast benzeri dev hücreler içeren skuamöz hücreli karsinoma . 23
2.1.5.10.Psödovasküler skuamöz hücreli karsinoma 23
2.2.SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA İN SİTU (BOWEN HASTALIĞI) ... 24
2.3.PREKÜRSÖR LEZYONLAR 27
2.3.1.Aktinik Keratoz 27
2.3.2Arsenik Keratoz 29
2.4.ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA 29

2.4.1.Epidemiyoloji 29
2.4.2.Etyoloji 30
2.4.3.Histopatolojik Özellikler 31
2.4.4.Prognoz, Histopatolojik Derecelendirme ve Evreleme 31
2.5.PREKÜRSÖR LEZYONLAR 35
2.5.1.Oral Potansiyel Malign Bozukluklar ve Oral Epitelyal Displazi 35
2.6.PATOGENEZ VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER 37
2.7.ÇALIŞMADA KULLANILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER 40
2.7.1.Syndecan-1 (CD138) 40
2.7.2.P53 44
2.7.3.Ki-67 45
3.MATERYAL VE METOD 46
3.1.VAKA SEÇİMİ 46
3.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM 48
3.3.İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ 48
3.4.İSTATİKSEL YÖNTEM 50
4.BULGULAR 52
4.1.OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 52
4.1.1.Yaş ve Cinsiyet 52
4.2.OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 55
4.2.1.Lokalizasyon 55
4.2.2.Tümör Çapı ve Kalınlığı 56
4.2.3.Syndecan-1 Ekspresyonu 58
4.2.4.P53 Ekspresyonu 68
4.2.5.Ki-67 Proliferasyon İndeksi 71
4.2.6.Alternatif Skorlama ile İmmünhistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi 77
5.TARTIŞMA 86
5.1.OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 90
5.1.1.Yaş ve Cinsiyet 90
5.2.OLGULARIN KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ 91
5.2.1.Lokalizasyon 91

5.2.2.Syndecan-1 Ekspresyonu ve Klinik Parametreler ile İlişkisi..... 91
5.2.3.P53 ekspresyonu 97
5.2.4.Ki-67 proliferasyon indeksi 98
6. SONUÇLAR 99
7. KAYNAKLAR 103
8. ÖZGEÇMİŞ 117
9. EKLER..... 118

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APC: Adenomatous Polyposis Coli

BAX: Bcl-2 Associated X protein

BSPL: Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon

BWH: Brigham and Women's Hospital

C-SCC: Klasik Skuamöz Hücreli Karsinoma

CD10: Cluster of differantiation 10

CD138: Cluster of differantiation 138

CD31: Cluster of differantiation 31

CD34: Cluster of differantiation 34

CD68: Cluster of differantiation 68

CEA: Carcinoembryonic antigen

CK5/6: Sitokeratin 5/6

CK10: Sitokeratin 10

CK7: Sitokeratin 7

DNA: Deoskiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr Virüs

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: Epitelyal membran antijeni

EMT: Epitelyal-Mezenkimal Transformasyon

ERG: ETS (erythroblast transformation-specific)-Related Gene

ERK 1/2: Extracellular Signal-Regulated Kinases

FHIT: Fragile Histidine Triad

GVHD: Graft Versus Host Disease

HIV: Human immunodeficiency virus

HMB-45: Human Melanoma Black

HPV: Human Papilloma Virus

HS-GAG: Heparan Sülfat Glukozaminoglikan

HSPG: Heparan Sülfat Proteoglikan

IARC: International Agency for Research on Cancer

KA-SCC: Keratoakantoma benzeri Skuamöz Hücreli Karsinoma

LELCS: Lymphoepithelioma Like-Carcinoma of the Skin

LOH: Loss of Heterozygosity

Melan A (Mart-1): Melanoma Associated Antigen Recognized by Autologous Cytotoxic T Lymphocytes

MMP: Matriks Metalloproteinaz

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NF1: Nörofibromatozis tip 1

NOTCH 1: Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 1

NOXA: Phorbol-12-myristate-13-acetate-indeuced protein 1

OPMD: Oral Potential Malign Disorders

PAS: Periodic Acid-Schiff

PAX8: Paired Box gene 8

PCR: Polymerase Chain Reaction

PPOI: Predominant Pattern Of Invasion

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10

PUMA: P53 Upregulated modulator of apoptosis

PUVA: Psöralen ve Ultraviyole A

Rab5: RAS analog in Brain 5

RAS: Rat Sarcoma Virus

RB: Retinoblastoma

RCC: Renal Cell Carcinoma

S100: 100 percent solubility in saturated ammonium sulfate

SCC-IS: İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma

SMA: Smooth Muscle Actin

TGF: Transformin Growth Factor

UV: Ultraviyole

VC: Verrüköz Karsinoma

WPOI: Worst Pattern Of Invasion

WT1: Wilms' Tumor geni 1

ŞEKİLLER

Şekil 1. Verrüköz karsinoma (H&E, x20 ve x100)..... 14
Şekil 2. Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x100)..... 16
Şekil 3. Benign keratoakantoma (H&E, x20) ve Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x40)..... 18
Şekil 4. Adenoskuamöz karsinoma (H&E, x60; IHK p63, x60; HK müsikarmin x100) 19
Şekil 5. Berrak hücreli skuamöz karsinoma (H&E, x100). 20
Şekil 6. Bowen hastalığı (H&E, x100). 26
Şekil 7. Aktinik keratoz (H&E, x60). 28
Şekil 8. Syndecan-1 ekspresyon skorlaması 49
Şekil 9. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları..... 56
Şekil 10. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları..... 56
Şekil 11. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (Olgu no.7). 58
Şekil 12. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (Olgu no.80) 59
Şekil 13. Verrüköz karsinoma (Olgu no.103)..... 61
Şekil 14. Verrüköz karsinoma (Olgu no.64)..... 62
Şekil 15. Skuamöz hücreli karsinomun syndecan-1 skor düzeylerine ait ROC eğrisi 66
Şekil 16. Verrüköz karsinomun syndecan-1 skoru düzeylerine ait ROC eğrisi 67
Şekil 17. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların p53 ekspresyon durumları... 68
Şekil 18. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (Olgu no.71). 69
Şekil 19. Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre Ki-67 proliferasyon indeksi skorlarının sütun grafik olarak dağılımı..... 72
Şekil 20. In situ skuamöz hücreli karsinoma (Olgu no.75)..... 73
Şekil 21. Keratoakantoma (Olgu no.15) 74
Şekil 22. Psödoepitelyomatöz hiperplazi (Olgu no.26) 75

TABLOLAR

Tablo 1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk sınıflaması (27).... 6
Tablo 2. Brigham and Women's sınıflama sistemi 8
Tablo 3. TNM deri tümörleri sınıflaması (göz kapağı, baş ve boyun, perianal, vulva, penis dışı bölgeler) 8
Tablo 4. TNM deri tümörleri sınıflaması (baş ve boyun bölgesi) 10
Tablo 5. Skuamöz Hücreli Karsinoma Subtipleri..... 12
Tablo 6. Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma Risk Sınıflaması Modeli 33
Tablo 7. TNM oral kavite tümörleri sınıflaması 33
Tablo 8. Oral Epitelyal Displazi Tanı Kriterleri..... 37
Tablo 9. Histopatolojik tiplerine göre vakaların dağılımı ve sayıları..... 47
Tablo 10. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların demografik ve lokalizasyon özellikleri..... 52
Tablo 11. Demografik özelliklerin histopatolojik tanı gruplarına göre farklılıkları . 54
Tablo 12. Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre klinik tanımlayıcı parametreleri 57
Tablo 13. Histopatolojik tanı gruplarında olguların syndecan-1 ekspresyon skorlarına göre dağılımı 60
Tablo 14. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların syndecan-1 ekspresyon skorlarının farklılıkları ve anlamlılık düzeyleri 63
Tablo 15. Oral kavite/dudak kökenli lezyonlarda olguların klinikopatolojik özellikleri..... 64
Tablo 16. Skuamöz hücreli karsinoma olgularının, syndecan-1 ekspresyon dereceleri ile tümör çapı, tümör kalınlığı ve pT evresi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri..... 65
Tablo 17. Syndecan-1 skoruna ait optimum kesinti noktasında (1,50) geçerlilik (validite) verileri..... 66
Tablo 18. Keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularında p53 ekspresyonu ile tümör çapı ve yaş arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri..... 70

Tablo 19. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların Ki-67 skoru değerlendirme sonuçları 71
Tablo 20. Gruplara göre olguların Ki-67 proliferasyon indeksi skorlarının farklılıkları ve anlamlılık düzeyleri 76
Tablo 21. Çalışmada kullanılan antikorların gruplara göre T (malignite tanısı) skoru değerleri 78
Tablo 22. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların syndecan-1, p53 ve Ki-67 antikorlarına ait T skorlarındaki farklılıkları ve anlamlılık değerleri 80
Tablo 23. Tüm histopatolojik tanı gruplarında T skorlarına göre antikorların ve immünohistokimyasal panellerin minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma tanısında geçerlilik (validite) değerleri 82
Tablo 24. Verrüköz karsinoma olgularının benign skuamöz proliferatif lezyon grubu olgularından ayrımında syndecan-1 ve Ki-67 proliferasyon indeksi T skorlarına ait tekil ve çoklu geçerlilik (validite) değerleri 83

ÖZET

Giriş ve Amaç: Derinin skuamöz hücreli karsinomu, melanoma dışı deri kanserlerinde mortalitenin en önemli nedenidir. Syndecan-1 (CD138)'in başta oral kavite kökenli skuamöz hücreli karsinomada olmak üzere birçok tümörde tanısal veya prognostik amaçlı kullanılabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda bu amaçla deri ve oral kavite kökenli minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, verrüköz karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma vakalarında syndecan-1 antikorunun ve diğer tanıya yardımcı antikorların (p53 ve Ki-67) tanıda önemini göstermeyi ve patoloji pratiğine katkılarını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntemler: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2000-2022 yılları arasında tanı almış, deri ve oral kavite yerleşimli 65 skuamöz hücreli karsinoma, 37 in situ skuamöz hücreli karsinoma ve 14 benign skuamöz proliferatif lezyon tanılı olgu çalışmaya alındı. Lezyonlarda klasik histomorfolojik bulgular ile syndecan-1, p53 ve Ki-67 antikorlarının ekspresyon paternleri incelenerek ortaya çıkan bulgular klasik istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi.

Bulgular: İmmünohistokimyasal değerlendirmede verrüköz karsinoma dışındaki minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomalarda ve özellikle invazyon alanında syndecan-1 ekspresyonunda belirgin azalma izlendi. Syndecan-1 ekspresyonunun, tümör boyutu ile de negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Minimal invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinomalarda Ki-67 proliferasyon indeksi skoru ve p53 ekspresyonu, benign skuamöz proliferatif lezyonlara göre daha yüksek saptandı. Verrüköz karsinoma olguları ayrı olarak değerlendirildiğinde, benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile normal deri ve mukozaya göre anlamlı bir syndecan-1 ekspresyon kaybı gösterdi.

Sonuç: Syndecan-1 antikorunun derinin skuamöz hücreli karsinomunda tanısal amaçlı kullanımı ve önemi hakkındaki bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız minimal invaziv kütanöz skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1'in ve diğer immünohistokimyasal belirteçler (p53 ve Ki-67) ile birlikte kullanımının invazyon varlığını saptamada ve verrüköz karsinoma vakalarının tanısında yararlı

olduğunu göstermiştir. Ancak olgu sayımız kısıtlı olduğundan ve prognoz ile ilgili bilgi edinilemediğinden syndecan-1 ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Syndecan-1, CD138, verrüköz karsinoma, minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, oral kavite, deri.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Squamous cell carcinoma of the skin is the most important cause of mortality in non-melanoma skin cancers. It is reported that syndecan-1 (CD138) can be used as a diagnostic or prognostic tool in many tumors, especially in oral squamous cell carcinoma. For this purpose, we aimed to show the importance of expression patterns of syndecan-1 and other diagnostic antibodies (p53 and Ki-67) in the diagnosis of minimally invasive squamous cell carcinoma, verrucous carcinoma and in situ squamous cell carcinoma cases of skin and oral cavity, and to investigate their contribution to routine pathology practice.

Materials and methods: 65 cases of cutaneous and oral squamous cell carcinoma, 37 in situ squamous cell carcinoma and 14 benign squamous proliferative lesion cases diagnosed between 2000-2022 in the Medical Pathology Department of Gülhane Training and Research Hospital were included in the study. Classical histomorphological findings and immunohistochemical expression patterns of syndecan-1, p53 and Ki-67 antibodies in the lesions were examined and the findings were evaluated with classical statistical methods.

Results: In the immunohistochemical assessment, a significant decrease in syndecan-1 expression was observed in minimally invasive squamous cell carcinomas other than verrucous carcinoma and especially in the invasive fronts. Syndecan-1 expression was also negatively correlated with tumor size. Ki-67 proliferation index score and p53 expression level were found to be higher in invasive and in situ squamous cell carcinomas than in benign squamous proliferative lesions. When verrucous carcinoma cases were evaluated separately, they showed a significant loss of syndecan-1 expression compared to benign squamous proliferative lesions, normal skin and oral mucosa.

Conclusion: Our knowledge about the diagnostic use and importance of syndecan-1 in squamous cell carcinoma of the skin is very limited. Our study, showed that the use of syndecan-1 and other immunohistochemistry markers (p53 and Ki-67) in minimally invasive cutaneous squamous cell carcinoma cases is useful in detecting the presence of invasion and diagnosing verrucous carcinoma cases. However, new

studies on syndecan-1 are needed because the number of our cases is limited and information about prognosis cannot be obtained.

Key words: Syndecan-1, CD138, verrucous carcinoma, minimally invasive squamous cell carcinoma, oral cavity, skin.

1. GİRİŞ

Derinin skuamöz hücreli karsinomu, melanoma dışı deri kanserlerinde bazal hücreli karsinomadan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir ve tüm melanoma dışı deri kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma sebepli mortalite oranları düşük olmasına rağmen yaygınlığı nedeniyle toplumda melanoma, renal hücreli karsinoma ve orofarengeal karsinoma kadar mortaliteye neden olmaktadır (1–4). Skuamöz hücreli karsinoma insidansı coğrafik enleme göre geniş farklılık göstermektedir. Avustralya ve Okyanusya ülkelerinde daha yüksek, Kuzey Avrupa ülkelerinde ise daha düşük olmak üzere insidans 5-499/100.000 olarak belirtilmiştir. Geçtiğimiz dekatlara göre insidansta artış eğilimi bulunduğu da bildirilmektedir (1,5).

Solar ultraviyole radyasyon aktinik keratoz ve skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde esas etmendir ve kümülatif güneş maruziyeti ile skuamöz hücreli karsinoma gelişimi arasında önemli düzeyde korelasyon bulunmaktadır. Ultraviyole radyasyon, p53 tümör süpresör geninde pirimidin dimerlerinin oluşumu ile karakterize "imza mutasyonlar" olarak adlandırılan mutasyonlara sebep olmaktadır. Ultraviyole radyasyon nedenli mutasyonlar, alan kanserizasyonuna neden olarak, bu bölgeleri aktinik keratoz ve skuamöz hücreli karsinoma gelişimine açık hale getirmektedir (6). Kümülatif güneş maruziyeti yanı sıra solaryum, Psöralen ve Ultraviyole A (PUVA) terapisi gibi artifisyel ultraviyole radyasyon etkenleri de etyolojik faktörler arasında yer almaktadır ve olguların %7,5 kadarında esas neden olarak öne çıkmaktadır (7). Solid organ transplantasyonu başta olmak üzere çeşitli nedenlerle immünsüpresyon altındaki olgularda da kütanöz skuamöz hücreli karsinoma gelişme riskinde ciddi artış bulunmaktadır ve bu hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. Diğer tanımlanmış ancak daha az rastlanılan etyolojik nedenler arasında pestisitler, arsenik ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasal ajanlar ve terapötik iyonizan radyasyon sayılmaktadır (5).

Oral kavite kanserleri, tüm kanserler arasında görülme sıklığı ve mortalite sıralamasına göre 16.sırada yer almaktadır. Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlasını histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma olguları oluşturmaktadır.

Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomu, rekürrensin sık görülmesi ve hastalık sebepli mortalite oranının oldukça yüksek olması nedeniyle önem taşımaktadır (8,9).

Oral skuamöz hücreli karsinoma etyolojisinde temel faktörler alkol ve tütün kullanımıdır ve bu faktörlerin birlikte sinerjistik etkisi olduğu belirtilmektedir. İyi tanımlanmış diğer etyolojik etkenler arasında betel/areka cevizi tüketimi, HPV enfeksiyonu, oral kandidiyazis, düşük oral hijyen sebepli kronik inflamasyon sayılmaktadır (10,11).

Syndecan molekülleri çeşitli büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinler, adhezyon reseptörleri, proteinazlar ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşimde bulunan transmembran proteoglikanlardır. Bu etkileşimleri nedeniyle syndecan ailesi üyeleri adhezyon, anjiyogenez, inflamasyon, doku onarımı ve invazyon gelişimi gibi birçok süreçte aktif olarak yer almaktadırlar (12). Syndecan ailesi syndecan-1, syndecan-2, syndecan-3 ve syndecan-4 olmak üzere vücutta farklı dokularda farklı oranlarda bulunan dört syndecan üyesi içermektedir. Grubun üyeleri arasında en çok dikkat çeken syndecan-1 temel olarak epitel hücrelerinde yoğunlaşmaktadır. Syndecan-1, ekstrasellüler kısmında heparan sülfat içermektedir ve fonksiyonlarının birçoğunu bu molekülün etkileşimleri yoluyla gerçekleştirmektedir (13).

Syndecan-1 birçok dokuda normal olarak eksprese edilmekle birlikte bazı kanser türlerinde ekspresyonunda azalma veya artma şeklinde anormal ekspresyon paternleri görülmüş olup, bu değişikliklerin tanısal amaçlı kullanılabileceği, prognoz ile ilişkili olabileceği ve yeni tedavi modalitelerine imkan sağlayabileceği düşünülmüştür (14).

Syndecan-1, oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomu, kolorektal adenokarsinoma, gastrik adenokarsinoma ve prostat adenokarsinomu olgularında araştırılmıştır ve ekspresyon kaybının kötü prognostik veri olduğu belirtilmiştir. Oral kavitenin premalign lezyonlarında da ekspresyon kaybı saptanmış olup, invazyonun erken dönemde teşhisine katkı sağlayabileceği ifade edilmiştir (14,15). Derinin skuamöz hücreli karsinomunda literatürde bu amaçla yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır ve mevcut çalışmalar kısıtlı sayıda vaka ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda, tanı zorluğu gösteren, derinin ve oral kavitenin minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1 ekspresyonunun tanısal önemini saptayarak rutin pratikte uygulanabilirliğini araştırmak ve syndecan-1 ekspresyonunun, klinik parametreler ve rutin pratikte uygulanan diğer immünohistokimyasal belirteçler ile ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KÜTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA

2.1.1.Epidemiyoloji

Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma melanoma dışı deri kanserleri arasında bazal hücreli karsinomadan sonra en sık görülen deri kanseridir ve genel kabul görmüş kanıya göre melanoma dışı deri kanserlerinin yaklaşık %20 kadarını oluşturmaktadır. Bazal hücreli karsinomaya göre daha az sıklıkta rastlanmasına rağmen lokal rekürrens ve uzak metastaz oranlarının daha yüksek olması nedeniyle önem taşımaktadır. Skuamöz hücreli karsinoma insidansı bulunulan enleme göre farklılık göstermekte olup yıllık yaklaşık 5-499/100.000 arasında değişen oranda görüldüğü bildirilmektedir ve geçtiğimiz dekatlara göre sıklığı giderek yükselmektedir (1,5).

2.1.2.Etyoloji

Solar ultraviyole radyasyon, aktinik keratoz ve skuamöz hücreli karsinomun en sık çevresel nedenidir ve kümülatif güneş maruziyeti ile skuamöz hücreli karsinoma gelişimi arasında ciddi korelasyon mevcuttur. Özellikle UV-A ve UV-B olmak üzere ultraviyole radyasyonun p53 tümör süpresör geninde spesifik mutasyonlar yoluyla skuamöz hücreli karsinomaya yol açtığı moleküler yolaklar ile gösterilmiştir. Solaryum gibi artifisyel ultraviyole radyasyon etkenlerinin de benzer şekilde skuamöz hücreli karsinoma riskini arttırdığına ve vakaların %7,5 kadarında ana etyolojik faktör olduğuna dikkat çekilmiştir. Psöriyazis hastalarında kullanılan PUVA tedavisi de artifisyel ultraviyole radyasyon etkeni olarak gösterilmektedir (5,7,16,17).

Solid organ transplantasyonu, lösemi/lenfoma, HIV gibi immünitenin baskılandığı durumlar da kütanöz skuamöz hücreli karsinoma riskinde ciddi artışa yol açmaktadır. Solid organ transplantasyonu sonrasında immünsüpresyona bağlı olarak skuamöz hücreli karsinoma gelişme riski genel toplum ortalamasına göre yaklaşık 65-250 kat artmaktadır ve immünsüpresyon altında prognozun daha kötü olduğuna dair veriler mevcuttur. HIV/AIDS hastalarında genel topluma göre 2.6 kat risk artışından

söz edilmektedir. Non-Hodgkin lenfoma hastalarında da genel topluma göre insidansın arttığı ve rekürrens riskinin beklenenden yüksek olduğu bilinmektedir (5,18–21).

Birçok akut ve kronik inflamatuar hastalığın tedavisinde yer alan glukokortikoidler de skuamöz hücreli karsinoma riskinde artışa neden olmaktadır (22,23). Diğer tanımlanmış ancak, daha az rastlanılan etkenler arasında pestisitler, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve terapötik iyonizan radyasyon bulunmaktadır. Sigara kullanımı, HPV enfeksiyonu, oral kontraseptif ve postmenapozal hormon replasmanı, yüksek vücut kitle indeksi skuamöz hücreli karsinoma etyolojisinde suçlanılan diğer faktörler olmakla birlikte bu konuda daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (5).

2.1.3.Histopatolojik Özellikler

Skuamöz hücreli karsinoma, büyük kısmı prekürsör lezyon olan aktinik keratoz zemininde gelişen, bazal membranı aşarak dermise infiltre olan atipik skuamöz hücrelerden oluşmaktadır. Atipik skuamoid hücreler geniş, eozinofilik, bazen diskeratotik veya berrak sitoplazmalı ve belirgin nükleol içeren, veziküler ve bazofilik nükleuslu büyük hücrelerdir. Bu hücreler bazıları atipik olmak üzere çok sayıda mitoz içermektedir. Tümörün periferinde yerleşimli hücreler daha dar sitoplazmalı ve küçük boyutlu olup, tümörün merkezine doğru hücre boyutları artar, tek hücre keratinizasyonları ve skuamöz yumaklar görülür. İyi diferansiye tümörlerde keratinizasyon yaygındır, intersellüler köprüleşmeler belirgindir. Tümör adaları çevresinde lenfositleri, plazma hücrelerini ve eozinofil lökositleri de içeren inflamatuar yanıt görülür (24–26).

2.1.4.Prognoz, Histopatolojik Derecelendirme ve Evreleme

Tümörün derecelendirmesi prognostik açıdan öneme haiz olup içeriğindeki diferansiye hücrelerin yüzdesine göre yapılmaktadır: tümör %25'ten az oranda undiferansiye hücre içeriyorsa grade 1, %25-50 arasında undiferansiye hücre içeriyorsa grade 2, %50-75 arasında undiferansiye hücre içeriyorsa grade 3, tümörün %75'ten fazlasını undiferansiye hücreler oluşturuyorsa grade 4 olarak değerlendirilmektedir. Skuamöz hücreli karsinoma vakaları genellikle iyi ve orta derecede diferansiye tümörler olarak rastlanmaktadır (26).

Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma olgularının büyük kısmında lokal eksizyon ile sekelsiz kür elde edilmektedir ancak, dünya genelinde vakaların yaklaşık %2-4 kadarında hastalığa bağlı mortalite oranları bildirilmektedir. Bu sebeple lokal rekürrens ve uzak metastaz gelişimi açısından riskli olguları saptayabilmek ve erken önlem alabilmek adına klinik ve patolojik faktörler belirlenmiştir (2). Klinik önerilere ve kanıt düzeyine göre AJCC (American Joint Committee on Cancer), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve BWH (Brigham and Women's Hospital) dereceleme ve evreleme sistemlerinin kullanımı öncelikle önerilmektedir (27).

Tablo 1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk sınıflaması (27)

Parametreler	Düşük Riskli	Yüksek Riskli
Klinik Parametreler		
Lokalizasyon [1] ve boyut [2]	Düşük riskli bölgede ve <20 mm	Düşük riskli bölgede ve ≥ 20 mm
	Orta riskli bölgede ve <10 mm	Orta riskli bölgede ve ≥10 mm
		Yüksek riskli bölgede
Lezyonun sınırları	Düzgün sınırlı	Düzensiz sınırlı
Primer/rekürren	Primer	Rekürren
İmmünsupresyon hikayesi	Yok	Var
Kronik inflamatuar süreç veya radyoterapi zemini	Yok	Var
Hızlı Büyüme Gösterme	Hayır	Evet
Nörolojik Semptom Varlığı	Hayır	Evet
Patolojik Parametreler		
Diferansiyasyon Derecesi	İyi ve Orta Derecede Diferansiye	Az Derecede diferansiye

Yüksek Riskli Histolojik Subtip [3]	Hayır	Evet
İnvazyon Derinliği (kalınlık veya Clark level) [4]	<2 mm veya Clark I-II-III	≥ 2 mm veya Clark IV-V
Perinöral İnvazyon Varlığı	Yok	Var
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	Var

1: Düşük riskli bölgeler, gövde ve ekstremiteler (eller, ayaklar, tırnak üniteleri, pretibial bölge ve bilekler hariç); orta riskli bölgeler yanaklar, alın, skalp, boyun ve pretibial bölge; yüksek riskli bölgeler santral yüz, göz kapakları, kaşlar, periorbital bölge, burun, çene, mandibula, preauriküler ve postauriküler bölge, kulaklar, genital bölge, eller, ayaklar ve tepe noktası olarak dizayn edilmiştir.
2: En geniş tümör çapı belirlemede eritematöz alanın sınırı dikkate alınacaktır.
3: Yüksek riskli subtipler arasına akantolitik, adenoskuamöz (müsin üreten), desmoplastik ve metaplastik (karsinosarkomatöz) skuamöz hücreli karsinoma dahil edilmektedir.

4: Modifiye Breslow ölçümü parakeratoz ve krut tabakasını dahil etmeyerek mevcutsa ülser tabanından yapılmalıdır. Eğer insizyonel biyopsi incelemesinin yetersiz olduğu düşünülüyorsa dar sınırlı eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir.

Tümör çapının 2 cm ve üzerinde olması riski rekürrens açısından 2 kat ve metastaz açısından 3 kat arttırmaktadır. Tümörün Breslow derecelemesine uygun invazyon derinliğinin 2 milimetrenin üzerinde olması lokal rekürrensi 10 kat arttırmaktadır. Subkutan yağ dokusunu aşan tümöral invazyon durumunda lokal rekürrens olasılığı %28 olarak hesaplanmış olup, metastaz riskinin yüzeyel tümörlerle kıyaslandığında 11 kat yükseldiği bildirilmektedir. Özellikle büyük kalibreli perinöral invazyon (çapı 0.1 milimetre ve üzerinde olan periferik sinirler) varlığında nodal metastaz riskinin ve hastalığa bağlı mortalitenin arttığı belirtilmektedir. Az diferansiye tümörlerde lokal rekürrens ve metastaz riski iyi diferansiye tümörlere göre sırasıyla 3 kat ve 2 kat artış göstermektedir. Diğer risk faktörleri arasında bacak ülseri zemininde gelişim, yanık skarı, radyasyon dermatiti, immünsüpresyon varlığı gelmekte olup bu durumlarda da metastaz riskinin önemli ölçüde arttığı aktarılmıştır (2,27).

Tablo 2. Brigham and Women's sınıflama sistemi

Kategori	Tanımı
T0	İn situ skuamöz hücreli karsinoma
T1	Risk faktörü mevcut değil
T2a	1 risk faktörü mevcut
T2b	2-3 risk faktörü mevcut
T3	4 risk faktörü veya kemik invazyonu mevcut
Risk Faktörleri: - Tümör çapının 2 cm ve üzerinde olması - Az derecede diferansiye histomorfolojik görünüm - Perinöral invazyon varlığı - Subkutan yağ dokusunu aşan tümör invazyonu (kemik invazyonu hariç)	

Tablo 3. TNM deri tümörleri sınıflaması (göz kapağı, baş ve boyun, perianal, vulva, penis dışı bölgeler)

T-Primer Tümör	
Tx	Primer tümör tanımlanamamaktadır
T0	Primer tümör saptanmamıştır
Tis	Karsinoma in situ
T1	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
T2	Primer tümörün en büyük çapı > 2 cm ve ≤ 4 cm
T3	Primer tümörün en büyük çapı > 4 cm veya minör kemik erozyonu varlığı veya perinöral invazyon varlığı veya derin invazyon varlığı *
T4a	Tümörde makroskopik olarak kortikal kemik/kemik iliği invazyonu
T4b	Tümörde foraminal tutulumu içeren aksiyal iskelet tutulumu veya epidural alan ilişkili vertebral foramen tutulumu

N-Bölgesel Lenf Nodları			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır **		
N1	En büyük çapı ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı		
N2	En büyük çapı > 3 cm ve ≤ 6 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı veya en büyük çapı ≤ 6 cm olan ipsilateral multiple lenf nodu metastazı		
N3	En büyük çapı > 6 cm olan lenf nodu metastazı		
M-Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz saptanmamıştır		
M1	Uzak metastatik hastalık ***		
Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N1	M0
Evre 4a	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Herhangi N	
Evre 4b	Herhangi T	Herhangi N	M1

* Derin invazyon subkutan yağ dokusunu aşan invazyon veya 6 milimetrenin üzerindeki invazyonu tanımlamaktadır. Perinöral invazyon radyolojik veya klinik olarak kafa tabanı veya foramen tutulumu dışında isimlendirilmiş diğer sinirlerin tutulumunu ifade etmektedir.

** Lenfadenektomi materyali histopatolojik incelemede rutin olarak 6 veya daha fazla lenf nodu içermelidir. Eğer Materyal yeterince lenf nodu içermiyor ancak metastaz mevcut değilse de N0 olarak sınırflandırılmalıdır.

*** Melanoma dışı deri kanserlerinde kontralateral lenf nodları uzak metastaz kapsamında değerlendirilmektedir.

Tablo 4. **TNM deri tümörleri sınıflaması (baş ve boyun bölgesi)**

T-Primer Tümör		
Tx	Primer tümör tanımlanamamaktadır	
T0	Primer tümör saptanmamıştır	
Tis	Karsinoma in situ	
T1	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm	
T2	Primer tümörün en büyük çapı > 2 cm ve ≤ 4 cm	
T3	Primer tümörün en büyük çapı > 4 cm veya minör kemik erozyonu varlığı veya perinöral invazyon varlığı veya derin invazyon varlığı *	
T4a	Tümörde makroskopik olarak kortikal kemik/kemik iliği invazyonu	
T4b	Tümörde foraminal tutulumu içeren aksiyal iskelet tutulumu veya epidural alan ilişkili vertebral foramen tutulumu	
N-Bölgesel Lenf Nodları **		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır	
N1	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 3 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı	
N2	N2a	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı > 3 cm ve ≤ 6 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı
	N2b	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 6 cm olan ipsilateral multipl lenf nodu metastazı
	N2c	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 6 cm olan bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazları
N3	N3a	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı > 6 cm olan lenf nodu metastazları

	N3b	Klinik olarak ekstranodal ekstensiyon bulunan tek veya multipl lenf nodu metastazları ***
M-Uzak Metastaz		
M0	Uzak metastaz saptanmamıştır	
M1	Uzak metastatik hastalık	

Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	
Evre 4a	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Herhangi N	
Evre 4b	Herhangi T	Herhangi N	M1

* Derin invazyon, subkutan yağ dokusunu aşan invazyon veya 6 milimetrenin üzerindeki invazyonu tanımlamaktadır. Perinöral invazyon, radyolojik veya klinik olarak kafa tabanı veya foramen tutulumu dışında isimlendirilmiş diğer sinirlerin tutulumunu ifade etmektedir.

** Selektif boyun diseksiyonu materyali histopatolojik incelemede rutin olarak 10 veya daha fazla lenf nodu içermelidir. Radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonu materyali histopatolojik incelemede rutin olarak 15 veya daha fazla lenfnodu içermelidir.

*** Deri tutulumu veya komşu kas ve yapılara derin fiksasyon veya sinir tutulumunun klinik bulgularının varlığı ekstranodal ekstensiyon olarak tanımlanmaktadır.

2.1.5.Histopatolojik Alt Tipler

Skuamöz hücreli karsinoma güncel DSÖ deri tümörlerinin sınıflandırmasında histolojik özelliklerine göre alt tiplere ayrılmaktadır (28).

Tablo 5. Skuamöz Hücreli Karsinoma Subtipleri

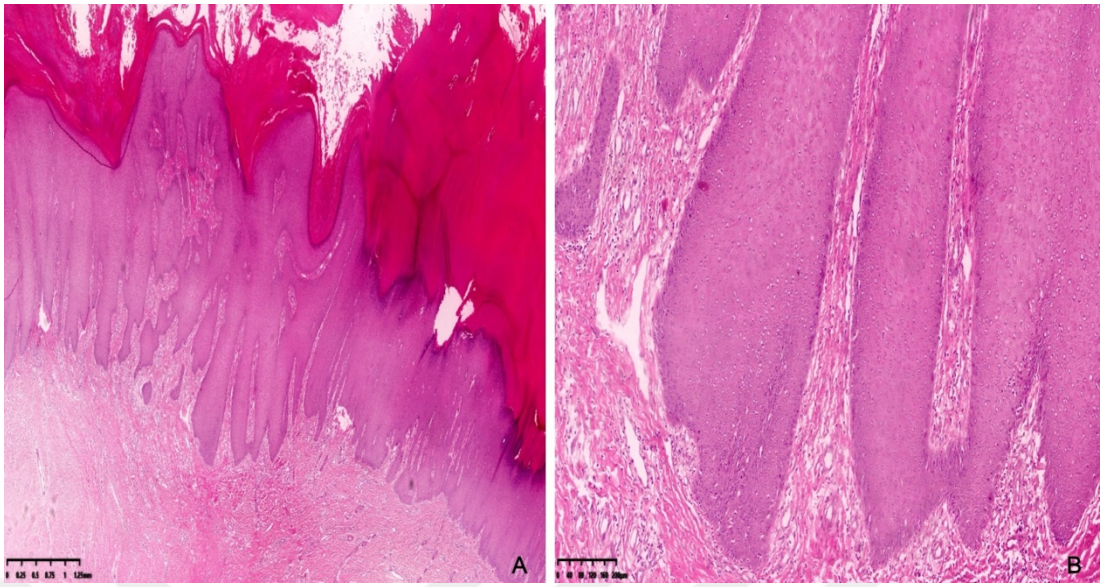
Skuamöz Hücreli Karsinoma Histopatolojik Subtipleri
Klasik Skuamöz Hücreli Karsinoma
Verrüköz Karsinoma
Keratoakantoma benzeri Skuamöz Hücreli Karsinoma
Akantolitik Skuamöz Hücreli Karsinoma
İğsi Skuamöz Hücreli Karsinoma
Adenoskuamöz Karsinoma
Berrak Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinoma
Nadir varyantlar: - Sarkomatoid Diferansiyasyon Gösteren Skuamöz Hücreli Karsinoma - Psödovasküler Skuamöz Hücreli Karsinoma - Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinoma - Osteoklast Benzeri Dev Hücreler İçeren Skuamöz Hücreli Karsinoma

2.1.5.1.Verrüköz karsinoma

İlk kez 1948 yılında L.V. Ackerman tarafından orofaringeal bölge ve larinkste tanımlanmış, iyi diferansiye ve düşük dereceli bir skuamöz hücreli neoplazi olarak ortaya çıkmıştır. İlerleyen süreçte başka bölgelerde de gelişebildiği gözlenmiş olup, orofaringeal bölgede yerleşimliyse “Ackerman tümörü” veya “oral florid papillomatozis”, anoürogenital bölgede yerleşimliyse “Buschke-Lowenstein tümörü”, palmoplantar bölgede yerleşimliyse “epitelyoma cuniculatum” olarak da adlandırılmıştır (25,29,30). Verrüköz karsinoma erkeklerde daha sık görülmektedir ve genellikle ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. Etyolojik faktörler arasında düşük oral hijyen, kronik inflamatuar süreçler, travma, tütün ve alkol kullanımı yer almaktadır. HPV enfeksiyonu ile verrüköz karsinoma gelişimi arasında özellikle orofaringeal ve anoürogenital bölge yerleşimli lezyonlarda hem düşük hem de yüksek riskli subtiplerle

yüksek ilişki olduğu öne sürülmüştür ancak, bu konuda henüz bir netlik sağlanmış değildir (29,31–34).

Verrüköz karsinoma klinik olarak yavaş büyüme gösteren, ağrısız, beyaz renkli, karnabahar görünümünde, plak lezyonlar şeklinde görülür. Tümör histolojik olarak kombine endofitik ve verrüköz ekzofitik büyüme paterni gösterir, gerçek invazyon olmaksızın itici tarzda bulböz genişlemelerle dermise ve subkutan dokuya doğru büyüme mevcuttur. Tümör yüzeyinde yoğun hiperkeratoz ve parakeratoz izlenir. Keratinositlerde büyüme ve nükleol belirginliği izlenebilir ancak atipi genellikle minimaldir ve epidermisin alt tabakalarına sınırlıdır (Şekil 1). Tümöre çoğunlukla lenfositlerden baskın yoğun inflamatuar yanıt eşlik eder (25,26,35). Literatürde verrüköz karsinoma olgularının bir kısmında klasik skuamöz hücreli karsinoma alanlarının veya belirgin invazyon odaklarının bulunduğu da belirtilmiş olup, bu tümörler hibrid tümörler olarak adlandırılmıştır ve klinik seyir olarak verrüköz karsinomanın iyi seyrinin aksine klasik skuamöz hücreli karsinoma gibi ilerlediği belirtilmiştir (25,36). Verrüköz karsinoma keratinositlerde belirgin atipi ve tipik invazyon alanı içermediğinden mikroskopik olarak tanısı daha güçtür ve keratoakantoma, dev kondiloma akuminatum, verrüköz hiperplazi, liken simpleks kronikus, psödoepitelyomatöz hiperplazi gibi skuamöz proliferatif lezyonlar ile karışabilir. Verrüköz karsinomanın metastaz özelliği nadir olmakla birlikte lokal rekürrensler bildirilmiştir ve bu sebeple tanınması klinik sürecin doğru yönetiminde önem taşır (29).



Şekil 1. A) Yüzeyinde papillomatozis izlenen, dermise bulböz uzanımlar gösteren verrüköz karsinoma (H&E, x20); B) Tümörde bazal ve parabazal bölgede mitoz artışı görülebilir ancak, belirgin sitolojik atipi bulunmaz (H&E, x100).

2.1.5.2.İğsi Skuamöz Hücreli Karsinoma

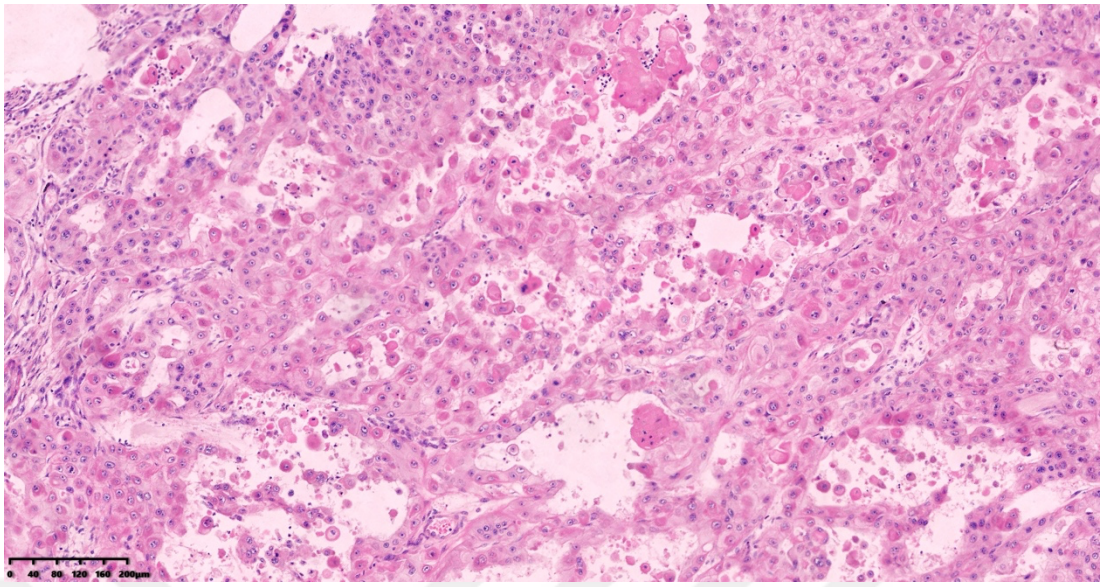
Daha nadir olarak görülen bir skuamöz hücreli karsinoma tipidir. İğsi skuamöz hücreli karsinoma ileri yaş erkeklerde genellikle güneş maruziyetinin yüksek olduğu baş-boyun, üst ekstremite ve göğüs bölgesinde görülebilir. Diğer etyolojik faktörler arasında iyonizan radyasyon ve post-travmatik skar zemini bulunmaktadır. İğsi hücreli skuamöz hücreli karsinoma histolojik subtipi yönünden düşük riskli skuamöz hücreli karsinoma grubunda yer almaktadır ancak, radyasyon sonrası meydana gelen tümörlerin daha agresif seyirli olduğu bildirilmiştir (37–39).

Histopatolojik olarak iğsi skuamöz hücreli karsinoma koheziv hücre adaları yerine morfolojik olarak belirgin skuamöz diferansiyasyon bulgusu göstermeyen, tek hücreler veya küçük gruplar halinde atipik iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Tümör tümüyle belirgin keratinizasyon bulgusu göstermeyen atipik iğsi hücrelerden oluşabildiği gibi fokal olarak konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma alanları da içerebilir. Tümörde miksoid değişiklikler, pleomorfik dev hücreler ve desmoplazi görülebilir ancak, desmoplastik alanların tümörün %30'unu aşmaması gerekmektedir. Morfolojik olarak tanıya yön verecek skuamöz diferansiyasyon bulgusu bulunmadığında iğsi skuamöz hücreli karsinomanın ayırıcı tanısına iğsi hücreli

melanoma, atipik fibroksantoma, leiomiyosarkoma girmektedir ve immünohistokimyasal inceleme kesin tanı için faydalı olabilmektedir. İğsi skuamöz hücreli karsinoma vakaları genellikle p40, p63, CK 5/6 ile yaygın boyanma yanı sıra bazen de SMA ve vimentin ile boyanma gösterirken S100, Melan A, HMB-45, CD10, CD68, desmin ve h-caldesmon ekspresyonu göstermez (26,37,39–41).

2.1.5.3.Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma

Daha çok yaşlı erkeklerde ve güneş maruziyetinin yoğun olduğu baş, boyun ve üst ekstremite gibi bölgelerde görülen, tüm kütanöz skuamöz hücreli karsinomaların yaklaşık %5 kadarını oluşturan nadir bir varyanttır. Histolojik olarak nodül, lobül ve adalar şeklinde organize olan, hücreler arası adhezyonun kaybına bağlı olarak içerisinde fokal veya geniş olarak gland/tubül benzeri yapılar veya psödovasküler yapılar ile bu boşluklarda serbest halde bulunan atipik diskeratotik hücreler ile karakterizedir (Şekil 2). Boşlukları döşeyen bir veya iki sıralı tümör hücrelerinde adhezyon korunmuştur. Tümör yüzeyinde hiperkeratoz ve ülserasyon görülebilir. Tümörün psödoglandüler/psödovasküler görünümü sebebiyle ayırıcı tanısına adenoid bazal hücreli karsinoma, ekrin karsinoma, metastatik adenokarsinoma ve epiteloid anjiyosarkoma girmektedir ancak, akantolitik skuamöz hücreli karsinomada histokimyasal olarak PAS ve müsikarmin negatifliği, immünohistokimyasal olarak CEA, S100, CD34 negatifliği ile bu tümörlerden ayırılabilir (28,37,42).



Şekil 2. Hücreler arası kohezyonun kaybına bağlı olarak bazıları diskeratotik görünümde atipik skuamöz hücrelerin psödovasküler/psödoglandüler boşluklarda serbest halde bulunması ile karakterli akantolitik skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x100).

Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde akantolitik tip aktinik keratozun önemli olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiş olmakla birlikte bu konudaki veriler henüz kısıtlıdır ve klasik aktinik keratoza göre daha yüksek oranda olduğuna dair yeterli veri mevcut değildir. Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma erken çalışmalarda yüksek riskli subtipler arasında bildirilirken diğer prognostik parametrelerin de dahil edilerek yapıldığı güncel çalışmalarda akantolitik skuamöz hücreli karsinomalar ile akantolitik olmayan skuamöz hücreli karsinomalar arasında prognoz açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (37,43–45).

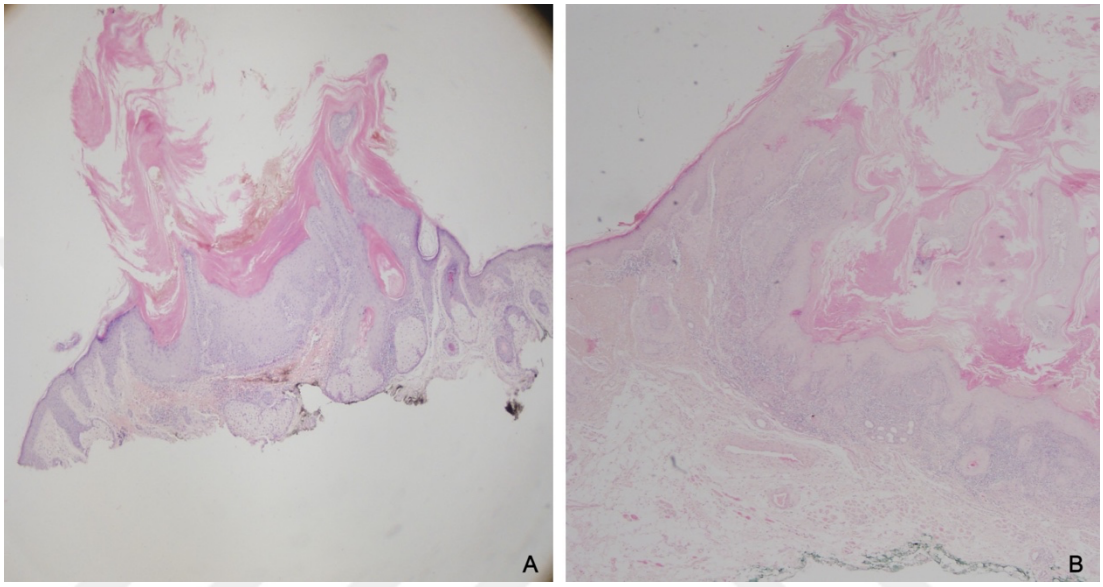
2.1.5.4.Keratoakantoma/Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma

Pilosebase ünitin follikül epitelinden köken aldığı düşünülen, tipik gelişim sürecinde hızlı büyüme, matür evre ve spontan rezolüsyon evreleri izlenen,klinik ve histolojik özellikleri itibarıyla klasik skuamöz hücreli karsinoma ile benzer özellikler taşıyan bir skuamöz proliferatif lezyondur. Genellikle yaşamın altıncı ve yedinci dekatlarında görülmekte olup, erkeklerde daha sıktır ancak çocukluk çağında ve

adölesanlarda nadiren görülebildiğine dair literatür verileri mevcuttur. En sık etkilenen lokalizasyonlar güneş maruziyetinin yüksek olduğu baş, boyun bölgesi ile erkeklerde üst ekstremite ve kadınlarda alt ekstremite olarak belirtilmiştir. Etyolojik faktörlerin başında güneş maruziyeti bulunmakta olup, immünsüpresyon, tatuaj ve Human Polyomavirus diğer sebepler arasındadır (28,41,46–48). Keratoakantoma lezyonları klinik olarak soliter, multiple keratoakantomalar, Ferguson-Smith tipi multiple keratoakantomalar, keratoakantoma sentrifigum marginatum, subungal keratoakantoma, Grzybowski'nin jeneralize erüptif multiple keratoakantomaları ve dev keratoakantoma olarak sınıflandırılabilir. En sık karşılaşılan soliter keratoakantoma klinik olarak ani başlangıçlı olarak tariflenen yüzeyi eritemli veya kahverengimsi görünümde, ortasında keratinöz kor bulunan kubbe şekilli, genellikle 2 cm'den küçük boyutlu ve çevre dokulara fiksasyon göstermeyen nodüler lezyon olarak tariflenebilir. Lezyon sebat edebileceği gibi birkaç ay içerisinde spontan regrese olarak hipopigmente ve deprese bir skar şekline de dönüşebilir (42,49).

Histopatolojik olarak keratoakantomanın temel özellikleri arasında ekzo-endofitik büyüme paterni, santralinde laminasyon gösteren krater şeklinde keratin tıkaç varlığı, simetrik görünüm ve lezyon kenarlarında sarkar biçimde normal görünümlü epitel mevcudiyeti bulunmaktadır. Tümörü oluşturan hücreler buzlu cam görünümünde, geniş eozinofilik sitoplazmalıdır ve lobüller veya hücre adaları şeklinde organize olurlar. Tümör içerisinde mitoz ve nükleer atipi yoktur veya minimaldir. Lezyon tabanında genellikle orta şiddette mikst inflamatuar infiltrat izlenmektedir. İnflamatuar yanıta bazen eozinofil ve nötrofil lökositler de eşlik etmekte olup lezyon içerisinde mikroapse odakları oluşabilir (28,41,47). Keratoakantoma ile skuamöz hücreli karsinomanın histopatolojik ayırımı için kesin bir kriter henüz olmamakla birlikte simetrinin kaybolması, lezyon kenarlarında epitelyal sarkmanın kaybolması, tümör ile stroma sınırının keskin olmaması, eozinofilik buzlu cam görünümünün kaybolması ve pleomorfizm/anaplazi varlığı, mitotik aktivite artışı ve ülserasyon sayılabilir (49). Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (KA-SCC) olarak tanımlanan vakalarda tipik keratoakantoma alanları ile skuamöz hücreli karsinoma alanları arasındaki sınır keskin değildir ve iki farklı morfolojik patern iç içe geçmiş görünümdedir (Şekil 3). Malign transformasyon gösteren keratoakantoma da ise malign komponent klasik keratoakantoma komponentinden net bir biçimde ayrılır.

Keratoakantomada malignite gelişim riski geçmiş kaynaklara göre genellikle %15 olarak kabul edilmiştir ancak güncel çalışmalarda bu oranın daha yüksek bildirildiği ve klinik olarak bu yönde güçlü bir ipucu bulunmadığı için tedavinin klasik skuamöz hücreli karsinoma gibi planlanması gerektiği önerilmektedir (46–50).

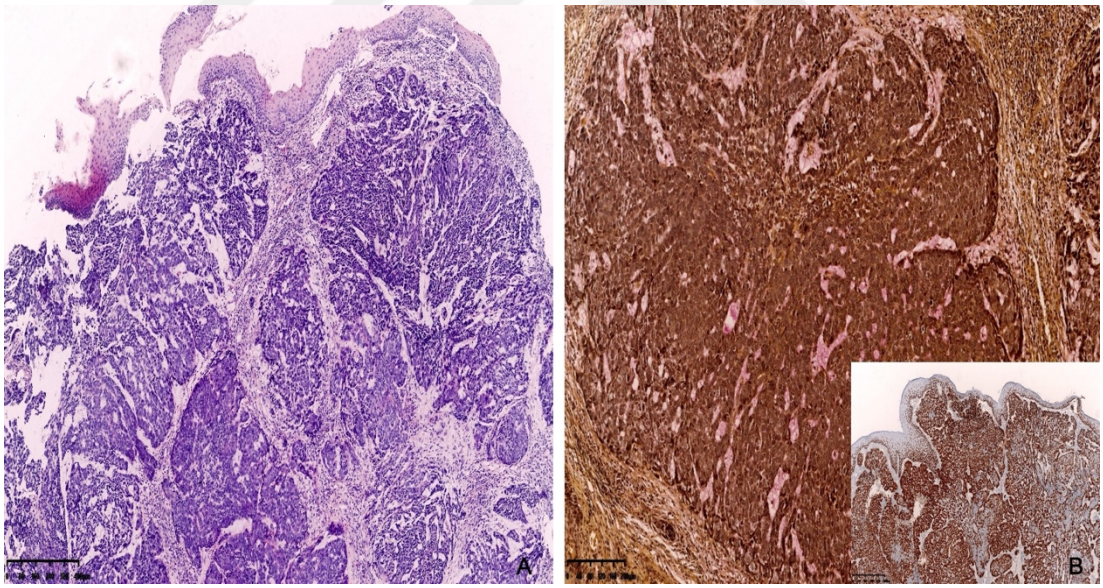


Şekil 3. A) Ortasında keratotik kor bulunan, geniş homojenize sitoplazmalı atipi göstermeyen skuamöz hücrelerden oluşan benign keratoakantoma (H&E, x20); B) Keratoakantoma zemininden gelişmiş dermise infiltre skuamöz hücre adaları ve yoğun lenfoplazmositer infiltratın eşlik ettiği keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x40).

2.1.5.5.Adenoskuamöz karsinoma

Glandüler ve skuamöz diferansiyasyon alanları içeren, lokal invazyon ve rekürrens eğilimi olan, yüksek riskli bir skuamöz hücreli karsinoma varyantıdır. Genellikle ileri yaşta ve her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Lezyon çoğunlukla baş, boyun, omuz, üst ekstremite ve penis yerleşimli görülmektedir. Etyolojik faktörler klasik skuamöz hücreli karsinoma ile benzer olup aktinik hasar, immünsüpresyon önde gelmektedir ayrıca, penil lezyonlarda HPV varlığı da bildirilmiştir. Lezyon klinik olarak endüre, eritematöz, keratotik plak veya papül olarak görülmektedir (41,51,52). Histopatolojik olarak tümör epidermis ile yer yer ilişki gösteren, keratokistler ve skuamöz yumaklar içeren, birbirleriyle birleşme

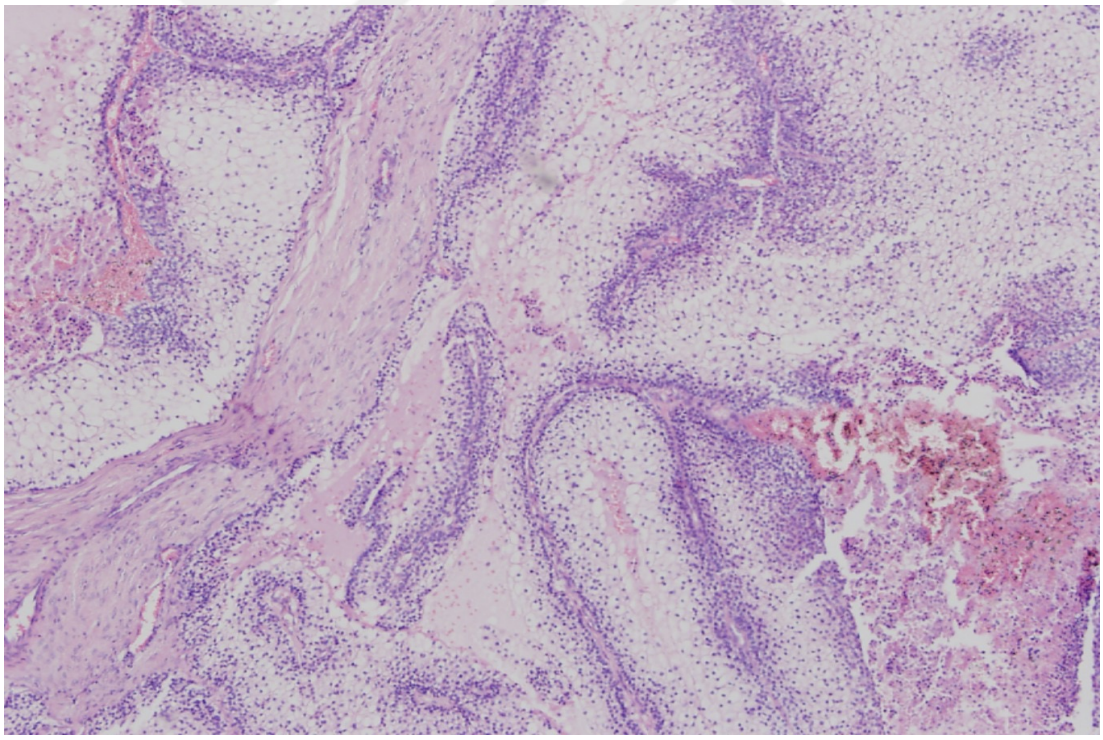
eğilimi gösteren, skuamöz hücrelerin oluşturduğu yuvalar şeklindedir. Tümörde ortasında müsin bulunan gland veya duktuslar halinde fokal veya yaygın olarak glandüler komponent izlenmektedir (Şekil 4). Neoplastik hücrelerde atipi genellikle belirgindir ve diskeratotik hücreler sıktır. Tümör stromasında fibrozis/desmoplazi mevcuttur. Çoğu tümörde retiküler dermis ve subkutan yağ dokusuna uzanım yanı sıra bu alanlarda glandüler diferansiyasyonun arttığı belirtilmektedir. Ayırıcı tanıda temel olarak metastatik adenokarsinoma, mukoepidermoid karsinoma, akantolitik skuamöz hücreli karsinoma, desmoplastik skuamöz hücreli karsinoma yer almaktadır. Adenoskuamöz karsinoma glandüler komponentte immünohistokimyasal olarak CK7, CEA ekspresyonu ve histokimyasal olarak müsikarmin pozitifliği gösterir. Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma psödoglandüler morfolojide olması sebebiyle morfolojik olarak benzerlik göstermesine karşın müsikarmin pozitifliği beklenmez. Mukoepidermoid karsinomada genellikle hücresel atipi daha düşüktür ve epidermis ile ilişkisi bulunmaması tanı için yönlendirici olabilir (28,37,53).



Şekil 4. A) Desmoplastik stromaya sahip skuamoid diferansiyasyon bulguları ile birlikte glandüler diferansiyasyon da içeren adenoskuamöz karsinoma (H&E, x60); B) Tümörde glandüler diferansiyasyon alanlarında müsikarmin pozitifliği ve immünohistokimyasal olarak p63 ekspresyonu izlenmektedir (büyük resim: müsikarmin, x100; küçük resim: p63 IHK, x60).

2.1.5.6.Berrak hücreli skuamöz karsinoma

İlk defa 1980 yılında Kuo tarafından altı vaka içeren bir seride yaygın hidropik değişiklikler gösteren skuamöz hücreli karsinoma olarak tanımlanmıştır. En sık etkilenen bölgeler baş, boyun ve oral kavite olmakla birlikte diğer lokalizasyonlarda da görülebilmektedir. Kuo tarafından ağırlıklı olarak ileri yaşta erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir ancak takip eden çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğüne dair veriler de bulunduğundan cinsiyet dağılımı net olarak bilinememektedir. Histopatolojik olarak tümör lobüller ve tabakalar halinde yaygın intrasitoplazmik uniloküle vakuolizasyon ve keratinizasyon gösteren atipik skuamöz hücreler ile karakterizedir (Şekil 5). İntrasitoplazmik vakuoller bazen nükleusu iterek taşlı yüzük hücresi görünümüne neden olabilir. Tanımlanan olguların önemli bir kısmında histokimyasal olarak PAS, müsikarmin ve Alcian mavisi ile intrasitoplazmik vakuollerde reaksiyon saptanmamıştır (37,54,55).



Şekil 5. Tabakalar halinde berrak sitoplazmalı atipik skuamöz hücrelerden oluşan berrak hücreli skuamöz karsinoma (H&E, x100).

Berrak skuamöz hücreli karsinoma morfolojik görünümü nedeniyle primer veya metastatik birçok tümör ile benzerlik göstermekte olup, ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Ayırıcı tanıya giren primer lezyonlar arasında sebaseöz karsinoma, trikilemmal karsinoma, berrak bazal hücreli karsinoma, hidradenokarsinoma, balon hücreli melanoma, berrak hücreli akantoma yer almaktadır. Metastatik tümörler arasında ise öncelikle berrak renal hücreli karsinoma düşünülmelidir. Sebaseöz karsinomada intrasitoplazmik vakuolizasyon tipik olarak mikroveziküller halindedir ve immünohistokimyasal olarak da adipofilin, androjen reseptörü ve BerEP4 ile pozitiftir. Trikilemmal karsinoma ise genellikle daha derin yerleşimli olup epidermis ile ilişkisizdir ve nükleer palizatlanma izlenmesi ile ayrılabilir. İmmünohistokimyasal olarak berrak skuamöz hücreli karsinoma EMA, sitokeratin, p63 pozitifliği göstermekte olup, BerEP4, S100, HMB-45, Melan A, adipofilin, androjen reseptörü, RCC, PAX8, vimentin ekspresyonu göstermez ve bu şekilde ayırıcı tanıdaki diğer tümörlerden ayırılabilir (28,56,57).

2.1.5.7.Derinin lenfoepitelyoma benzeri karsinomu (LELCS)

İlk defa 1988 yılında Swanson tarafından tanımlanmış undiferansiye nazofarengeal karsinoma ile benzer histopatolojik özellikler taşıyan bir skuamöz hücreli karsinoma varyantıdır. Tümör genellikle orta ve ileri yaşlı bireylerde baş ve boyun bölgesi derisinde görülmekte olup, henüz belirlenmiş bir etyolojik faktörü bulunmamaktadır. Undiferansiye nazofarengeal karsinomanın ve mide, akciğer, timus ve tükürük bezi yerleşimli lenfoepitelyoma benzeri karsinomaların EBV enfeksiyonu ile ilişkisi ortaya konmuş olmasına rağmen derinin lenfoepitelyoma benzeri karsinomalarında aynı durum geçerli değildir (58). Klinik olarak lezyon kırmızı-kahverengi, yavaş büyüyen, asemptomatik, plak veya papül şeklindedir. Histopatolojik olarak tümör epidermis ile ilişkisi bulunmayan, dermis yerleşimli, kapsülsüz nodüler lezyon şeklindedir. Tümörü eozinofilik sitoplazmalı, iri ve veziküle nükleuslu, mitotik indeksi yüksek, sinsityal paternde atipik skuamöz hücre adaları oluşturur. Skuamöz hücrelerde intersellüler köprüleşme, diskeratotik hücreler veya keratin yumakları gibi belirgin skuamöz diferansiyasyon bulguları mevcut değildir. Skuamöz hücre adalarının çevresinde yoğun lenfoplazmositer infiltrat izlenmekte olup skuamöz hücre adalarını maskelemektedir ve infiltrat içerisinde ağırlıklı olarak CD3+

T lenfositler bulunmaktadır (41,59). Derinin lenfoeptelyoma benzeri karsinomasının ayırıcı tanısında nazofarenksin lenfoepitelyoması ve diğer organların lenfoepitelyoma benzeri karsinomaları girmekte olup, bahsedilen lezyonların tamamında immünohistokimyasal olarak skuamöz hücre adalarında EMA, CK5/6 ve p63 pozitifliği görülmektedir. Ayırıcı tanıda faydalı olabilecek tek veri LELCS ile EBV ilişkisinin olmaması olarak bildirilmiştir ancak, literatürde bir adet immünohistokimya ve PCR yöntemi ile tespit edilmiş EBV ilişkili vaka mevcuttur (60). LELCS için az sayıda olguda perinöral invazyon, rekürrens ve lenf nodu metastazına dair literatür verisi mevcut olup malignite potansiyeli düşük bir varyant olarak kabul edilmektedir ve tedavisi diğer skuamöz hücreli karsinomalardan farklılık göstermemektedir (61).

2.1.5.8.Sarkomatoid özellikli skuamöz hücreli karsinoma (karsinosarkoma veya metaplastik karsinoma)

Yaşlı ve erkek bireylerde, baş ve boyun bölgesi ağırlıklı olmak üzere tüm bölgelerde görülebilmektedir. Tümörde morfolojik ve immünohistokimyasal olarak tipik skuamöz hücre diferansiyasyonu gösteren alanlar yanı sıra bazen dominant komponent olarak bulunabilen sarkomatöz alanlar izlenmektedir. Sarkomatöz komponentin fasiküler veya storiform paternde iğsi, kondroblastik, osteoblastik, rabdoid ve myoid özellikler gösterebildiği ve komponentler arası geçiş bölgelerinde sarkomatöz hücrelerin daha yuvarlak ve epiteloid morfoloji gösterdiği bildirilmektedir. Tümör komşuluğundaki deri alanlarında solar elastoz ve aktinik keratoz mevcudiyeti tanı için faydalı olabilir. İmmünohistokimyasal olarak tümörün epitelyal alanlarında Pan-sitokeratin, p40 ve p63 ekspresyonu görülmektedir. Skuamöz diferansiyasyonun ortaya konması açısından p40 daha spesifik bir belirteç olma özelliği taşımakla birlikte literatürde bazı vakalarda ekspresyon kaybı olabileceği gösterilmiş olup, daha sensitif bir belirteç olan p63 ile kombine kullanımı tanıya yönlendirmede daha etkili olabilmektedir (28,41,62,63).

2.1.5.9.Osteoklast benzeri dev hücreler içeren skuamöz hücreli karsinoma

Az diferansiye skuamöz epitel komponenti yanı sıra neoplastik olmayan oskeoklast görünümünde dev hücreler içeren ve oldukça nadir görülen bir varyanttır. Literatürde tanımlanmış az sayıda vaka bulunmakta olup, tanımlanan olgularda tümörün epidemiyolojik ve klinik özellikleri klasik skuamöz hücreli karsinoma ile benzer niteliktedir. Histomorfolojik olarak tümör genellikle iğsi ve oval nükleuslu, az diferansiye skuamöz hücreler ile stromada dağılmış neoplastik olmayan osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal incelemede tümör tipik olarak CK5/6, p40 ve p63 ekspresyonu gösterirken stromadaki osteoklast benzeri dev hücreler bu belirteçler ile negatif, CD68 ile pozitiftir. Ayırıcı tanıya sarkomatoid özellikler gösteren skuamöz hücreli karsinoma ile osteoklast benzeri dev hücrelerle karakterli varyantları bulunan melanoma, bazal hücreli karsinoma, atipik fibroksantoma gibi diğer kütanöz tümörler alınmalıdır. Osteoklast benzeri dev hücrelerin, sarkomatoid özellikte bir skuamöz hücreli karsinomanın heterolog elemanı olma olasılığının dışlanması tanı için elzemdir. Osteoklast benzeri dev hücreler içeren skuamöz hücreli karsinomanın büyük tümör çapı, orta veya az diferansiyasyon, rekürrens ve nodal metastaz gibi yüksek risk faktörlerini taşıdığı ve klinik seyrin kötü olduğu bildirilmiştir (28,64–66).

2.1.5.10.Psödovasküler skuamöz hücreli karsinoma

Muhtemel akantoliz nedeniyle anastomozlaşan skuamöz hücre kordları ile aralarındaki yaygın damar benzeri yarıklar ile karakterli, anjiyosarkomayı andıran bir skuamöz hücreli karsinoma varyantıdır. Konfüzyona yol açan psödovasküler alanlarda CD31, CD34 veya ERG ile ekspresyon olmaması ve atipik hücrelerin tipik skuamöz hücre belirteçleri ile pozitifliği tanıda faydalıdır. Literatürde bu özellikte az vaka mevcut olmakla birlikte yüksek riskli varyantlar arasında değerlendirilmektedir (67,68).

2.2.SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA İN SİTU (BOWEN HASTALIĞI)

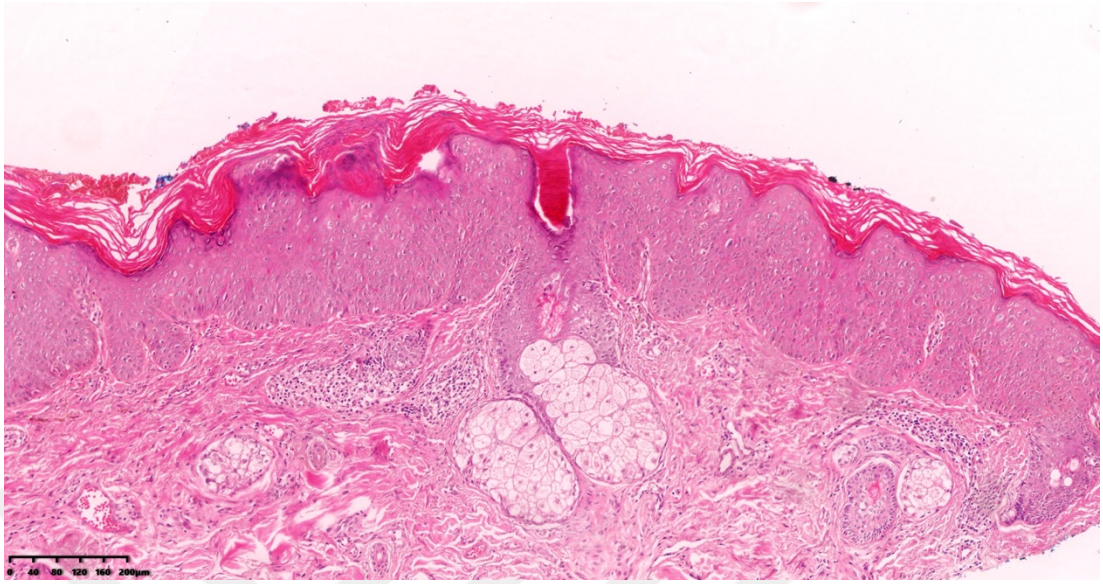
Bowen hastalığı ilk defa 1912 yılında John T. Bowen tarafından güneş maruziyeti olmayan bölgelerde ortaya çıkan bir in situ skuamöz hücreli karsinoma formu olarak tanımlanmıştır. Bowen hastalığı genellikle 60 yaş ve üzerinde görülmekte olup hafif erkek predominansı mevcuttur. Hastalık insidansı farklı bölgelere ve toplum yapısına göre değişkenlik göstermektedir ve yaklaşık 15-174/100.000 olarak bildirilmiştir. Bowen hastalığı en sık güneş maruziyetinin yoğun olduğu baş, boyun bölgesinde ve bacaklarda ortaya çıkmaktadır (69,70).

Etyolojik faktörler arasında önde gelen neden kümülatif güneş maruziyetidir. Ultraviyole radyasyon epidermiste doğrudan immünsüpresif etki ve DNA hasarı yoluyla kütanöz malignitelerin gelişiminde anahtar rol oynar. HPV enfeksiyonunun Bowen hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Periungal, palmoplantar ve genital Bowen hastalığında özellikle HPV16 ve HPV18 subtipleri başta olmak üzere vakaların %60 kadarında HPV enfeksiyonu saptanmıştır. Posttransplant immünsüpresyon altındaki hastalarda malign ve premalign kütanöz neoplazmları inceleyen bir çalışmada da olguların bir kısmında yüksek riskli HPV subtipleri ile HPV enfeksiyonu gösterilmiş olup, HPV enfeksiyonunu saptanmayan olgularda da morfolojik ve immünohistokimyasal olarak HPV enfeksiyonunu çağrıştıracak bulgular bulunduğu belirtilmiştir (71). Organ transplantasyonu sonrası veya çeşitli nedenlerle immünsupresif tedavi alanlarda in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinoma riskinin arttığı bilinmektedir. Kronik arsenik maruziyetinin arsenik keratoz, maküler hipopigmentasyon yanı sıra in situ skuamöz hücreli karsinoma gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Bu hastalarda multiple lezyon görülme ihtimali daha yüksektir. Tanımlanmış diğer etyolojik faktörler arasında ise iyonizan radyasyon, termal hasarlanma ve kronik inflamatuar dermatozlar yer almaktadır. Queyrat eritroplazisi olarak da adlandırılan penil Bowen hastalığında HPV enfeksiyonu ile birlikte sünnet olmaması, liken sklerozus ve fimozis de risk faktörleri arasındadır (72,73).

Klinik olarak Bowen hastalığı asemptomatik, yavaş büyüyen, keskin sınırlı, sert, eritematöz plak şeklinde prezente olur. Lezyon bulunduğu deri bölgesine göre

farklılıklar göstermekte olup mukozal yüzeylerde ve peniste eritematöz alan daha parlak ve kadifemsi görünüm alırken, keratinizasyonun yoğun olduğu alanlarda lezyon yüzeyinde beyaz renkli kepeklenme görülebilir. İntertrijinöz bölgelerde lezyona kaşıntı eşlik edebilir. Bowen hastalığı genellikle soliter lezyon olarak görülmektedir. Multiple lezyon varlığı immünsupresyon ve arsenik maruziyeti olasılıklarını düşündürmelidir. Lezyonun boyutu, lezyonun yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte birkaç milimetrelik çok küçük lezyonlar görülebildiği gibi çok büyük lezyonlar da görülebilir. Literatürde 2 cm veya 3 cm üzerindeki lezyonların dev Bowen hastalığı olarak adlandırılması önerilmektedir. Bowen hastalığı klinik prezentasyonuna göre klasik, periungal, palmar, genital, perianal, pigmente, mukozal, fasiyal ve nipple Bowen hastalığı olarak ayrılabilmektedir (72,74).

Histomorfolojik olarak Bowen hastalığında parakeratoz, epidermiste tam kat atipi, düzensiz akantoz, retelerde uzama ve kalınlaşma görülür. Atipik hücreler hiperkromazi, yüksek mitotik aktivite, kannibalizm, diskeratotik hücreler ve pleomorfizm ile karakterlidir (Şekil 6). İn situ skuamöz hücreli karsinoma da pilosebase üniteye uzanım görülebilmektedir. Lezyona dermiste lenfositlerin ağırlıklı olduğu inflamatuar infiltrat eşlik etmektedir (69,73). Morfolojik özellikleri açısından in situ skuamöz hücreli karsinoma psöriyaziform, pigmente, atrofik, papillomatöz, akantolitik, verrüköz/hiperkeratotik, irregüler, pagetoid berrak hücreli olarak tiplere ayrılmaktadır. Psöriyaziform tipte parakeratoz, düzenli akantoz ve retelerde kalınlaşma belirgindir. Atrofik tip epidermiste incelme, tam kat atipi ve disorganizasyon ile karakterlidir. Verrüköz/hiperkeratotik tip Bowen hastalığında hiperkeratoz ve papillomatozis baskındır. Pigmente in situ skuamöz hücreli karsinoma da atipik skuamöz hücrelerde melanin pigmenti ve dermiste melanofajlar görülmektedir. İrregüler tipte düzensiz akantoz, pleomorfizm ve dermiste yoğun inflamasyon yanı sıra hiperkeratoz veya parakeratozun olmayışı ile seçilir. Pagetoid tip Bowen hastalığında açık eozinofilik sitoplazmalı atipik hücreler ile bunların arasına girmiş normal keratinositler görülür. Pagetoid tip Bowen hastalığı ekstramammaryan Paget hastalığı ve in situ melanoma ile morfolojik benzerlik gösterebileceğinden tanısı önemlidir. İmmünohistokimyasal olarak Pagetoid in situ skuamöz hücreli karsinomada da Paget hastalığına benzer şekilde CK7 pozitifliği bulunmaktadır ancak, Bowen hastalığında ek olarak p16 ve CK10 ekspresyonu görülmektedir (41,72,73).



Şekil 6. Bowen hastalığı. Şekilde hiperkeratoz ve epidermiste tam kat atipi ile karakterli in situ skuamöz hücreli karsinoma görülmektedir (H&E, x100).

Bowen hastalığının tedavisi tümörün boyutu, lokalizasyonu, lezyonun derinliği, lezyon sayısı, hastanın yaşı ve immünite durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte temel tedavi modaliteleri arasında topikal kemoterapi, ışın bazlı tedaviler, cerrahi tedavi ve destrüktif tedavi bulunmaktadır. Topikal kemoterapötik ajanlar olarak imiquimod ve 5-fluorourasil kullanılmaktadır. Işın bazlı tedaviler fotodinamik terapi, radyoterapi ve lazer olarak sayılabilir. Cerrahi tedavide temel olarak eksizyon ve Moh's mikrografik cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. Küretaj ve kriyoterapi de destrüktif tedaviler arasındadır (72).

Bowen hastalığı yavaş seyirli bir hastalıktır ancak vakaların %3-5 kadarında invaziv skuamöz hücreli karsinomaya ilerleme görülmektedir. Penil Bowen hastalığında bu oranın %10 olduğu belirtilmektedir. Uygun tedavi sonrasında rekürrens 5 yıllık takipte ortalama %6 olarak saptanmıştır. Bowen hastalığı solar hasarın önemli bir göstergesi olduğundan bu hastaların güneş hasarı ile ilişkili diğer kütanöz maligniteler açısından da takip edilmesi açısından önemlidir (72,74).

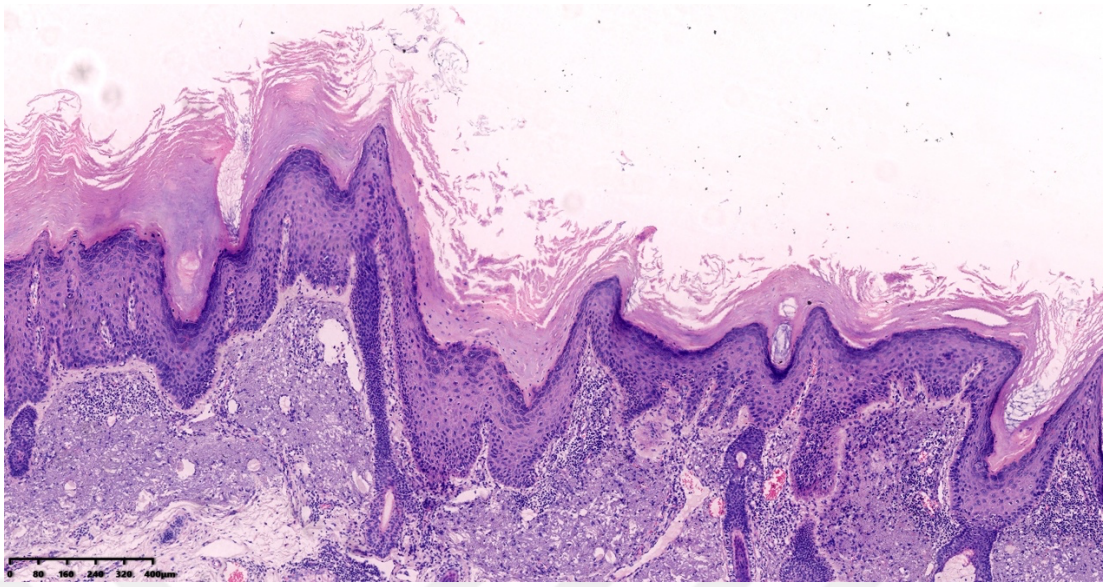
2.3.PREKÜRSÖR LEZYONLAR

2.3.1.Aktinik Keratoz

Aktinik keratoz uzun süreli ultraviyole radyasyon hasarına bağlı olarak ortaya çıkan atipik keratinositlerin intraepidermal çoğalması ile karakterize, invaziv skuamöz hücreli karsinomaya kadar uzanabilen bir spektrumun başlanıgıcında yer alan, yaygın bir kütanöz skuamöz neoplazmdır. Aktinik keratoz açık tenli kişilerde ve genellikle yüz, kulaklar, kolların ekstensör yüzleri gibi güneş ışığına daha fazla maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Etyolojik faktörlerin başında güneş ışığına kronik maruziyet yer almakta olup, ekvator çizgisine yakın bölgelerde insidansın özellikle yüksek olması bununla paralellik göstermektedir. Yüksek irtifanın da yaş, deri tipi veya enlemden bağımsız olarak riski arttırdığı bilinmektedir (28,75,76).

Aktinik keratoz klinik olarak güneş gören bölgelerde, eritemli bir zeminde keratotik veya pullanmalar gösteren, kırmızı-kahverengi, boyut olarak genellikle 1 cm'nin altında olan, makül veya plaklar şeklinde prezente olmaktadır. Palpasyonda lezyon yüzeyinin zımpara kağıdı benzeri pürüzlü özellikte olması tanı için yardımcıdır (75,76).

Histopatolojik olarak aktinik keratoz epidermiste matürasyon bozukluğu ile karakterize olup, epidermiste atipik keratinositler ve nekrotik keratinositler, polarite kaybı ve tüm seviyelerde mitotik figürler görülür (Şekil 7). Atipik keratinositler tipik olarak adneksiyal yapılar arasındaki epidermisi tutma eğilimi gösterdiğinden dönüşümlü ortokeratoz ve parakeratoz mevcuttur. Aktinik keratoz daima bazal tabakadaki keratinositlerden başlar ve deri eklerine yayılım göstermez (72). Dermiste solar elastoz ve değişen şiddette perivasküler veya likenoid karakterde lenfositlerden baskın inflamasyon lezyonlara eşlik edebilir (75,76).



Şekil 7. Aktinik keratoz. Şekilde atlamalı parakeratoz, epidermisin alt ve orta 1/3'ünde sitolojik atipi bulguları ile üst dermiste lezyona eşlik eden inflamatuar yanıt ve solar elastoz bulguları görülmektedir (H&E, x60).

Aktinik keratoz lezyonları klinik olarak benzer özellikler taşımasına rağmen histopatolojik olarak farklı morfolojik özellikler gösterebilmektedir. Aktinik keratozun iyi tanımlanmış alt tipleri arasında temel olarak hipertrofik, atrofik, bowenoid, likenoid, akantolitik, pigmente ve proliferatif tip sayılabilir (28). Histopatolojik subtipler arasında akantolitik ve atrofik formların skuamöz hücreli karsinomaya progresyon risklerinin daha düşük, bowenoid ve hipertrofik formların ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir (77).

Aktinik keratoz lezyonları uzun yıllar stabil kalabileceği gibi invaziv karsinomaya transforme olabilir veya spontan regrese olabilir (76). Literatürde aktinik keratoz lezyonlarından invaziv skuamöz hücreli karsinoma gelişme riskinin %1'in altında olduğu belirtilmektedir ancak, multiple lezyon varlığında bu oranın arttığı ve bu kişilerin topluma göre skuamöz hücreli karsinoma ve bazal hücreli karsinoma açısından sırasıyla 11 kat ve 10 kat artmış risk taşıdığı bildirilmektedir (78). Hangi aktinik keratoz lezyonunun invaziv skuamöz hücreli karsinomaya dönüşeceğini tahmin etmek güç olmakla birlikte bazı klinik ve histopatolojik faktörlerin invazyon açısıından yüksek risk oluşturduğu bilinmektedir. Klinik olarak endürasyon, inflamasyon varlığı, lezyon boyutunun 1 cm'den büyük olması veya hızlı büyüme göstermesi, kanama ve ülserasyon saptanması invaziv tümör gelişimi açısından riski

arttıran bulgulardır. Histopatolojik olarak ise hipertrofik ve proliferatif subtipte lezyonların malignite potansiyeli daha yüksektir (78).

2.3.2Arsenik Keratoz

Arsenik keratoz da kütanöz skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde suçlanan diğer bir prekürsör lezyondur. Arsenik doğada yaygın olarak bulunan ve birçok sektörde de inorganik veya organik bileşikleri halinde kullanılan, akut toksisitesine ek olarak karsinojen olarak da kabul edilen bir maddedir. Arseniğin vücuda en sık giriş yolu içme suyu ile gastrointestinal sistem veya mesleki maruziyet sonucu respiratuar sistem yoluyla olmaktadır. Arsenik toksisitesinde deri en sık etkilenen organlardan birisi olup arsenik toksisitesinin kütanöz manifestasyonları arasında hipopigmentasyon/hiperpigmentasyon, arsenik keratoz ve Bowen hastalığı sayılabilir. Klinik olarak arsenik keratoz genellikle avuç içi ve ayak tabanı gibi travmaya açık alanlarda multiple, sarı renkli, sert papüller şeklinde görülür. Histopatolojik özellikleri bakımından klasik aktinik keratoz ile benzer görünümde olup epidermiste tam kat olmayan vakuole görünümde atipik keratinositler, hiperkeratoz, akantoz ve papillomatozis şeklindedir. Arsenik keratoz zemininden skuamöz hücreli karsinoma gelişim riski düşük olmakla birlikte mevcuttur (28,79–81).

2.4.ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA

2.4.1.Epidemiyoloji

Oral kavite klasik olarak önde dudak, arkada palatoglossal arkus, üstte yumuşak ve sert damak, altta ağız tabanı ile sınırlanan bölge şeklinde tanımlanmaktadır ve bu bölgede gelişen kanserler oral kavite kanserleri olarak kabul edilmektedir (8). Histolojik tip olarak oral kavite kanserlerinin yaklaşık %90 kadarı skuamöz hücreli karsinoma formundadır (82–84). Diğer sık görülen tümörler arasında ise minör tükürük bezi tümörleri, bazal hücreli karsinoma, mezenkimal ve hematolojik maligniteler ile melanoma bulunmaktadır (8). Oral kavite kanserleri, İnternasyonel Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılı güncel verilerine göre insidans ve mortalite sıralamasında sırasıyla 377.713 yeni vaka ve 177.757 ölüm ile 16.sırada yer almaktadır. Oral kavite kanserleri erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte olup, dünya genelinde yaşa göre standardize edilmiş insidans erkeklerde 6/100.000 ve

kadınlarda 2.3/100.000 olarak açıklanmıştır (9). Güneydoğu Asya, Okyanusya ülkelerinde ve Avustralya'da insidans ortalamanın oldukça üzerindedir ve insidansın son dekatlarda artış trendinde olduğu bildirilmektedir (8,9). Dağılımına göre incelendiğinde oral kavite kanserlerinde en sık lokalizasyon sırasıyla ağız tabanı, ağız tabanının anterior duvarı, alt çene alveolar prosesler ve dil kökü olarak belirtilmiştir. Dudak yerleşimli lezyonlarda ise %90 ile alt dudak en sık lokalizasyon olup, lezyonların %7'sinin üst dudak, %3'ünün de oral komissür yerleşimli olduğu bildirilmektedir (8,85). Oral kavite kanserlerinin insidansında beşinci dekattan itibaren dramatik bir artış görülmektedir ve ortalama görülme yaşı Asya toplumlarında beşinci ve erken altıncı dekat olarak bildirilirken Kuzey Amerika popülasyonunda yedinci ve sekizinci dekatlara kayma olduğuna dikkat çekilmiştir (10,86).

2.4.2.Etyoloji

Dudak ve oral kavite kanserlerinin etyolojisinde ilk sırada suçlanan faktörler alkol ve tütün mamüllerinin tüketimidir (8). Tütün içeriğindeki polisiklik hidrokarbonlar ve nitrozaminler başta olmak üzere çok sayıda karsinojen madde içermektedir ve paket/yıl olarak tütün kullanımı ile oral skuamöz hücreli karsinoma gelişimi arasında doğrudan ilişki mevcuttur. Tütün kullanımının kesilmesi ile kanser gelişim riski azaltılabilmekle birlikte tümüyle ortadan kaldırılabilmesi söz konusu değildir (87). Tütün ürünlerinin yakılmak suretiyle kullanımı dışında çiğneme şeklinde de kullanımı Asya ülkerinde yaygın olarak görülmekte olup, risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (10,88). Önde gelen diğer faktörlerden birisi de alkol kullanımıdır. Alkol kullanımının tek başına karsinojen olup olmadığı henüz tartışmalı bir hususdur ancak, tütün ürünleri ile birlikte tüketilmesinin sinerjistik etki yarattığı bilinmektedir (10,87). Alkolün oral mukozada permeabiliteyi arttırarak çeşitli karsinojen ajanlara karşı korunmasız bıraktığı ve hücresel düzeyde membranın lipid kompozisyonunu bozarak kanser oluşumuna etki ettiği düşünülmektedir (10,89). Diğer başlıca etyolojik faktörler içinde betel veya areka cevizi olarak bilinen, uzak doğu Asya ülkelerinde çeşitli formlarda kullanımı oldukça yaygın olan bir bitkisel bir maddenin kullanımı yer almaktadır. Betel reaktif oksijen türevleri oluşturarak karsinojen etkide bulunmaktadır (86).

HPV enfeksiyonunun oral kavitede benign lezyonlar yanı sıra oral kanser oluşumunda da rol oynadığı gösterilmiştir ve alkol veya tütün kullanımı hikayesi olmayan olgularda ana etyolojik faktör olduğu düşünülmektedir. Karsinogenezde öncelikle suçlanan suşlar HVP16 ve HPV18 olarak belirtilmektedir (90). Verrüköz karsinoma olgularında HPV16 ve HPV18 gibi yüksek riskli suşlar yanı sıra HPV6 ve HPV11 gibi düşük riskli suşların da tespit edildiği literatürde bildirilmektedir (11). Düşük oral hijyen sebebiyle kronik oral enfeksiyonlar ve oral mikrobiyom kompozisyonunun değişmesi, immün sistem defisitleri, kronik candida enfeksiyonları, meyve ve sebze açısından fakir diyet diğer kabul görmüş etyolojik faktörler arasında yer almaktadır (86,87,89,90). Sifiliz ve HSV enfeksiyonlarının oral skuamöz hücreli karsinoma gelişimine neden olabileceği öne sürülmesine karşın bu husus henüz tartışmalı olup, ek araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (10).

2.4.3.Histopatolojik Özellikler

Oral skuamöz hücreli karsinoma, oral mukozanın örtücü epiteli olan non-keratinize çok katlı yassı epitelden köken alır. Skuamöz hücreli karsinomada sitolojik ve yapısal atipi bulguları olan polarite kaybı, düzensiz tabakalanma, nükleer hiperkromazi, nükleositoplazmik oranda artış, belirgin nükleol varlığı, artmış mitotik aktivite ve anormal mitotik figürler, hücresel adezyon ve kohezyonda azalma ve anormal keratinizasyon görülmektedir (91,92). Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma en sık histopatolojik prezentasyon tipidir ancak, kütanöz skuamöz hücreli karsinomanın subtipleri ile histopatolojik olarak benzer özellikler gösteren verrüköz karsinoma, bazaloid skuamöz hücreli karsinoma, papiller skuamöz hücreli karsinoma, adenoskuamöz karsinoma, berrak hücreli karsinoma, iğsi skuamöz hücreli karsinoma, akantolitik skuamöz hücreli karsinoma ve karsinoma cuniculatum gibi daha az sıklıkla karşılaşılan subtipler de görülebilir (91,93,94). Farklı subtipler arasından verrüköz karsinoma ve karsinoma cuniculatum metastaz yeteneklerinin minimal olması ve iyi prognozlu olmaları nedeniyle öne çıkar ve ayrılması önem taşır (95).

2.4.4.Prognoz, Histopatolojik Derecelendirme ve Evreleme

Skuamöz hücreli karsinoma Broder tarafından sunulan ve yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemine göre derecelendirilmektedir. Broder sistemine göre tümörler iyi derecede diferansiye, orta derecede diferansiye ve az derecede

diferansiye olarak ayrılmaktadır. İyi derecede diferansiye tümörlerde keratinizasyon belirgindir, hücreler geniş skuamöz adalar oluştururlar, intersellüler bağlantılar dikkat çeker ve hücresel atipi orta düzeydedir. Az derecede diferansiye tümörler ise kordonlar, küçük adacıklar veya tek hücreler halinde invaze olmuş, belirgin atipi ve pleomorfizm gösteren, yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelerden meydana gelmektedir (92). Oral skuamöz hücreli karsinoma olguları pratikte genellikle iyi ve orta derecede diferansiye olarak rastlanmaktadır (96–98).

Broder sistemi ve varyasyonları yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu sistemin prognozu öngörmedeki doğruluğu zaman içerisinde tartışmaya açılmıştır. Ek olarak güvenli cerrahi sınırlı rezeksiyon materyallerinde dahi yüksek rekürrens oranları saptanması sonucu alternatif histopatolojik prognostik parametrelerin gerekliliği ortaya çıkmıştır (91,99). En agresif invazyon paterni (worst pattern of invasion / WPOI) ve predominant invazyon paterni (predominant pattern of invasion / PPOI) bu amaçla önerilen bir derecelendirme sistemi olup, tümörün invaziv sınırındaki invazyon paternine dayanarak prognoz hakkında bilgi edinmeyi sağlamayı amaçlamaktır. İlk defa Bryne ve ark. tarafından tanımlanan bu sistemde tümörün itici tarzda geniş hücre adaları şeklinde invazyon yapıyorsa WPOI-1, tümör geniş hücre adaları halinde parmaksı uzanımlar şeklinde veya ayrı büyük tümör adaları halinde invaze oluyorsa WPOI-2, invaziv sınırda 15 ve üzeri hücreden oluşan bağımsız tümör adaları şeklinde invaziv patern mevcutsa WPOI-3 ve invaziv sınırda 15'in altında hücreden oluşan bağımsız tümör adaları mevcutsa WPOI-4 olarak gruplandırılmaktadır (99–101). Tümörün en agresif invaziv paterni yanı sıra predominant paternin açıklanmasının da prognoz hakkında ipucu verebileceği belirtilmiştir (99). Perinöral invazyon varlığının ve tümöre karşı lenfositik infiltratın yoğunluğunun da prognoz açısından önemli olduğu belirtilmektedir (91,99). Brandwein-Gensler ve ark.'ları tarafından oral skuamöz hücreli karsinoma olgularında önerilen risk sınıflandırma modeli tablo 6'da yer almaktadır (99).

Tablo 6. Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma Risk Sınıflaması Modeli

RİSK SKORU PUANI			
HİSTOLOJİK PARAMETRE	**0**	**1**	**2**
Perinöral invazyon varlığı	Yok	Küçük sinirler	Büyük sinirler
İnvaziv sınırda lenfositik infiltrat yoğunluğu	Sürekli bant tarzında	Geniş odaklar halinde	Hafif derecede veya yok
İnvaziv sınırda WPOI skoru	1 veya 2 veya 3	4	5
TOTAL RİSK SKORU	**LOKAL REKÜRRENS RİSKİ**	**GENEL SAĞKALIM OLASILIĞI**	**ADJUVAN TEDAVİ ÖNERİLERİ**
Skor 0	Düşük	İyi	Adjuvan radyoterapi önerilmez
Skor 1 ve Skor 2	Orta	Orta	Adjuvan radyoterapi önerilmez
Skor 3-9	Yüksek	Kötü	Güvenli cerrahi sınırdan (5 mm) bağımsız olarak radyoterapi önerilir

Tablo 7. TNM oral kavite tümörleri sınıflaması

T-Primer Tümör	
Tx	Primer tümör tanımlanamamaktadır
Tis	Karsinoma in situ
T1	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm ile invazyon derinliği ≤ 5 mm
T2	Primer tümörün en büyük çapı > 2 cm ve ≤ 4 cm ile invazyon derinliği ≤ 10 mm veya Primer tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm ile invazyon derinliği > 5mm ve ≤ 10 mm
T3	Primer tümörün en büyük çapı > 4 cm ile invazyon derinliği ≤ 10 mm veya Primer tümörün en büyük çapı > 2 cm ve ≤ 4 cm ile invazyon derinliği > 10 mm

T4a	Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık Primer tümörün en büyük çapı > 4 cm ile invazyon derinliği > 10 mm veya tümör yalnızca komşu yapılara (mandibula ve maksillanın kortikal kemiğine veya maksiller sinüse veya yüz derisine) invazyon göstermektedir. NOT: Gingiva yerleşimli primer tümörde yalnızca kemik/diş soketinde yüzeyel erozyon tümörün T4 olarak sınıflandırılmasına yeterli değildir.	
T4b	Belirgin derecede ilerlemiş lokal hastalık Tümör mastikatör boşluğa, pterygoid proseslere veya kafa tabanına invazedir ve/veya internal karotid arteri sarmaktadır.	
N-Bölgesel Lenf Nodları		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır	
N1	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 3 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı	
N2	N2a	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı > 3 cm ve ≤ 6 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı veya en büyük çapı ≤ 3 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı ile eşlik eden ekstranodal ekstansiyon
	N2b	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 6 cm olan ipsilateral multipl lenf nodu metastazı
	N2c	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı ≤ 6 cm olan bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazları
N3	N3a	Ekstranodal ekstensiyon olmaksızın en büyük çapı > 6 cm olan lenf nodu metastazları
	N3b	Ekstranodal ekstansiyonun eşlik ettiği en büyük çapı > 3 cm olan ipsilateral tek lenf nodu metastazı veya ekstranodal ekstansiyonun eşlik ettiği herhangi bir boyutta kontralateral tek lenf nodu metastazı veya

		ekstranodal ekstansiyonun eşlik ettiği herhangi bir boyutta multiple ipsilateral, kontralateral veya bilateral lenf nodu metastazları	
M-Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz saptanmamıştır		
M1	Uzak metastatik hastalık		
Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	
Evre 4a	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	
Evre 4b	Herhangi T	N3	M0
Evre 4b	T4b	Herhangi N	M0
Evre 4c	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5.PREKÜRSÖR LEZYONLAR

2.5.1.Oral Potansiyel Malign Bozukluklar ve Oral Epitelyal Displazi

Oral kavite kanseri en sık görülen kanser türleri içinde 16.sırada yer almakta olup, rekürrens ve mortalite oranları da oldukça yüksektir. Bu nedenle oral kanserlerin erken dönemde veya malign transformasyon gelişmeden tanınması amacıyla klinik olarak farkedilen ve artmış neoplazi riski ile ilişkili olduğu düşünülen lezyonların takibi önem kazanmıştır (9,102,103). Oral potansiyel malign bozukluklar (OPMD)

olarak adlandırılan, heterojen bir lezyon grubunu ifade eden bu klinik tanım lökoplaki, eritroplaki, eritrolökoplaki, oral submukozal fibrosis, liken planus, proliferatif verrüköz lökoplaki, oral graft versus host hastalığı, oral lupus eritematozus, aktinik keratoz ve ‘’reverse’’ tütün kullanıcılarında görülen palatal lezyonları kapsamaktadır (103–105). Tanımlanan lezyonlar arasında klinik olarak en sık görülen oral lökoplaki olup prevalansı %4.5 olarak bildirilmiştir (104). OPMD lezyonlarının malign transformasyon oranı literatürde yaklaşık %2.2-38.1 olarak belirtilmektedir ve bu grup içinde lökoplaki ve liken planus en az riskli, proliferatif verrüköz lökoplaki en yüksek riskli lezyon olarak dikkat çekmektedir (103,105,106). OPMD gelişimi için risk faktörleri oral skuamöz hücreli karsinoma ile benzer olup, tütün ürünleri ve alkol gibi en önemli iki etkenin kesilmesiyle lezyonlarda gerileme gözlenebilir. Klinik pratikte OPMD grubunda malign transformasyon riskini arttıran belirlenmiş kriterler mevcuttur. Bunlar arasında kadın cinsiyet, uzun süreli lökoplaki varlığı, tütün kullanmayanlarda lökoplaki varlığı, lezyonun ağız tabanı ve dil lateralinde yerleşimli olması, lezyon alanının 200 milimetrekare üzerinde olması ve lezyonda homojenizasyonun kaybolması bulunmaktadır (102).

OPMD heterojen bir lezyon grubunu çatısı altında toplayan bir tanım olması nedeniyle histopatolojik yansıması her zaman neoplastik yönde olmayıp hiperplazi, hiperkeratoz, oral epitelyal displazi veya oral skuamöz hücreli karsinoma gibi benign ve malign süreçleri kapsayabilir (102). Oral epitelyal displazi skuamöz epitelde spesifik kriterlerle belirlenmiş sitolojik ve yapısal atipinin varlığı ile karakterizedir ve güncel DSÖ sınıflamasında atipinin seviyesine göre hafif, orta ve yüksek dereceli olarak üç grupta incelenmektedir. DSÖ tarafından belirlenmiş oral epitelyal displazi’nin tanı kriterleri tablo 8’de görülmektedir. Displastik lezyonlara bazen bant tarzı lenfositik infiltrasyonun eşlik edebileceğine dikkat çekilmiş olup, displazi varlığında oral liken planus tanısından kaçınılması gerektiği önerilmektedir. Güncel sınıflamada oral kavitede karsinoma in situ tanımının kullanımı tavsiye edilmemektedir ve yüksek dereceli displazi ile eşdeğer olduğu düşünülmektedir (95,107). DSÖ tarafından yayınlanan yeni sınıflamada, HPV ilişkili displastik lezyonların klasik oral epitelyal displaziden farklı klinik ve histopatolojik özellikler taşıdığı öne sürülerek HPV-ilişkili displazi şeklinde tanımlanması önerilmektedir.

HPV-ilişkili displazide genellikle HPV16 ve HPV18 gibi yüksek riskli HPV suşları suçlanmaktadır (95).

Tablo 8. Oral Epitelyal Displazi Tanı Kriterleri

Yapısal Özellikler	Sitolojik Özellikler
• Düzensiz epitelyal tabakalanma • Bazal hücrelerde polarite kaybı • Rete ridgelerde geniş sarkmalar • Rete ridgeler içinde keratin incileri • Epitelyal hücrelerde kohezyon kaybı • Verrüköz veya papiller yapılanma • Keratin paterninde bölgesel değişme • Değişikliklerin minör tükürük bezlerine uzanımı • Değişikliklerin keskin sınırlı olması • Multiple ve farklı paternlerde displazi varlığı • Multifokalite ve atlamalı lezyonların varlığı • Bazal hücre kümelenmesi/yuvalanması • Genişlemiş proliferatif bileşen • Jeneralize prematür keratinizasyon • Epitelin üst katmanlarında mitoz varlığı	• Nükleer boyut ve şekilde anormal varyasyonlar • Hücresel boyut ve şekilde anormal varyasyonlar • Artmış nükleositoplazmik oran • Artmış mitotik figürler • Tek hücre keratinizasyonu • Nükleer boyut artışı • Apoptotik mitozlar • Nükleol sayısında ve boyutunda artma • Hiperkromazi • Atipik mitotik figürler

2.6.PATOGENEZ VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Ultraviyole radyasyon, özellikle UV-B (290 nm – 320 nm), skuamöz hücreli karsinoma ve aktinik keratoz başta olmak üzere prekürsör lezyonların gelişiminde en önemli nedendir. Ultraviyole radyasyonun karsinojenik etkileri temelde üç aşamada özetlenebilir. Öncelikle keratinositlerde DNA hasarına yol açar, sonrasında p53 geninde mutasyonlara neden olur ve son olarak epidermis ve dermiste immünsüpresif etkiye yol açar (75). Skuamöz hücreli karsinomaya progresyon sürecinde p53 mutasyonu yanı sıra p16 (INK4a), p14 (ARF) ve p15 (INK4b) mutasyonlarının da rol oynadığı da bilinmektedir (108). Ultraviyole radyasyon keratinositlerde "imza

mutasyonu" olan pirimidin dimerlerinin oluşumuna yol açarak genomik instabiliteye neden olmaktadır. P53, DNA hasarlanması durumunda hücre siklusunu durdurma ve apoptozun regülasyonu ile ilgili bir tümör süpresör gendir ve p53 mutasyonları kütanöz skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde erken dönemde görülen değişikliklerin başında yer almaktadır (75,109). Ayrıca aktinik keratoz lezyonlarının büyük çoğunluğunda saptanmış olan ultraviyole ilişkili p53 gen mutasyonlarının aynı zamanda henüz klinik olarak lezyonel özellik göstermeyen kronik güneş maruziyeti bulunan alanlarda veya perilezyonel alanlarda da daha az oranda olmakla birlikte varolduğu saptanmıştır ve bu durum alan kanserizasyonu olarak adlandırılmıştır. Defektif p53 fonksiyonlarına sahip keratinositler sonuç olarak yeni mutasyonlara açık hale gelerek apoptotik mekanizmalara karşı direnç kazanmaya başlamaktadır (78). Skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde erken dönem değişiklikler arasında fonksiyon kaybına neden olan NOTCH1 gen mutasyonu veya p53 inaktivasyonuna bağlı olarak görülebilen NOTCH1 down regülasyonu yer almaktadır (110). Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde EGFR ve ERK 1/2 (ekstrasellüler sinyal regülatör kinaz 1/2) sinyal yolaklarını ilgilendiren EGFR, HRAS, KRAS mutasyonlarının da rol aldığı belirtilmektedir (110). Ayrıca hem aktinik keratoz hem de invaziv skuamöz hücreli karsinoma da nümerik ve yapısal kromozomal değişiklikler, birden fazla odakta (3p, 9p, 9q, 13q, 17p) heterozigosite kaybı (LOH) saptanmıştır (75,76). Tanımlanan genetik değişiklikler yanı sıra premalign lezyonlardan başlamak üzere bazal membranda yapısal değişiklikler, dermal ekstrasellüler matriks değişiklikleri, inflamatuar hücre birikimi ve çeşitli mikrobiyal moleküllerin varlığı gibi tümörün mikroçevresinde farklılaşma ortaya çıkar. Tüm bu faktörler birlikte tümörün invazyon ve progresyonuna katkı sağlamaktadır (110).

Aktinik keratozda etyolojide en önemli faktör kronik güneş maruziyeti olarak bilinmektedir ve buna bağlı olarak DNA hasarı ve p53 mutasyonları ile karakterize patogenetik süreç skuamöz hücreli karsinomaya progresyonda erken dönem değişikliklerin başında gelmektedir. Aktinik keratozda neoplastik değişiklikler bazal keratinositlerden başlar ve invazyon gelişiminde klasik yolak ve diferansiye yolak olmak üzere iki süreç takip eder. Klasik yolakta epidermiste tam kat tutulum olduktan sonra invazyon ortaya çıkarken, diferansiye yolakta atipi bazal tabakaya sınırlı haldeyken invazyon gelişimi görülür. Skuamöz hücreli karsinoma vakalarının bir

kısmında invaziv tümör komşuluğunda aktinik keratozun bulunmaması da bazı kaynaklarda bu teori ile açıklanmaktadır. Bu yönüyle servikste tanımlanan klasik ve diferansiye yolak ile yüzeysel olarak benzer özellik göstermektedir (111). Diferansiye yolakta en dikkat çekici olay atipik bazal keratinositlerin epitelyal-mezenkimal transformasyon (EMT) yolağının aktive olması sonucu mezenkimal hücre benzeri bir fenotip kazanarak dermise infiltre olma yeteneği kazanmalarıdır (111).

Bowen hastalığının etyolojik, klinik ve histopatolojik olarak aktinik keratozdan farklı özellikler taşıdığı bilinmektedir. Aktinik keratozda temel sebep kümülatif güneş hasarı olarak belirtilirken, Bowen hastalığında multifaktöriyel etyolojik sebepler ön plana çıkarılmıştır. Bowen hastalığı güneş hasarına maruz kalan bölgelere ek olarak kronik arsenik hasarı, HPV enfeksiyonu, iyonizan radyasyon, solid organ transplantasyonu ile ilişkili immünsüpresyon ve kronik inflamatuar dermatozlar nedeniyle güneş hasarı olmayan bölgelerde de ortaya çıkabilmektedir. HPV enfeksiyonuna literatürde özellikle önem atfedilmiş olup, genital bölge dışındaki Bowen hastalığı lezyonlarında da HPV subtiplerinden 16,18, 27, 31, 33, 35, 54, 56, 58, 61, 62, 73 izole edilmiştir ve oranı yaklaşık %60 olarak verilmektedir (112).

Aktinik keratoz zemininden gelişen skuamöz hücreli karsinoma olgularında metastaz olasılığı oldukça nadirken Bowen hastalığından gelişen skuamöz hücreli karsinoma vakalarında nodal ve uzak metastaz oranları daha yüksek bulunmuştur ve bu yönüyle de aktinik keratozdan farklılık göstermektedir (72,113). Literatürde aktinik keratozda neoplastik değişikliklerin daha çok bazal keratinositlerde yoğunlaştığı, Bowen hastalığında ise bazal keratinosit ayrımı yapmayan tüm katları ilgilendiren değişikliklerin olduğunu vurgulayan çalışmalar yer almaktadır (114). İmmünohistokimyasal olarak aktinik keratoz lezyonlarında, bowenoid aktinik keratoz dışında, p53 ve Ki-67 ekspresyonu genellikle epidermisin alt ve orta tabakalarında görülmesine rağmen, Bowen hastalığında bu antikorların ekspresyonu genellikle epidermiste tam kat izlenmektedir. Diğer bir farklılık ise iki lezyon arasındaki immünohistokimyasal olarak p16 ekspresyon farklılığıdır. Ultraviyole radyasyon sonucunda p16 mutasyonlarının oluşabildiği ve güneş maruziyeti olan bölgelerde ortaya çıkan kütanöz malignitelerde p16 ekspresyonun daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Bowen hastalığında p16 ekspresyonunun aktinik keratozdaki negatif

boyanmaya karşın diffüz pozitif olduğu bildirilmiştir fakat, p16 ekspresyonun serviks neoplazilerinde olduğu gibi HPV ile ilişkili yolaktan gelişmediği ifade edilmektedir (112,115). Bowen hastalığı ile aktinik keratozun etyopatogenezine ışık tutabilmek amacıyla yapılmış diğer bir çalışmada normal deride ağırlıklı olarak papiller dermiste kollajen fibrillerinin düzenleniminde görev alan ve bunun yanı sıra melanoma, akciğer skuamöz hücreli karsinoma, kolorektal adenokarsinoma gibi malignitelerde de invazyon gelişiminde rol oynadığı düşünülen lumican molekülünün aktinik keratoz ve Bowen hastalığındaki ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Söz konusu çalışmaya dahil edilen Bowen hastalığı vakaları büyük ölçüde güneş maruziyeti olmayan alanlardaki lezyonlardan oluşmakta olup, çalışma sonucunda Bowen hastalığın ile aktinik keratoz lezyonları arasında anlamlı ekspresyon farklılığı tespit edilmiştir. Mevcut bulguların iki lezyonun birbirinden ayırt etmek için kullanışlı olduğu ve iki lezyonun etyopatogenezindeki farklılığa dikkat çektiği vurgulanmıştır (116). Aktinik keratoz ile Bowen hastalığının farklılıklarına istisna olarak Bowenoid aktinik keratoz örnek verilebilir. Bowenoid aktinik keratozda ise histopatolojik bulgulara ek olarak lezyonun immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri de Bowen hastalığı ile benzer niteliktedir ve bazı kaynaklarda güneş hasarı olan bölgelerde bowenoid aktinik keratoz ile Bowen hastalığının tam olarak ayrımının mümkün olmayacağı vurgulanmaktadır (77,113).

2.7.ÇALIŞMADA KULLANILAN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

2.7.1.Syndecan-1 (CD138)

Syndecan ailesi yapısal olarak birbirine oldukça yüksek benzerlik gösteren dört transmembran heparan sülfat proteoglikandan meydana gelmektedir (13,117). Eritrositler dışında kalan hemen tüm hücre tiplerinde bir veya birden çok syndecan proteininin bulunduğu bilinmektedir. Genellikle syndecan-1 epitelyal hücrelerde, syndecan-2 mezenkimal kökenli hücrelerde, syndecan-3 nöronal hücrelerde bulunurken syndecan-4 birçok farklı doku ve hücre tipinde bulunarak daha yaygın bir dağılım göstermektedir (118).

Syndecan ailesi üyeleri temel olarak sitoplazmik kısım, transmembran kısım ve heparan sülfat veya kondroitin sülfat glikozaminoglikanların bağlandığı ekstrasellüler kısım olmak üzere üç ana kısımdan oluşmaktadır. Syndecanlar bu farklı bölgelerin her biri aracılığıyla inflamasyon, hücresel iskeletin organizasyonu, büyüme ve diferansiyasyon, hücre adhezyonu, infiltrasyon ve anjiyogenez gibi farklı biyolojik süreçlerde yer alır (117–119). Sitoplazmik kısım farklı syndecan proteinleri arasında benzerlik gösteren C1 ve C2 bölgeleri yanı sıra bir de değişken bölge içermekte olup temel olarak hücresel iskeletin formasyonu ve korunmasında görev almaktadır. Ekstrasellüler kısım hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkilerine aracılık etmek üzere glikozaminoglikan zincirler vasıtasıyla çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, adhezyon reseptörleri, proteinaz enzimler, kollajenler ve diğer ekstrasellüler proteinler ile etkileşime girerler (13).

Syndecan-1 molekülü syndecan ailesinin en iyi tanımlanmış üyesi olup temel olarak epitelyal hücrelerde bulunmaktadır. Temel olarak fonksiyonlarını ekstrasellüler domain yoluyla reseptör görevi görerek veya heparanazlar vasıtasıyla soluble formda parakrin etki yoluyla gösteren syndecan-1'in hücrelerde epitelyal fenotipin devamlılığının sağlanmasında junction formasyonları ile birlikte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (120). Syndecan-1'in fonksiyon kaybında hücrelerde epitelyal fenotipte önemli değişiklikler yanı sıra hücre yüzeyindeki e-cadherin miktarında azalma da eşlik etmektedir (119). Syndecan-1'in invazyon yeteneği kazanan hücrelerin mezenkimal bir fenotipe bürünerek lenfatikler ve vasküler yapılar yoluyla uzak bölgelere ulaşmasına ve burada aynı sürecin ters olarak işletilmesi ile metastatik formlar oluşturmasına olanak sağlayan bir süreç olan epitelyal-mezenkimal transformasyon (EMT) yolağında da rol oynadığı bilinmektedir. EMT yolağı TGF-beta başta olmak üzere Wnt ve Notch yolakları tarafından aktive edilebilmektedir ve tüm bu moleküller syndecan-1'in bünyesinde bulunan heparan sülfata bağlanmaktadır. TGF-beta yoluyla EMT aktive edildiğinde epitelyal hücrelerde e-cadherin'in yerini hücre-hücre adezyon potansiyeli daha düşük n-cadherin almaktadır, vimentin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinde upregülasyon görülmektedir (119). Syndecan-1 bünyesinde bulunan heparan sülfat proteoglikan (HSPG) belirtildiği üzere inflamasyon, büyüme ve diferansiyasyon, anjiyogenez gibi süreçlerde birçok büyüme faktörü, sitokin ve kemokin için ligand görevi görmektedir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP-7, MMP-9, MMP-14) ile membrana yakın bir noktadan kesintiye uğratılan soluble syndecan-1 çevresinde hücresel fonksiyonların devamı için güçlü bir otokrin ve parakrin regülatör olarak işlev görebilir veya ekstrasellüler matrikste bulunabilir (13). Soluble syndecan-1 salınımı başlıca sitoplazmik domain üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu ve Rab5 ile sitoplazmik domainin etkileşimi ile kontrol altında tutulur ve birçok tümörün gelişimi ve ilerleyişinde de rol oynadığı gösterilmiştir (120).

Syndecan-1'in pankreasın duktal adenokarsinomu, kolon adenokarsinomu, ürotelyal karsinoma, invaziv duktal meme karsinomu, prostatın asiner adenokarsinomu, midenin adenokarsinomu, küçük hücreli akciğer ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomları, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu ve melanoma dışı deri kanserleri gibi birçok farklı epitelyal malignitede over-ekspresyon ya da ekspresyon kaybı gibi anormal ekspresyon paternleri gösterilmiştir (13,119). Syndecan-1'in birçok farklı tümördeki ekspresyonun irdelendiği bir çalışmada farklı organlardaki skuamöz hücreli karsinomaların syndecan-1 eksprese etmeye adenokarsinomalara göre daha meyilli olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın serviks ve özofagus gibi hem adenokarsinoma hem de skuamöz hücreli karsinoma gelişiminin sık görüldüğü organlarda daha da çarpıcı olduğu vurgulanmıştır (14). Akciğerin skuamöz hücrelerindeki yüksek syndecan-1 ekspresyonunun iyi prognoz göstergesi, hepatosellüler karsinomada syndecan-1 ekspresyon kaybının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmektedir (121). Literatürde syndecan-1 ekspresyonundaki bu farklılıklara dayanılarak prognostik etkileri olduğu belirtilmekte olup tümörün tipine göre değişmekle birlikte syndecan-1 düzeylerinin tümör süpresör veya tümör aktive edici fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. Syndecan-1'in epiteldeki ekspresyonuna ek olarak farklı tümörlerin stromasında da aberran ekspresyon paternleri saptanmıştır. Stromal hücrelerdeki bu immünreaktivitenin niteliği için daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (14).

Skuamöz hücreli karsinoma ve bazal hücreli karsinoma gibi melanoma dışı deri kanserlerinde syndecan-1'in malignite gelişimini baskıladığı ve syndecan-1 kaybı ile neoplastik hücrelerde invazyon yeteneği ortaya çıkması arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (122). İnvaziv kütanöz skuamöz hücreli karsinoma ile keratoakantoma

lezyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da iki lezyon arasında syndecan-1 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmış olup, syndecan-1'in invazyon gelişimi üzerine doğrudan veya dolaylı etkisi olduğu düşünülmüştür (123).

Baş-boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomalarında da syndecan-1 ekspresyonunun azaldığı veya kaybolduğu saptanmıştır. Syndecan-1 ekspresyonundaki değişikliklerin in situ lezyonlardan başlayarak invaziv lezyonlara doğru artan oranda azalma şeklinde görüldüğü saptanmış olup, syndecan-1 kaybının epitelyal hücrelerin invazyon yeteneği kazanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinoma vakalarında epiteldeki ekspresyon azalması veya kaybı yanı sıra tümör stromasındaki syndecan-1 artışının ortama sağ kalımı düşürdüğü yönünde veriler de mevcuttur (124,125). Baş ve boyun bölgesi ile akciğer tümörleri üzerinde yapılan farklı bir çalışmada da syndecan-1 ekspresyonunun tümörün histolojik diferansiyasyonu ile korele seyrettiği, az derecede diferansiye tümörlerde belirgin azalma veya kaybının gözlendiği ve bu verilerin genel sağ kalıma da anlamlı olarak etki ettiği açıklanmıştır (126). Oral prekürsör lezyonlarda, lezyon içerisindeki hiperplastik ve displastik alanların ayrımında belirgin farklılık izlenmiş olup, oral epitelyal displazi vakalarında displazi derecesi ile de korele seyreden syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın patogenezde erken evre olaylardan biri olduğu vurgulanmıştır (15,127). Aktinik keilit zemininde gelişen dudak yerleşimli skuamöz hücreli karsinomalar üzerinde yapılan bir çalışmada normal dudak epitelinde olağan syndecan-1 ekspresyonu mevcutken invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında anlamlı azalma veya kayıp tespit edilmiştir. İnvaziv skuamöz hücreli karsinomaya benzer şekilde aktinik keilit vakalarında da normal dudak epiteline göre anlamlı olarak ekspresyon azalması saptanmış olup, mevcut veriler eşliğinde syndecan-1'in ekspresyonundaki azalmanın patogenezdeki erken evre olaylardan olduğu düşünülmüştür (124). Oral kavitenin verrüköz karsinomaları üzerinde yapılan bir çalışmada da syndecan-1 ekspresyonunun belirgin olarak azaldığı ve tanısal amaçlı kullanımının faydalı olabileceğine dair görüş sunulmuştur (128).

2.7.2.P53

P53 geni 17.kromozomun kısa kolunda yer alan, 393 aminoasit içeren nükleer bir fosfoproteini kodlayan, tümör supresör gendir. İlk defa 1979 yılında bir mutant formunu keşfiyle onkoprotein olarak tanımlanmış olup, takip eden süreçte ‘‘wild’’ formunun da ortaya çıkmasıyla tümör süpresör gen olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. P53 geni, RB geni, WT1 geni, NF1 geni, APC geni gibi tümör supresör genlerin keşfi ile birlikte kanser araştırmalarında odak noktası tümör supresör genler olmuştur (129).

TP53 mutasyonu insan kanserlerinin önemli bir kısmında bulunmaktadır ve kalıtsal mutant TP53 alleli mevcudiyeti, erken yaşta çeşitli sarkomlar ve farklı maligniteler ile ilişkili Li-Fraumeni sendromuna neden olmaktadır. P53 genindeki mutasyonların %95 kadarı santral sekans-spesifik DNA-bağlanma noktasında tespit edilmiştir ve bu bölgedeki mutasyonlar sonucunda p53, DNA’ya bağlanma yeteneğini kaybetmektedir (130).

P53 güçlü bir proapoptotik aktivitesi olan proteindir ve normal şartlar altında intrasellüler miktarı çeşitli mekanizmalar ile oldukça düşük düzeyde tutulur. DNA hasarı, onkogen aktivasyonu, hipoksi, nükleotid imbalansı ve oksidatif stres gibi hücresel stres faktörlerinin varlığında p53, nükleusta hızlı bir şekilde artarak ve BAX, PUMA, NOXA gibi faktörler ile etkileşime girerek sitokrom c salınımını teşvik eder ve kaspazları aktive ederek apoptozu indükler. Hücresel stres durumunda, hücresel onarım sürecinde siklin kompleksleri ile birlikte hücre siklusunu durdurmakla da görevlidir (130). P53, organizmada birçok gen ile sürekli etkileşimde bulunarak hematopoezi normal sınırlarda tutmakla ve telomeraz boyunu koruyarak hücresel yaşlanmayı yavaşlatmakla da görevli olması yönüyle karsinogenez dışında olağan fizyolojik fonksiyonların idamesinde de rol oynamaktadır (131).

Kütanöz ve oral skuamöz hücreli karsinomada radyasyon, kronik güneş maruziyeti gibi fiziksel faktörler veya polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler, aflatoksin, sigara ve alkol gibi kimyasal faktörler sonucunda p53 mutasyonları ortaya çıkmaktadır (129).

2.7.3.Ki-67

Ki-67, ekspresyon düzeyi hücre proliferasyonu ile bağlantılı olan bir proteindir. Ki-67 antikoru proliferasyon gösteren hücrelerde nükleer bir yapıya bağlanmaktadır. Hücre döngüsü analizinde spesifik antijenin, hücresel döngünün G1, S, G2 fazlarında ve mitoz sürecindeki hücrelerde görüldüğü, G0 fazındaki hücrelerde ise bulunmadığı saptanmıştır. Bu yönüyle Ki-67 antikoru kısa bir süre içinde yaygın bir kullanıma ulaşmıştır (132).

Rutin pratikte benign proliferasyon ile neoplazi ayrımında (aktinik keratoz, serviksin skuamöz intraepitelyal lezyonları, özofagusun Barrett displazisi, kolon ve rektumda adenomatöz polipler), bazı tümörlerin derecelendirmesinde (nöroendokrin tümörler, meningioma) ve prognostik veri (memenin invaziv tümörleri) olarak kullanılmaktadır (133–137). Kütanöz lezyonlar arasında aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve invaziv skuamöz hücreli karsinomada displazinin derecesini belirlemede ve tanısal amaçlı olarak kullanılmaktadır (48).

3.MATERYAL VE METOD

Mevcut çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'unun 17.02.2022 tarihli 46418926 sayılı kararına göre 2022-76 Proje/Karar numarası atanarak etik açıdan uygun bulunmuştur (Bkz. EK 3).

3.1.VAKA SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında (2016 yılı öncesinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı) 2000 ile 2022 yılları arasında incelenmiş materyaller bilgisayar arşiv sistemleri kullanılarak tarandı. Tarama sonucunda oral kavite ve deri yerleşimli minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma ile klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid tipte olmak üzere in situ skuamöz hücreli karsinoma vakaları belirlendi ve bu iki grubun morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini karşılaştırmak amacıyla kontrol grubu olarak benign skuamöz proliferatif lezyonlar da çalışmaya aday olarak seçildi. İmmünohistokimyasal çalışma amacıyla parafin bloğunda yeterli doku bulunmayan vakalar, ilk tanı aldığı Hematoksilen&Eozin boyalı kesitleri ile güncel Hematoksilen&Eozin ve immünohistokimya boyalı kesitleri arasında uyumsuzluk olan vakalar ve yeterli klinik bilgi edinilemeyen vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak uygunluk kriterlerini karşılayan 40 keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma, 14 klasik skuamöz hücreli karsinoma ve 11 verrüköz karsinoma olmak üzere toplam 65 skuamöz hücreli karsinoma vakası, 26 klasik (aktinik keratoz) ve 11 Bowenoid tipte olmak üzere 37 in situ skuamöz hücreli karsinoma vakası ve kontrol grubu olarak 14 benign skuamöz proliferatif lezyon vakası çalışmaya dahil edildi (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen tüm vakaların insizyonel ve eksizyonel biyopsi materyalleri (blok ve lam) ile patoloji raporları arşivden edinilerek ismi geçen patologlar tarafından DSÖ Deri Tümörlerinin Sınıflandırması (2018) ve güncel literatür ışığında tanısı yönünden tekrar gözden geçirildi. İmmünohistokimyasal çalışma için tümör içeriği en yüksek olan ve internal kontrol olarak lezyon komşuluğunda normal epidermis alanı içeren parafin bloklar seçildi. Skuamöz hücreli karsinoma vakalarının 64 tanesinde, in situ skuamöz hücreli karsinoma vakalarının da

30 tanesinde internal kontrolün mevcut olduğu tespit edildi; internal kontrol bulunmayan vakalarda ise immünohistokimyasal çalışma kontrollü olarak gerçekleştirildi.

Vakalara ait yaş, cinsiyet ve lokalizasyon bilgileri hastane bilgi sistemi patoloji raporlarından elde edilirken, minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma vakalarında tümör çapı ve tümör kalınlığı parametreleri mevcut preparatlardan tekrar değerlendirildi.

Tablo 9. Histopatolojik tiplerine göre vakaların dağılımı ve sayıları

Genel Histopatolojik Tanı	Spesifik Histopatolojik Tanı	Vaka Sayısı	Toplam Vaka Sayısı
Skuamöz Hücreli Karsinoma	Keratoakantoma Benzeri Skuamöz Hücreli Karsinoma	40	65
	Klasik Skuamöz Hücreli Karsinoma	14	
	Verrüköz Karsinoma	11	
İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma	Klasik (aktinik keratoz) İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma	26	37
	Bowenoid Morfolojide İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma	11	
Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon	Skuamöz Hiperplazi	9	14
	Keratoakantoma	1	
	Verruka Vulgaris	1	
	Prurigo Nodülaris	1	
	Benign Likenoid Keratozis	1	
	Akrokeratozis Verrusiformis	1	

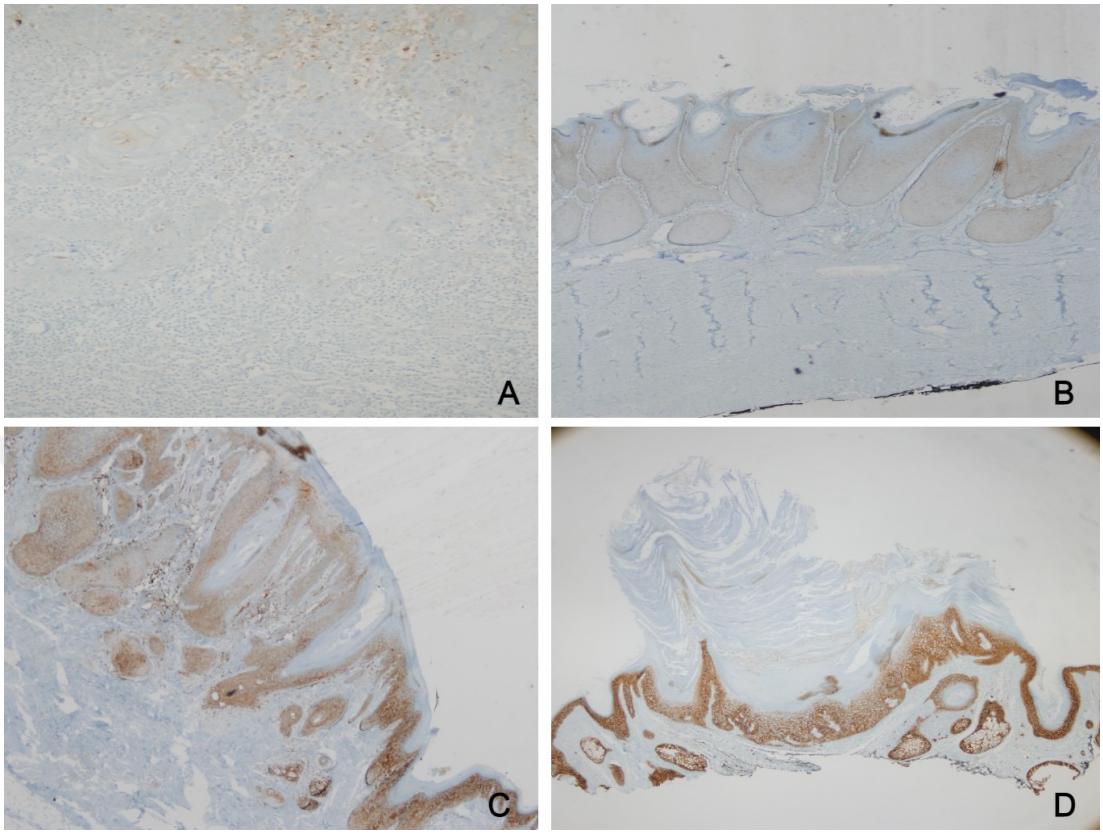
3.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünohistokimyasal inceleme için, formalinde tespit olmuş, parafine gömülü biyopsi örneklerinden hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara (İzotherm) alındı ve 70ºC'da en az 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama aşamaları tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (UltraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Antikor olarak syndecan-1/CD138 (Cell Marque B-A38 Mouse Monoclonal Antibody 1:25-1:200), p53 (Ventana Anti-p53 Bp53-11 Primary Antibody 1:100-1:500) ve Ki-67 (CONFIRM™ Anti-Ki-67 30-9 Rabbit Monoclonal Primary Antibody 1:100-1:500) uygulandı. Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

3.3.İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Biyopsi materyalinden çalışılan syndecan-1 (CD138), p53 ve Ki-67 immünohistokimyasal ekspresyonları ışık mikroskopunda değerlendirildi. Boyanın çalışıp çalışmadığına biyopsideki normal epidermis ve plazma hücreleri (syndecan-1 için internal kontrol) incelenerek karar verildi. Ekspresyon durumları çalışmada adı geçen iki patolog tarafından değerlendirildi ve ortaya çıkan veri istatistiksel olarak işlendi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede syndecan-1 antikorunun yalnızca membranöz nitelikte boyanması esas alınmış olup, sitoplazmik ve tümör stromasındaki boyanmalar dikkate alınmadı ve değerlendirme boyanma şiddetine göre yarı kantitatif şekilde negatif (0), zayıf (+1), orta (+2) ve kuvvetli (+3) olarak, neoplastik hücrelerdeki boyanma yaygınlığına göre ise negatif (%5'in altı hücre), düşük (%6-30 oranında hücrede), orta (%30-70 oranında hücrede) ve yüksek (%70'in

üzerinde hücrede) olarak yapıldıktan sonra ortalama skor alındı. Syndecan-1 espresyon skorlarına göre örnekler şekil 8'de görülmektedir.



Şekil 8. Syndecan-1 ekspresyon skorlaması. Negatif düzeyde syndecan-1 ekspresyonu (A), zayıf pozitif düzeyde syndecan-1 ekspresyonu (B), orta düzeyde pozitif düzeyde syndecan-1 ekspresyonu (C), yüksek pozitif düzeyde syndecan-1 ekspresyonu (D).

Ki- 67 ve p53 antikorlarının değerlendirilmesinde yalnızca nükleer boyanma kabul edildi. P53 antikorunun immünohistokimyasal ekspresyonunun değerlendirilmesinde, immünohistokimyasal ekspresyon ile TP53 mutasyonu arasındaki korelasyonun sağlanabilmesi için, kesinti değeri ("cut-off") neoplastik hücrelerin %50'sinde boyanma varlığı veya tüm neoplastik hücrelerde ekspresyon kaybı olarak kabul edildi ve vakalar bu şekilde "wild" tip ekspresyon (%50'nin altındaki dağınık paternde boyanma) ve mutant tip ekspresyon (%50'nin üzerindeki diffüz paternde boyanma veya neoplastik hücrelerin tümünde kayıp) olarak sınıflandırıldı. Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirmesinde zonal tutulum düzeyi ve boyanma yüzdesi dikkate alındı. Zonal tutulum düzeyine göre bazal tabaka ile sınırlı ve epidermisin alt 1/3'üne uzanan ekspresyon skor 1, epidermisin orta

katmanlarına uzanan ekspresyon skor 2 ve epidermiste tam kat ekspresyon skor 3 olarak kaydedildi. Boyanan hücrelerin yoğunluğuna göre %10'dan az hücrede ekspresyon mevcutsa skor 1, %10-50 arasında hücrede ekspresyon mevcutsa skor 2, %50'nin üzerinde hücrede boyanma mevcutsa skor 3 olarak değerlendirildi. Zonal tutulum düzeyi ve hücre yoğunluğuna göre değerlendirilen skorlar sonucunda bileşik bir skor elde edildi.

Her üç antikorun ekspresyon durumları yukarıdaki değerlendirmeye ilave olarak kalitatif bir şekilde tanıya, invazyon varlığının saptanmasına ve lezyonun sınırının değerlendirilmesine katkısı şeklinde ayrı olarak değerlendirilerek skorlandı (0: katkı sağlamamaktadır, 1: minimal düzeyde katkı, 2: hafif düzeyde katkı, 3: orta düzeyde katkı, 4: belirgin düzeyde katkı). Syndecan-1 için ekspresyon azalması ve hatta kaybı tanıya, invazyon durumuna ve lezyonun cerrahi sınır değerlendirmesine katkısını arttırırken, Ki-67 ve p53 için de skorun artışı tanıya ve cerrahi sınır değerlendirmesine katkı sağlayan özellikler olarak belirlendi. Kullanılan alternatif skorlama sistemi ile söz konusu antikorların tek başına veya birlikte bir panel olarak uygulanmasının pratik kullanılabilirliğini ortaya koymak amaçlandı. İtici tarzda invazyon gösteren ve infiltratif bir invazyon paterni olmayan verrüköz karsinoma olguları, in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları ve benign skuamöz proliferatif lezyonlar invazyon değerlendirmesi dışında tutuldu. Lezyonun biyopsi sınırlarında devamlılık gösterdiği olgular dışındaki benign/malign, invaziv olan ve olmayan tüm lezyonlar, lezyon sınırı değerlendirmesine tabi tutuldu.

3.4.İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22" programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı grupların sayısı, histogram grafiklerinin incelenmesi, Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma biçiminde, nominal ise olgu sayısı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki

kare testi uygulandı. Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma tanısı alan olguları diğer gruplardan ve verrüköz karsinoma tanısı alan olguları benign skuamöz proliferatif lezyonlardan ayırt etmek amacıyla syndecan-1, Ki-67 ve p53 ekspresyon skorlarının istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğe sahip olup olmadığı ROC eğrisi ve AUC değeri ile %95 güven aralığı hesaplanarak araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değerinin 0,05'in altında olması gerekliliği kabul edildi.

4.BULGULAR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında incelenen ve çalışmaya dahil edilen 114 vaka skuamöz hücreli karsinoma, in situ skuamöz hücreli karsinoma ve benign skuamöz proliferatif lezyonlar olarak gruplandırıldı. Skuamöz hücreli karsinoma grubu kendi içinde klasik skuamöz hücreli karsinoma, keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma verrüköz karsinoma olarak 3 alt gruba, in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu kendi içinde klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid tipte olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı.

4.1.OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1.Yaş ve Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş dağılımı 10-95 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 65,5±15,92 olarak görüldü. Olguların %67,2'si erkek, %37,8'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Tablo 10'da olguların histopatolojik tanı gruplarına göre demografik özellikleri ve lokalizasyon bilgileri yer almaktadır.

Tablo 10. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların demografik ve lokalizasyon özellikleri

Parametreler	KA-SCC (n=40)	C-SCC (n=14)	VC (n=11)	SCC-IS (Bowenoid) (n=11)	SCC-IS (Klasik) (n=26)	BSPL (n=14)
Yaş (yıl) *	70,87 ± 13,23	61,50 ± 22,60	51,72 ± 14,17	66,09 ± 10,18	69,92 ± 12,55	56,28 ± 16,50
Yaş aralığı (yıl)	29-95	10-86	30-73	44-75	28-86	19-80
Cinsiyet						
Erkek	26	11	9	7	15	10
Kadın	14	3	2	4	11	4
Lokalizasyon						

Baş ve boyun	25 (%62,5)	10 (%71,4)	4 (%36,4)	8 (%72,7)	20 (%76,9)	5 (%35,70)
Gövde	2 (%5)	0	3 (%27,3)	3 (%27,3)	1 (%3,8)	1 (%7,1)
Üst ekstremite	10 (%25)	2 (%14,3)	0	0	2 (%7,7)	1 (%7,1)
Alt ekstremite	1 (2,5)	1 (%7,1)	3 (%27,3)	0	0	2 (%14,3)
Oral kavite	2 (%5)	1 (%7,1)	1 (%9,1)	0	3 (%11,5)	5 (%35,7)

* Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. KA-SCC: Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma, C-SCC: Klasik skuamöz hücreli karsinoma, VC: Verrüköz karsinoma, SCC-IS: In situ skuamöz hücreli karsinoma, BSPL: Benign skuamöz proliferatif lezyon.

Gruplar yaş ortalaması yönünden incelendiğinde skuamöz hücreli karsinoma grubu ve in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (sırasıyla p=0,039 ve p=0,005), söz konusu farka sebep olan durum; invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma tanısı alan olguların benign skuamöz proliferatif lezyon tanısı alanlara göre daha yaşlı olmasıydı. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma grubu ile in situ skuamöz hücreli karsinoma grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,467). Verrüköz karsinoma grubu ayrı olarak ele alındığında; verrüköz karsinoma grubu ile benign skuamöz hücreli karsinoma grubu arasında yaş ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,291). Oral kavite yerleşimli lezyonlarda invaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,556). Cinsiyet dağılımı yönünden gruplar arasında anlamlı olabilecek istatistiksel farklılık saptanmadı. Tablo 11'de olguların demografik özelliklerinin histopatolojik tanı gruplarına göre farklılıkları verilmiştir.

Tablo 11. Demografik özelliklerin histopatolojik tanı gruplarına göre farklılıkları

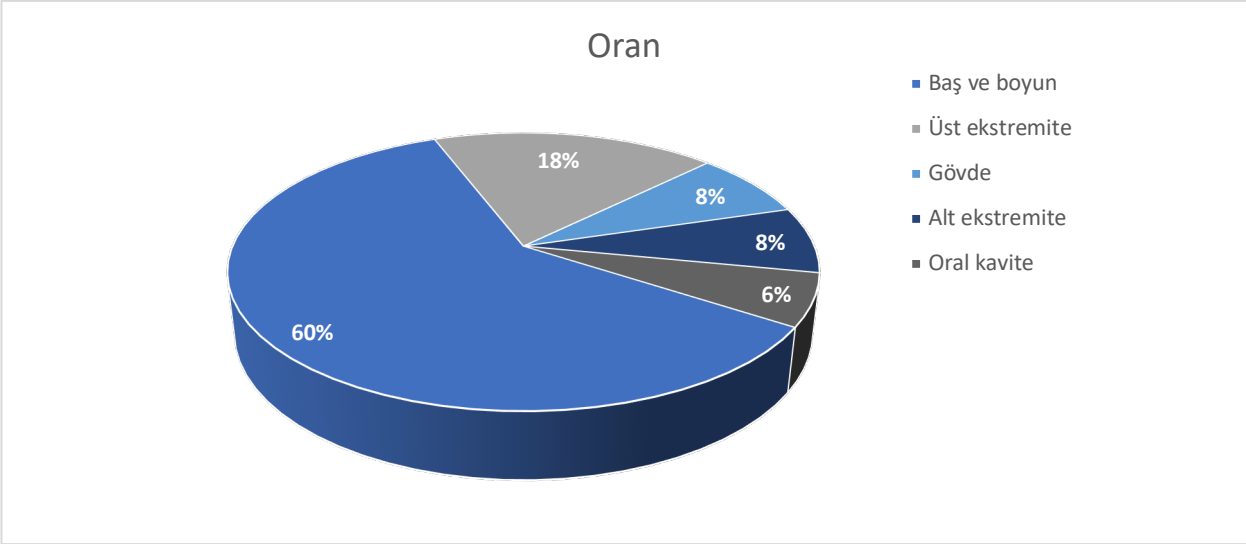
Gruplar	Yaş (yıl)	Yaş (p-değeri)	Cinsiyet (E:K)	Cinsiyet (p-değeri)
Skuamöz Hücreli Karsinoma grubu ile Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon grubu				
Skuamöz Hücreli Karsinoma (n=65)	65,61± 17,20	**0,039***	46/19	0,961**
Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon (n=14)	56,28± 16,50		10/4	
İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma grubu ile Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon grubu				
İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma (n=37)	68,78± 11,89	**0,005***	22/15	0,435**
Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon (n=14)	56,28± 16,50		10/4	
Skuamöz Hücreli Karsinoma grubu ile İn Situ Skuamöz Hücreli Karsinoma grubu				
Skuamöz Hücreli Karsinoma (n=65)	65,61±17,20	0,467*	46/19	0,246**
İn situ skuamöz Hücreli Karsinoma (n=37)	68,78±11,89		22/15	
Verrüköz Karsinoma grubu ile Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon grubu				
Verrüköz Karsinoma (n=11)	51,72±14,17	0,291*	9/2	0,687**
Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon (n=14)	56,28±16,50		10/4	
Oral kavite yerleşimli Skuamöz Hücreli Karsinoma grubu ile Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon grubu				
Skuamöz Hücreli Karsinoma (n=4)	57,50±16,70	0,556*	4/0	0,730**
Benign Skuamöz Proliferatif Lezyon (n=5)	59,40±6,54		4/1	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. *Mann Whitney U Testi, **Pearson Ki-kare Testi.

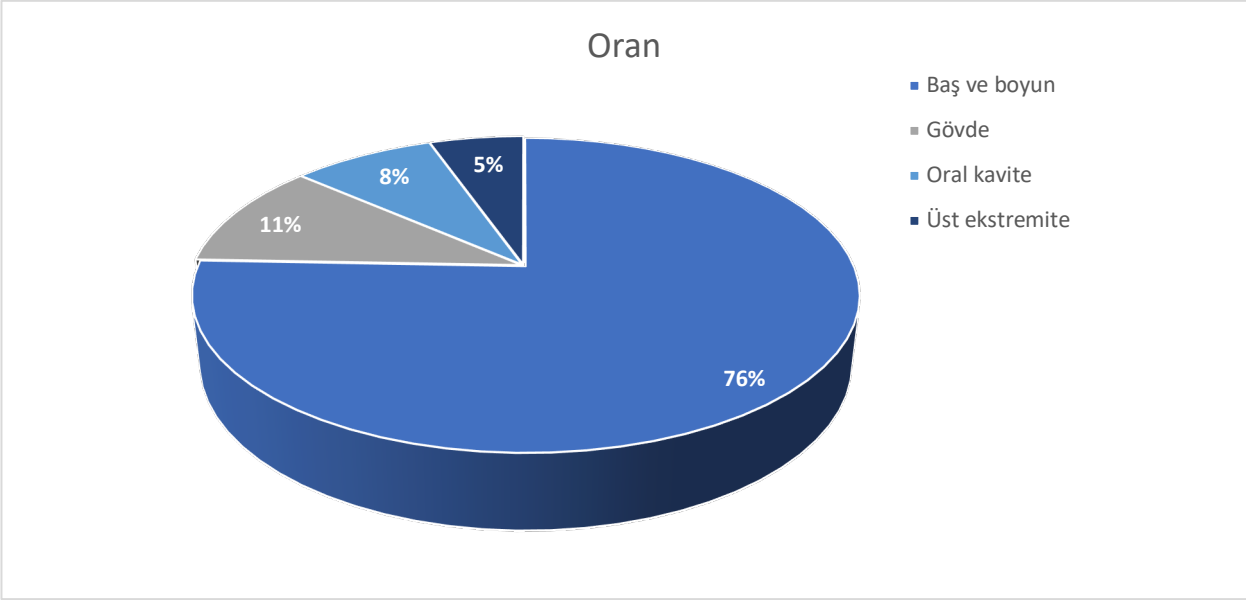
4.2.OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1.Lokalizasyon

Olguların lokalizasyon dağılımına bakıldığında invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunda %60, in situ skuamöz hücreli karsinoma grubunda %75,6 ile baş ve boyun bölgesi en sık rastlanılan lokalizasyon olarak saptandı. Ayrı olarak bakıldığında verrüköz karsinoma grubunda da oranı (%36,4) daha düşük olmakla birlikte baş ve boyun bölgesi en sık lokalizasyon olarak görüldü. İnvaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının lokalizasyonlara göre ayrıntılı dağılımları şekil 9 ve şekil 10'da verilmiştir. Gruplar lokalizasyon dağılımına göre irdelendiğinde keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubu ve klasik skuamöz hücreli karsinoma grubu ile verrüköz karsinoma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup (p=0,002), farka sebep olan durum; verrüköz karsinoma grubunda gövde ve alt ekstremite yerleşimli lezyonların da yüksek oranda bulunmasıydı. İnvaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma grupları, benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup (sırasıyla p=0,006 ve p=0,003), farklılığı oluşturan neden invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının büyük oranda baş ve boyun bölgesinde görülmesiydi. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma grubu ile in situ skuamöz hücreli karsinoma grupları arasında lokalizasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,115). Verrüköz karsinoma grubu ile benign skuamöz proliferatif lezyonlar arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,337).



Şekil 9. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları



Şekil 10. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının lokalizasyonlarına göre pay grafik olarak dağılımları

4.2.2.Tümör Çapı ve Kalınlığı

Skuamöz hücreli karsinoma olguları tümör çapına ve kalınlığına göre alt grupları arasında incelendiğinde, tümör çapı ve tümör kalınlığı ortalama değerleri (mm) sırasıyla keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinomada 10,54 ± 8,73 ve 2,99 ± 2,51 olarak, klasik skuamöz hücreli karsinomada 6,15 ± 4,82 ve 2,40 ± 2,48

olarak ve verrüköz karsinomada 22,76 ± 19,32 ve 6,08 ± 4,97 olarak saptandı. Tümör çap ve kalınlığı ile birlikte olguların tüm histopatolojik tanı gruplarında tanımlayıcı klinik parametreleri tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 12. Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre klinik tanımlayıcı parametreleri

Klinik Parametreler	KA-SCC (n=40)	C-SCC (n=14)	VC (n=11)	SCC-IS (Bowenoid) (n=11)	SCC-IS (klasik) (n=26)	BSPL (n=14)
Lokalizasyon (n)						
Baş ve boyun	25 (%62,5)	10 (%71,4)	4 (%36,4)	8 (%72,7)	20 (%76,9)	5 (%35,70)
Gövde	2 (%5)	0	3 (%27,3)	3 (%27,3)	1 (%3,8)	1 (%7,1)
Üst ekstremite	10 (%25)	2 (%14,3)	0	0	2 (%7,7)	1 (%7,1)
Alt ekstremite	1 (2,5)	1 (%7,1)	3 (%27,3)	0	0	2 (%14,3)
Oral kavite	2 (%5)	1 (%7,1)	1 (%9,1)	0	3 (%11,5)	5 (%35,7)
Tümör çapı (ort. ± ss)	10,54±8,73	6,15±4,82	22,76±19,3			
Tümör kalınlığı (ort. ± ss)	2,99±2,51	2,40±2,48	6,08 ± 4,97			
pT evresi (n)						
T1	35	14	5			
T2	4		4			
T3	1		2			

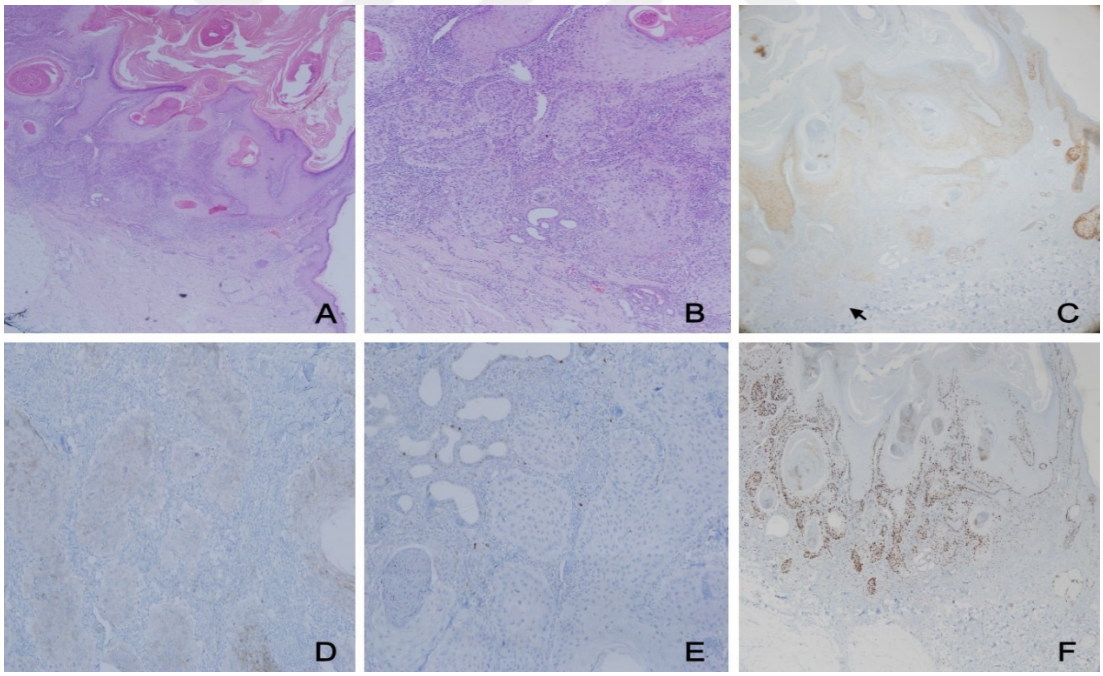
Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. KA-SCC: Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma, C-SCC: Klasik skuamöz hücreli karsinoma, VC: Verrüköz karsinoma, SCC-IS: In situ skuamöz hücreli karsinoma, BSPL: Benign skuamöz proliferatif lezyon.

Gruplar arasında tümör çapı açısından kıyaslama yapıldığında keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubu ile klasik skuamöz hücreli karsinoma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0,022), farka sebebiyet veren

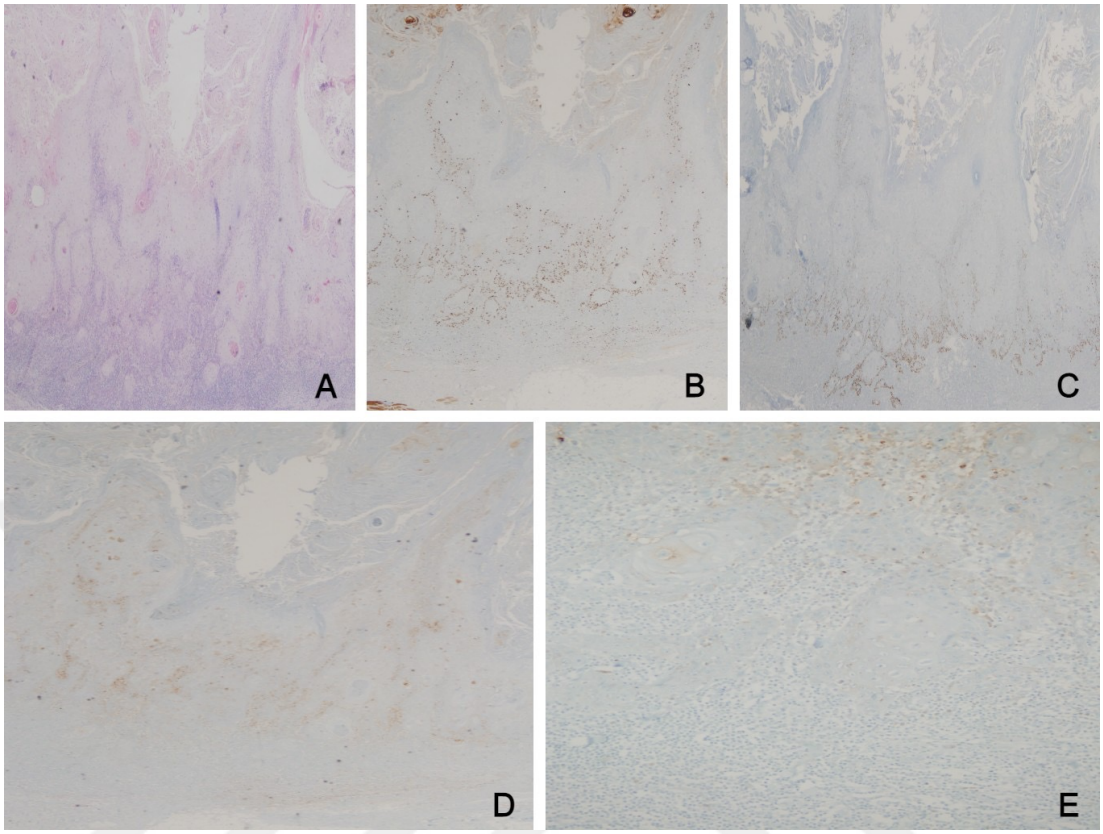
durum; keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olgularında daha büyük çaplı lezyonlar mevcudiyetiydi. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubu ve klasik skuamöz hücreli karsinoma grupları, ayrı olarak verrüköz karsinoma grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (sırasıyla p=0,009 ve p=0,001), söz konusu farklılığın nedeni verrüköz karsinoma lezyonlarının daha büyük çapa sahip olmasıydı. Skuamöz hücreli karsinoma vakaları tümör kalınlığı yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,123).

4.2.3.Syndecan-1 Ekspresyonu

Skuamöz hücreli karsinoma grubunda yer alan 65 olgunun syndecan-1 ekspresyon özellikleri incelendiğinde vakaların % 10,8'inin skor 0, %61,5'inin skor 1, %27,7'sinin skor 2 düzeyinde ekspresyon gösterdiği ve hiçbir olguda kuvvetli ekspresyon bulunmadığı görüldü. Negatif ve zayıf düzeyde syndecan-1 ekspresyonu gösteren örnek olgular şekil 11 ve 12'de yer almaktadır.



Şekil 11. A ve B) 72 yaşında kadın hastada (Olgu no.7) malar bölgede keratoakantoma benzeri tip skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x40 ve x100); C ve D) Tümörün invaziv sınırlarında syndecan-1 ile ekspresyon kaybı demonstre edilmektedir (x40 ve x200); E) Tümörde "null" immünfenotipte TP53 mutasyonu ile ilişkili p53 ekspresyon kaybı görülmektedir (x200); F) Tümörde yüksek Ki-67 proliferayon indeksi mevcuttur (x40).



Şekil 12. A) 69 yaşında kadın hastada (Olgu no.80) frontal bölge yerleşimli keratoakantoma benzeri tip skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x40); B) Tümörün Ki-67 proliferayon indeksi skoru yüksek olarak izlenmektedir (x40); C) Tümörde p53 ekspresyonu (x40); D ve E) İmmünohistokimyasal olarak syndecan-1 ile tümörde ekspresyon kaybı izlenmektedir (x40 ve x100).

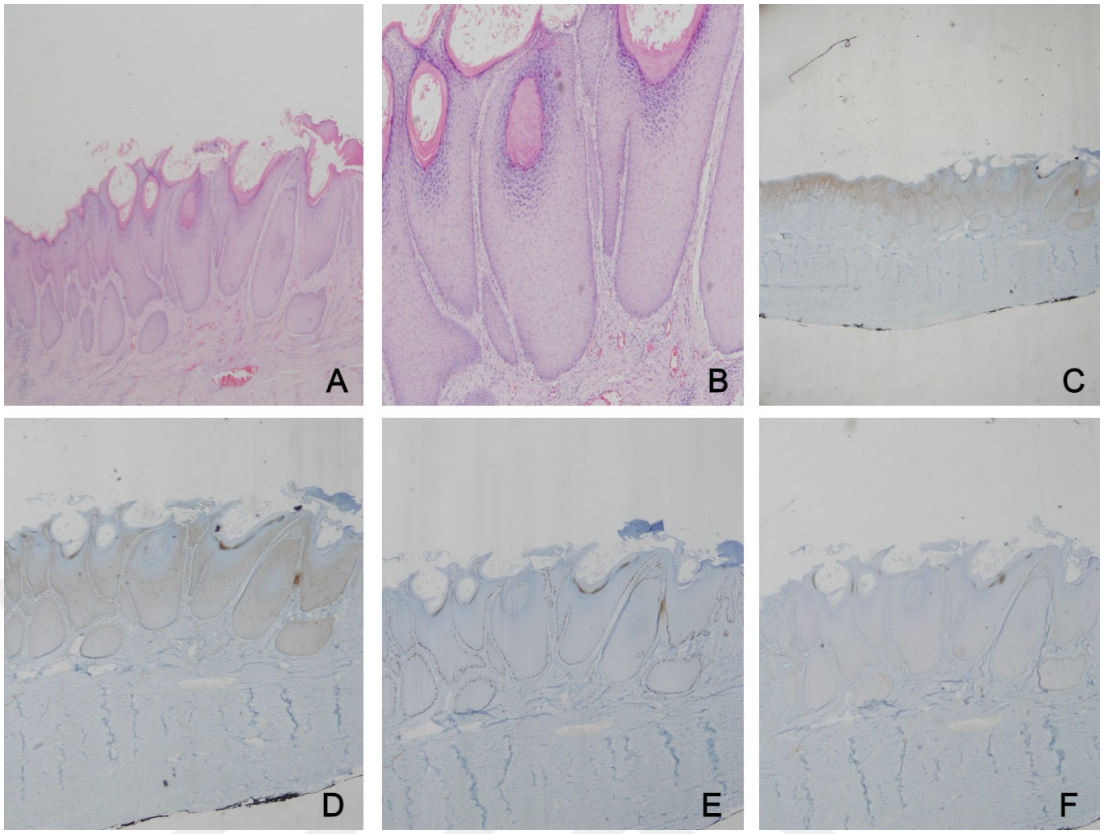
İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubunda total ekspresyon kaybı gösteren vaka bulunmamakta olup, vakaların %24,3'ünde skor 1, %39,5'inde skor 2 ve %16,2'sinde skor 3 düzeyinde ekspresyon görüldü. Benign skuamöz proliferatif lezyon grubunda ise vakaların %7,1'inde skor 0, %14,3'ünde skor 1, %42,9'unda skor 2 ve %35,7'sinde skor 3 düzeyinde ekspresyon izlendi. Olgularda gruplara göre syndecan-1 ekspresyon skorları tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Histopatolojik tanı gruplarında olguların syndecan-1 ekspresyon skorlarına göre dağılımı

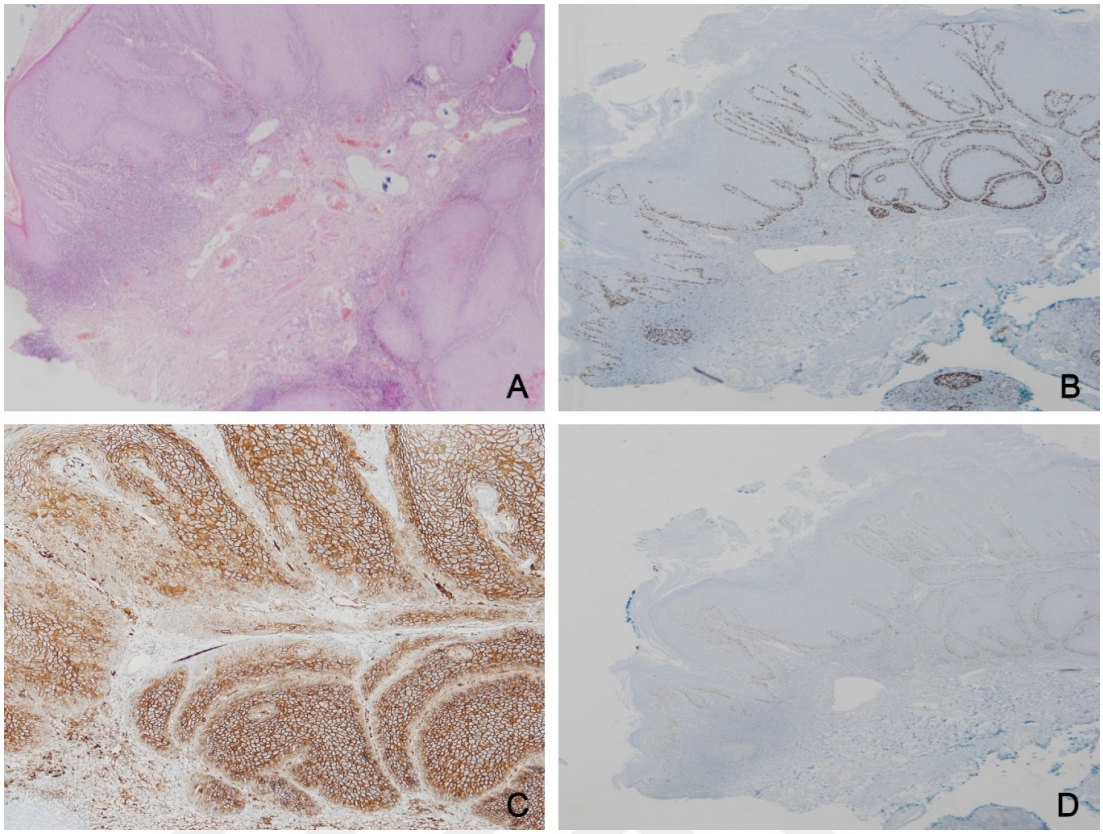
Histopatolojik tanı grupları (n)	Syndecan-1 ekspresyonu			
	Negatif (0)	Zayıf derecede pozitif (1)	Orta derecede pozitif (2)	Kuvvetli derecede pozitif (3)
KA-SCC (n=40)	7	24	9	0
C-SCC (n=14)	0	8	6	0
VC (n=11)	0	8	3	0
SCC-IS (Klasik) (n=26)	0	8	15	3
SCC-IS (Bowenoid) (n=11)	0	1	7	3
BSPL (n=14)	1	2	6	5

KA-SCC: Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma, C-SCC: Klasik skuamöz hücreli karsinoma, VC: Verrüköz karsinoma, SCC-IS: In situ skuamöz hücreli karsinoma, BSPL: Benign skuamöz proliferatif lezyon.

Olguların gruplara göre syndecan-1 ekspresyon farklılıkları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p<0,001$), söz konusu farklılığa neden olan durum; invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunda syndecan-1 ekspresyonundaki azalmaydı. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunun alt grupları ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu ayrı olarak karşılaştırıldığında; keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma ve klasik skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,035$). Benzer şekilde verrüköz karsinoma grubu olgularda da belirgin düzeyde syndecan-1 ekspresyonunda azalma görülmekte olup, benign skuamöz proliferatif lezyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark görüldü ($p=0,018$). Verrüköz karsinoma tanılı örnek olgular şekil 13 ve 14'de yer almaktadır.



Şekil 13. A ve B) 58 yaşında erkek hastada (Olgu no.103) skalp yerleşimli belirgin atipi bulgusu içermeyen skuamöz hücrelerden oluşan, yüzeyinde papillomatozis izlenen ve dermise bulböz uzanımlar ile karakterli verrüköz karsinoma (H&E, x40 ve x100); C ve D) Tümör komşuluğunda yüksek düzeyde syndecan-1 ekspresyonu izlenirken tümörde zayıf düzeyde (skor 1) ekspresyon mevcuttur (x20 ve x40); E ve F) Ki-67 bazal tabakadaki keratinositlere sınırlıdır ve p53 ile pozitif ekspresyon izlenmemiştir (Ki-67, x40 ve p53, x40).



Şekil 14. A) 51 yaşında erkek hastada (Olgu no.64) oral kavite yerleşimli verrüköz karsinoma (H&E, x40); B) Ki-67 proliferasyon indeksi bazal tabakadaki keratinositlerde artmış görünümdedir (x40); C) Tümörde syndecan-1 ekspresyonunda yamasal tarzda azalma (skor 2) görülmektedir (x40); D) Tümörün p53 ekspresyonu komşu epitel ile benzer özellikte olup, seyrek hücrede p53 ekspresyonu mevcuttur (x40).

Mnimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları ile in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının karşılaştırılmasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş olup ($p<0,001$), farka sebep olan durum; in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomalara göre syndecan-1 ekspresyonunda önemli düzeyde azalma bulunmamasıydı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek fark olmasa da ($p=0,350$) in situ skuamöz hücreli karsinoma lehine ekspresyon azalması mevcuttu. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları, klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma olarak ayrıldığında klasik (aktinik keratoz) tipin benign skuamöz proliferatif lezyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,197$) ekspresyon kaybı gösterdiği, Bowenoid lezyonların ise benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile hemen

hemen aynı ekspresyon paternini gösterdiği saptandı (p=0,936). Klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları ile Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da (p=0,104); Bowenoid lezyonlarda hiç ekspresyon kaybı görülmezken klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında ekspresyon kaybı mevcuttu. Gruplar arasındaki syndecan-1 ekspresyon farklılıklarının değerlendirmesi tablo 14'de yer almaktadır.

Tablo 14. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların syndecan-1 ekspresyon skorlarının farklılıkları ve anlamlılık düzeyleri

Tanı grupları	Syndecan-1 skoru (ort. ± ss)	p-değeri
Skuamöz hücreli karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
Skuamöz hücreli karsinoma	1,14±0,62	**<0,001***
Benign skuamöz proliferatif lezyon	2,07±0,91	
İn situ skuamöz hücreli karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
İn situ skuamöz hücreli karsinoma	1,91±0,64	0,350*
Benign skuamöz proliferatif lezyon	2,07±0,91	
Verrüköz karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
Verrüköz karsinoma	1,27±0,46	**0,018***
Benign skuamöz proliferatif lezyon	2,07±0,91	
Skuamöz hücreli karsinoma *vs* in situ skuamöz hücreli karsinoma		
Skuamöz hücreli karsinoma	1,14±0,62	**<0,001***
in situ skuamöz hücreli karsinoma	1,91±0,64	
Klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma *vs* Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma		
Klasik in situ skuamöz hücreli karsinoma	1,80±0,63	0,104*
Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma	2,12±0,60	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. * Mann Whitney U Testi.

Oral kavite/dudak lezyonları ayrı olarak incelendiğinde, çalışmamıza 4 skuamöz hücreli karsinoma, 3 in situ skuamöz hücreli karsinoma ve 5 skuamöz hiperplazi olmak üzere 12 oral kavite yerleşimli lezyon dahil edilmiştir. Bu grup içinde Skuamöz hücreli karsinoma olguları ile kontrol grubu olarak skuamöz hiperplazi olguları syndecan-1 ekspresyon skorlarına göre karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinoma olgularında ekspresyonun azaldığı ancak, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı (p=0,090). Skuamöz hücreli karsinoma olguları ile in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları kıyaslandığında, skuamöz hücreli karsinoma lehine ekspresyon kaybı görüldü fakat, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,252). İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile skuamöz hiperplazi grubu birbiri ile kıyaslandığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,491). Oral kavite/dudak yerleşimli lezyonlarda olguların histopatolojik tanı grupları arasındaki syndecan-1, p53 ve Ki-67 ekspresyon farklılıkları tablo 15'de görülmektedir.

Tablo 15. Oral kavite/dudak kökenli lezyonlarda olguların klinikopatolojik özellikleri

	SCC (n=4)	SCC-IS(n=3)	BSPL(n=5)	p-değeri
Syndecan-1 ekspresyon skoru	1,00 ±0,81	1,66±0,57	2,00±0,70	**0,090*** ve 0,252*
Ki-67 proliferasyon indeksi skoru	4,00±1,41	4,33±2,88	1,60±0,54	**0,008*** ve 0,829*
P53 ekspresyonu				0,167**ve 0,180**
Pozitif	2	3	0	
Negatif	2	0	5	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. * Mann Whitney U Testi, ** Fisher Ki-kare Testi. Syndecan-1 ekspresyonu yönünden skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,090); in situ skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,252). Ki-67 ekspresyonu yönünden skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,008); in situ skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,829). P53 ekspresyonu yönünden skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,167); in situ skuamöz hücreli karsinoma ile benign skuamöz proliferatif arasındaki istatistiksel farklılık (p=0,180). SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, SCC-IS: İn situ skuamöz hücreli karsinoma, BSPL: Benign skuamöz proliferatif lezyon.

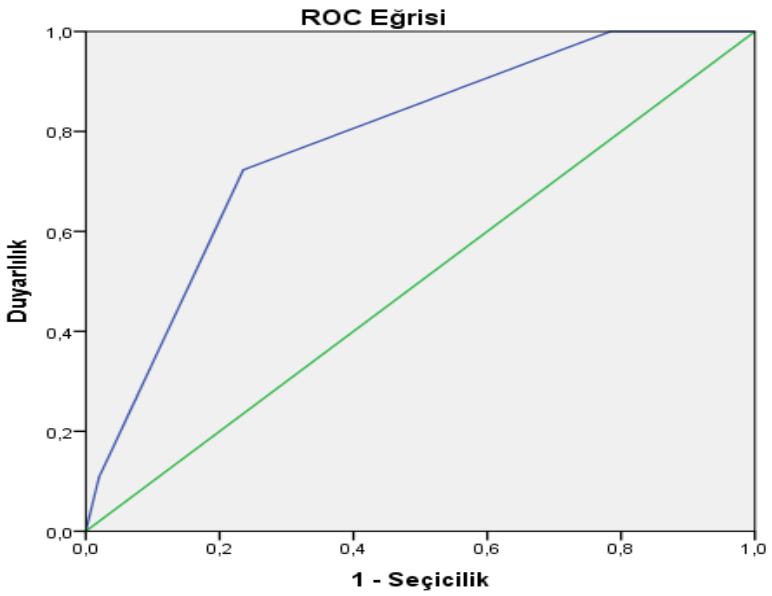
Keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma gruplarında syndecan-1 ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör kalınlığı ilişkisi incelenmiş olup, tümör çapı ile syndecan-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (r=-0,277 ve p=0,043). Tümör kalınlığı ile syndecan-1 ekspresyonu arasında da benzer şekilde negatif korelasyon olduğu düşünülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (r=-0,260 ve p=0,057). Verrüköz karsinoma grubunda da syndecan-1 ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör kalınlığı ilişkisi incelenmiş olup, tümör çapı ve tümör kalınlığı ile syndecan-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p=0,683 ve p=0,414). Korelasyon varlığı da incelenmiş olup, syndecan-1 ekspresyonu ile tümör çapı veya tümör kalınlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilebilecek korelasyon saptanmadı (sırasıyla r=-0,258 ve p=0,443 ile r=-0,329 ve p=0,323). Skuamöz hücreli karsinoma gruplarında syndecan-1 ekspresyonu skoru ile patolojik tümör evresi (pT) ilişkisi araştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (r=-0,127 ve p=0,313). Skuamöz hücreli karsinoma gruplarında syndecan-1 ekspresyonunun, tümör çapı, tümör kalınlığı ve pT evresi ile ilişkisi tablo 16'da yer almaktadır.

Tablo 16. Skuamöz hücreli karsinoma olgularının, syndecan-1 ekspresyon dereceleri ile tümör çapı, tümör kalınlığı ve pT evresi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tanı grupları	Klinik Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri
Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma ve klasik skuamöz hücreli karsinoma	Tümör çapı	**-0,277**	**0,043***
	Tümör kalınlığı	**-0,260**	**0,057***
Verrüköz karsinoma	Tümör çapı	-0,258	0,443*
	Tümör kalınlığı	-0,329	0,323*
Skuamöz hücreli karsinoma	pT evresi	-0,127	0,313*

*Spearman Korelasyon Testi.

Skuamöz hücreli karsinomayı öngörmede syndecan-1 skoru düzeylerine ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC = 0,779; %95 Güven Aralığı= 0,693-0,865; p<0,001). Skuamöz hücreli karsinomanın syndecan-1 skoruna ait ROC eğrisi Şekil 15'de yer almaktadır.



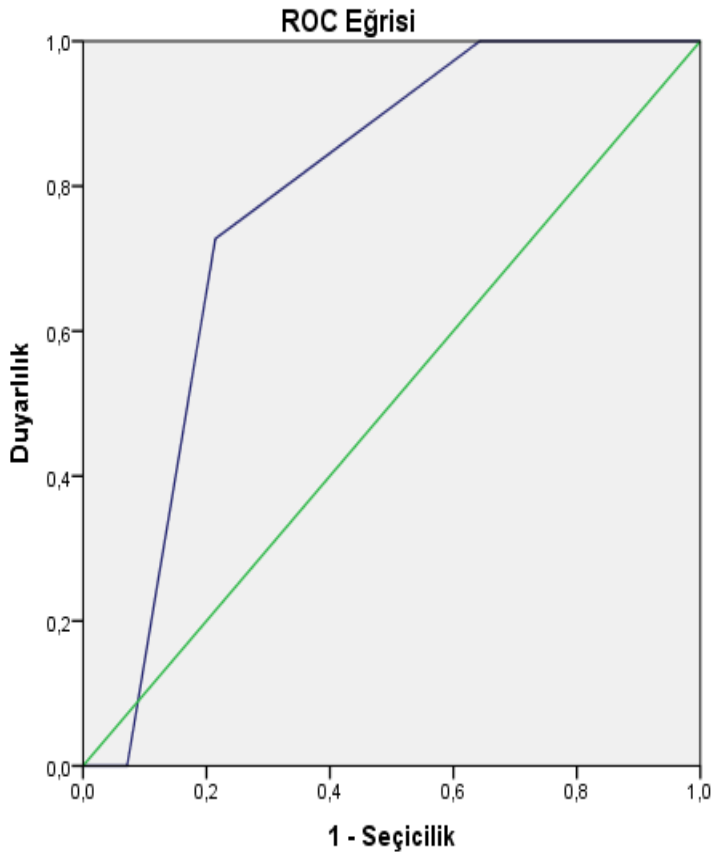
Şekil 15. Skuamöz hücreli karsinomun syndecan-1 skor düzeylerine ait ROC eğrisi

Skuamöz hücreli karsinoma tanısı alan olguları, diğer olgulardan ayırt etmede syndecan-1 için en iyi kesinti noktası 1,50 olarak belirlendiğinde, syndecan-1'in bu noktadaki duyarlılığı %72,3 ve seçiciliği %76,5 olarak, pozitif tahmin değeri %79,70 ve negatif tahmin değeri %68,6 olarak saptandı. Syndecan-1 skoru için geçerlilik (validite) verileri tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. Syndecan-1 skoruna ait optimum kesinti noktasında (1,50) geçerlilik (validite) verileri

Geçerlilik verisi	
Duyarlılık	%72,3
Seçicilik	%76,5
Pozitif tahmin değeri	%79,7
Negatif tahmin değeri	%68,6

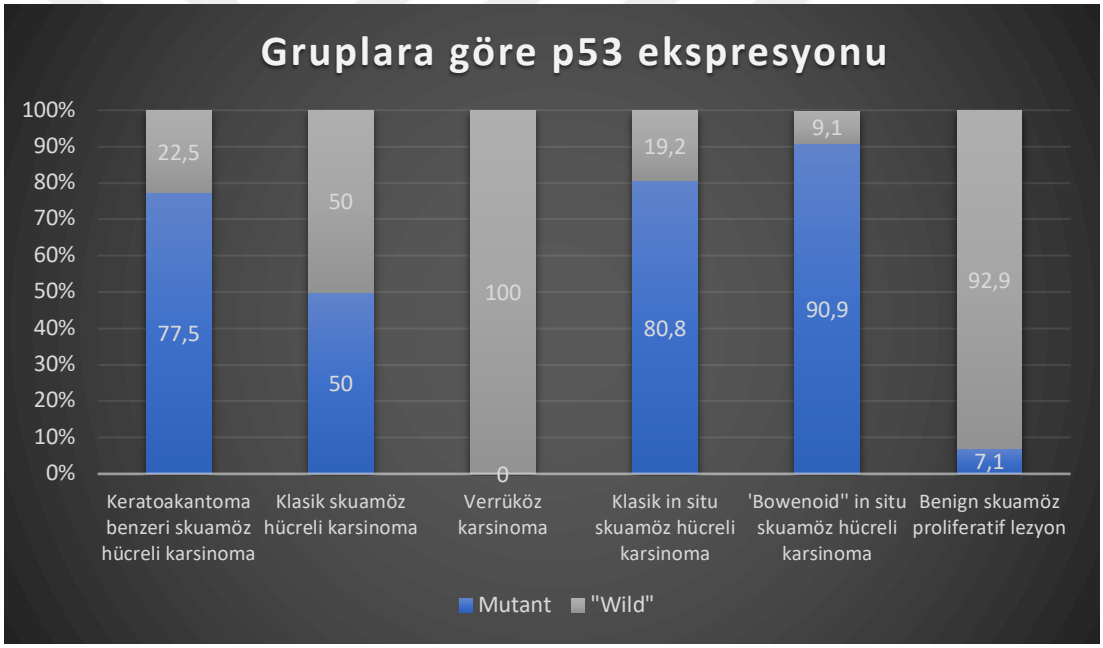
Verrüköz karsinoma ve benign skuamöz proliferatif lezyonları içeren örneklem grubunda verrüköz karsinomayı öngörmede syndecan-1 skoru düzeylerine ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC = 0,779; %95 Güven Aralığı=0,591-0,968; p=0,019). Verrüköz karsinoma tanısı alan olguları, benign skuamöz proliferatif lezyonlardan ayırt etmede syndecan-1 için en iyi kesinti noktası 1,50 olarak belirlendiğinde, syndecan-1'in bu noktadaki duyarlılığı %72,7 ve seçiciliği %78,6 olarak saptandı. Verrüköz karsinomun syndecan-1 skoruna ait ROC eğrisi Şekil 16'da yer almaktadır.



Şekil 16. Verrüköz karsinomun syndecan-1 skoru düzeylerine ait ROC eğrisi

4.2.4.P53 Ekspresyonu

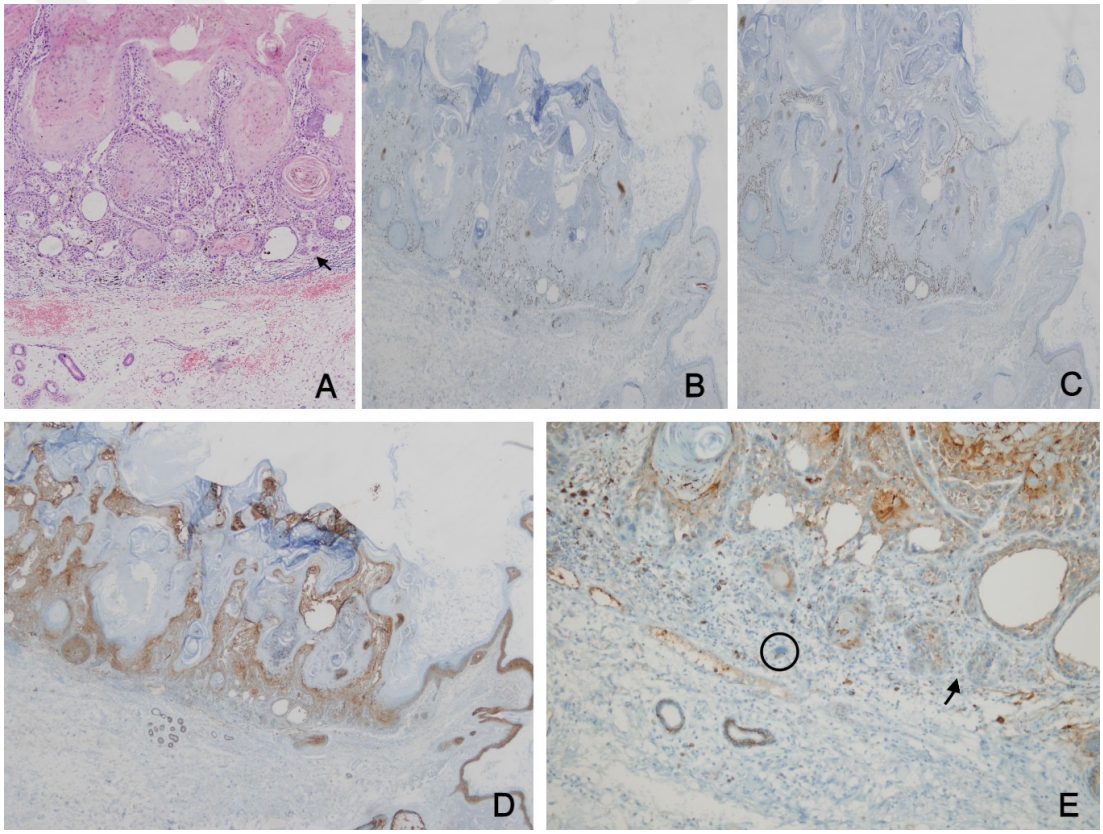
Olguların p53 ekspresyon durumları incelendiğinde keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma gruplarında vakaların 16'sı "wild" tip, 38'i mutant tip ekspresyon gösterdi. Verrüköz karsinoma grubunda immünohistokimyasal olarak p53 ile olguların tümü "wild" immünfenotipte olup, mutant özellikte boyanmaya rastlanmadı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının 6'sı "wild" tipte boyanmaya sahip olup, 31'inde ise mutant immünfenotipte boyanma gözlendi. Benign skuamöz proliferatif lezyon grubunda 14 vaka içinde yalnızca 1'inde mutant özellikte boyanma olup, diğerlerinde "wild" tipte boyanma gösterdi. Olguların tüm histopatolojik tanı gruplarında oransal olarak p53 ekspresyon durumları şekil 16'da bulunmaktadır.



Şekil 17. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların p53 ekspresyon durumları

Olgular arasında p53 ekspresyonu açısından farklılığı incelemek amacıyla keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma grubu birlikte değerlendirilerek benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş olup ($p<0,001$), söz konusu farkın nedeni; skuamöz hücreli karsinoma grubunda yüksek oranda p53 ekspresyonunun mevcudiyetiydi. Verrüköz karsinoma grubu ile benign skuamöz proliferatif lezyonlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,375$). Yüksek oranda p53

ekspresyonunun gözlendiği in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu, benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile kıyaslandığında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Birbirine yaklaşık oranlarda p53 ekspresyonu görülen keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma grubu ile in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmedi ($p=0,742$). İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu kendi alt grupları arasında karşılaştırıldığında klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma vakaları arasında p53 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,451$). Şekil 17'de keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olgusunda diğer immünohistokimyasal belirteçler ile birlikte p53 ekspresyonu sunulmaktadır.



Şekil 18. A) 71 yaşında kadın hastada (Olgu no.71) malar bölgede keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x100); B) Tümörde artmış Ki-67 proliferasyon indeksi görülmektedir (x40); C) Komşu epidermiste seyrek p53 eksprese eden hücre izlenmesine karşın tümörde yaygın p53 ekspresyonu mevcuttur (x40); D ve E) Syndecan-1 ekspresyonu epidermisin üst tabakalarında kısmen korunmuştur ancak, tümörün invaziv sınırlarında işaretli hücrelerde belirgin ekspresyon kaybı (skor 1) izlenmektedir.

Kümülatif güneş maruziyetinin etkisiyle p53 mutasyonunun bağıntısını ortaya koymak amacıyla infiltratif paternde invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubu ile in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında yaş ile p53 mutasyonunun korelasyonu araştırılmış olup, invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunda yaş ile p53 mutasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu yönünde düşünülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (r=0,258 ve p=0,060) (Tablo 20). İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubunda da yaş ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanabilecek farklılık görülmedi (r= -0,045 ve p=0,793). Ayrıca keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olguları tek grup halinde değerlendirilerek p53 ekspresyonu ile tümör çapı ve pT evresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup bulgular tablo 18'de yer almaktadır.

Tablo 18. Keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularında p53 ekspresyonu ile tümör çapı ve yaş arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Histopatolojik tanı grubu	Klinik parametre	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri
Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma	Yaş	0,258	**0,060***
	Tümör çapı	0,115	0,409*
	pT	0,203	0,105
İn situ skuamöz hücreli karsinoma	Yaş	-0,045	0,793

*Spearman Korelasyon Testi.

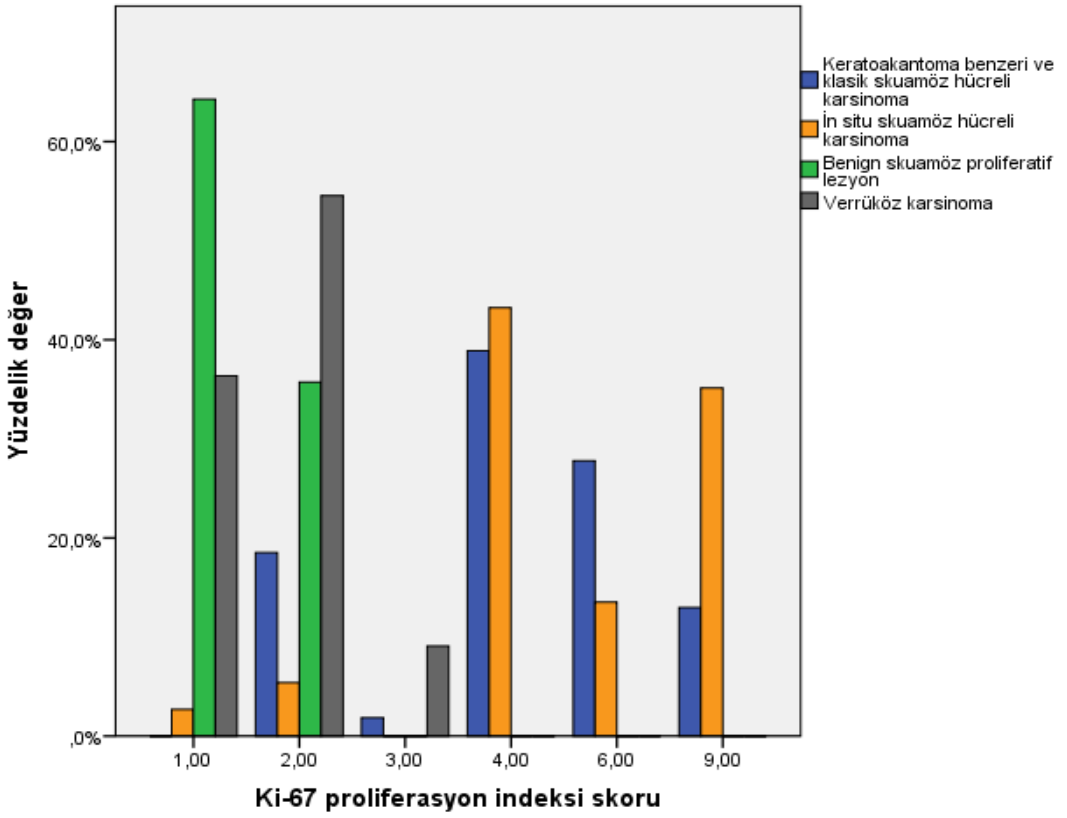
4.2.5.Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Gruplara göre olgular Ki-67 skorlarına göre karşılaştırılmış olup, tüm gruplarda olgulara ait standart sapma değerleri ile birlikte ortalama skorlar ve minimum-maksiumum değerler tablo 19'da ve ayrıntılı dağılımları şekil 18'de görülmektedir.

Tablo 19. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların Ki-67 skoru değerlendirme sonuçları

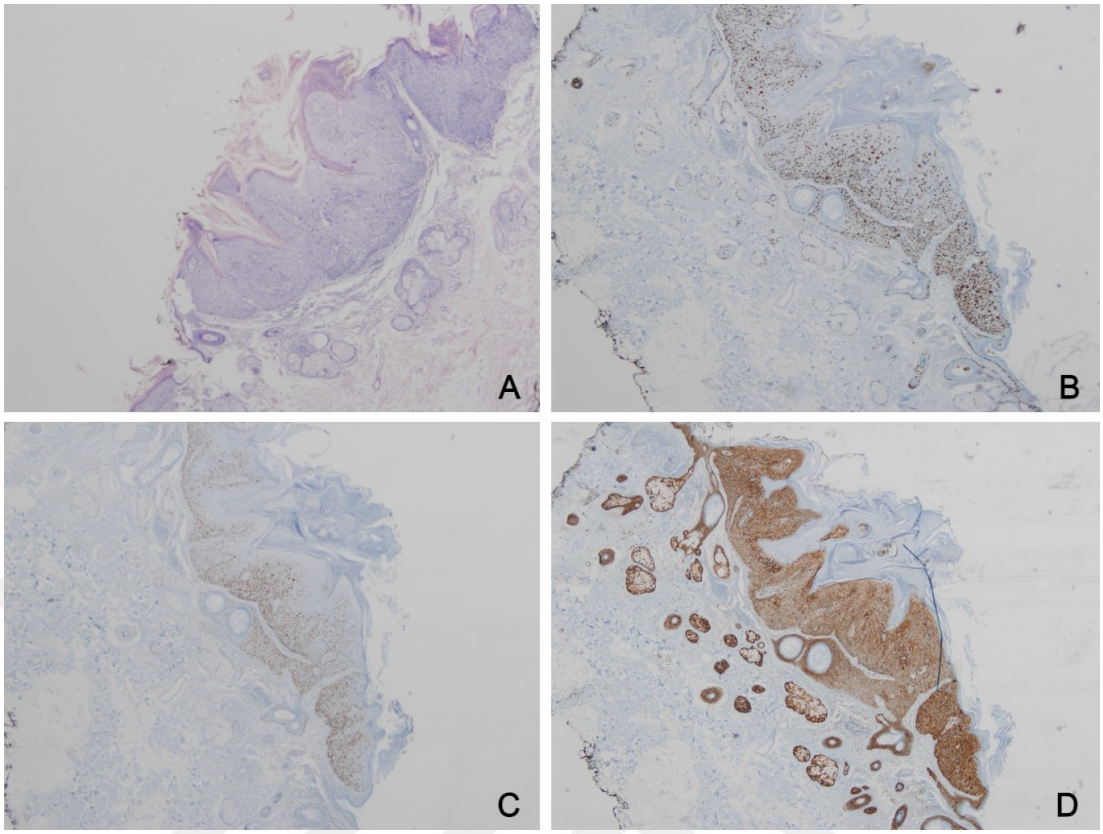
Tanı grupları	Olgu sayısı (n)	Ki-67 skoru (ort. ± ss)	Ki-67 skoru (min.-maks.)
Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma	40	4,62 ± 2,03	**2-9**
Klasik skuamöz hücreli karsinoma	14	5,35±2,37	2-9
Verrüköz karsinoma	11	1,72±0,64	1-3
Klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma	26	4,88±2,16	1-9
Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma	11	8,09±2,02	4-9
Benign skuamöz proliferatif lezyon	14	1,35±0,49	1-2

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi.

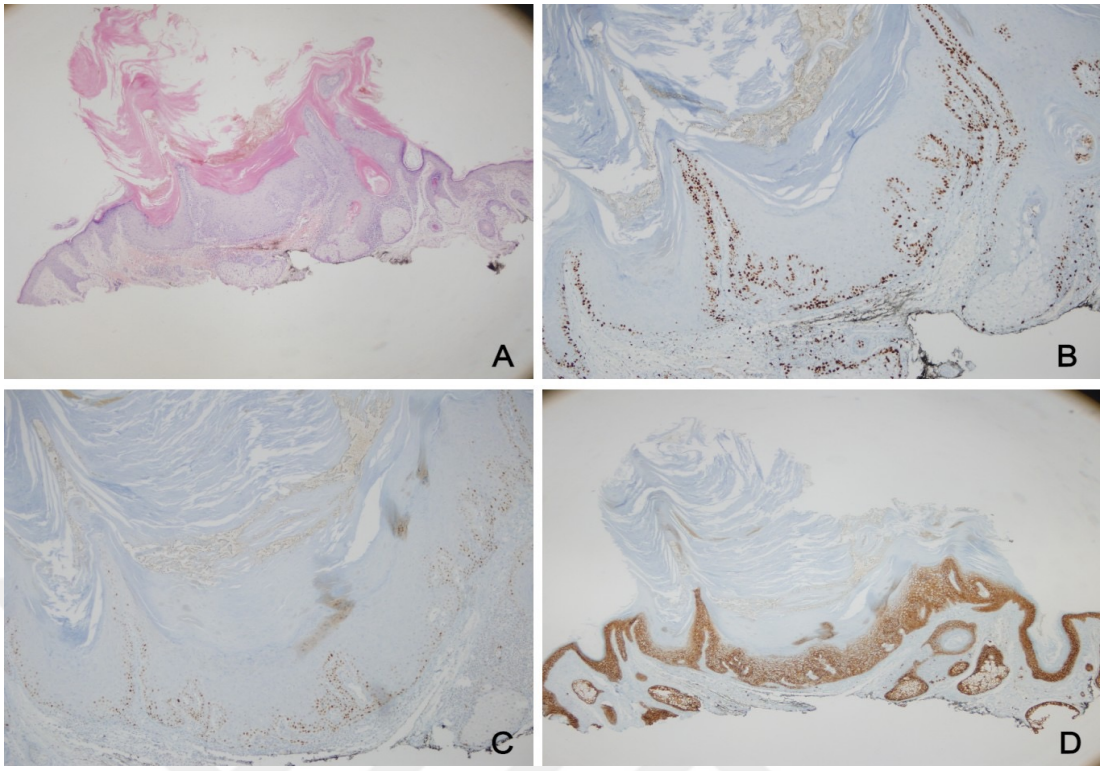


Şekil 19. Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre Ki-67 proliferasyon indeksi skorlarının sütun grafik olarak dağılımı

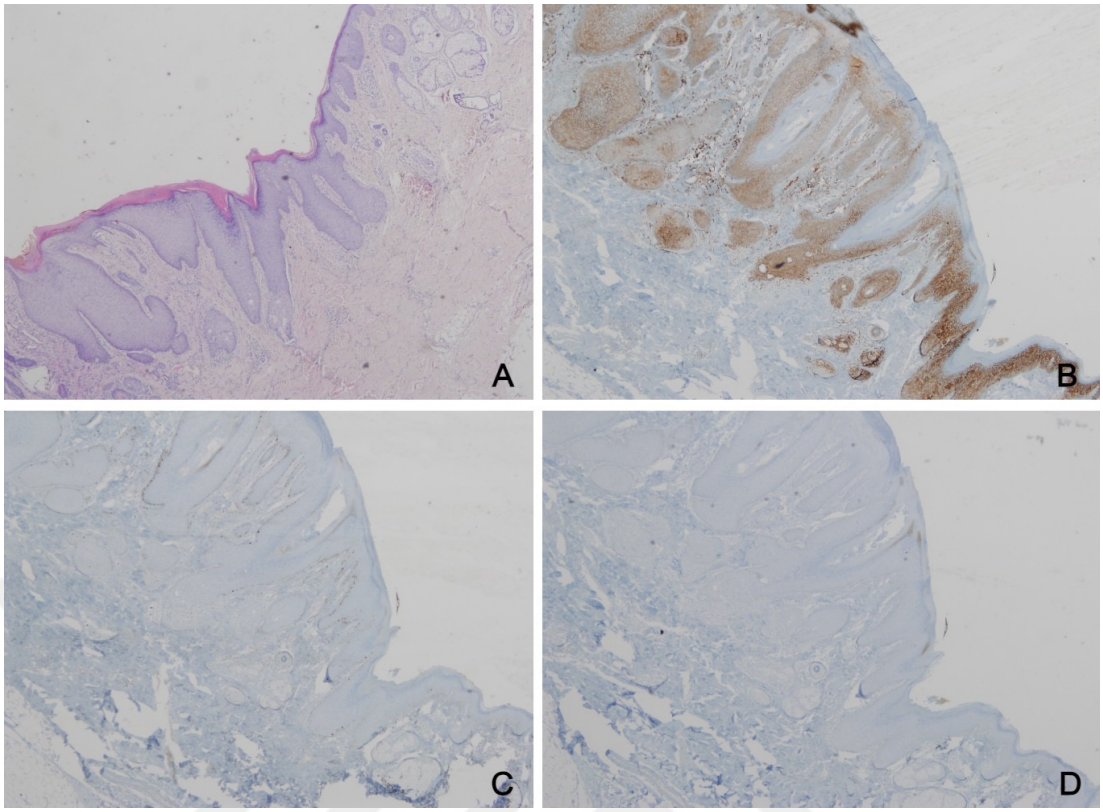
İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları, benign skuamöz proliferasyon olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum; invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunda Ki-67 skorunun daha yüksek olmasıydı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu arasında Ki-67 skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p<0,001$), farklılığa sebep olan durum; in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında Ki-67 skorunun daha yüksek düzeyde olmasıydı. Keratoakantoma benzeri tip ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma grupları birlikte ele alınarak verrüköz karsinoma grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p<0,001$), söz konusu farklılığın nedeni verrüköz karsinoma olgularında Ki-67 proliferason indeksi skorunun belirgin olarak düşük olmasıydı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma ve benign skuamöz proliferatif lezyon grubundan örnek olgular şekil 19, 20 ve 21'de görülmektedir.



Şekil 20. A) 75 yaşında erkek hastada (Olgu no.75) yüzde yerleşimli epidermiste tam kat atipi ile karakterli in situ skuamöz hücreli karsinoma (H&E, x40); B) Lezyonda yüzeye kadar ulaşan yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi görülmektedir (x40); C) Lezyon komşuluğundaki epidermis alanında seyrek p53 ekspresyonu izlenirken lezyonda diffüz ve kuvvetli p53 ekspresyonu mevcuttur (x40); D) Lezyonda syndecan-1 ekspresyonunda komşu epidermise göre minimal düzeyde azalma (skor 2) bulunmaktadır (x40).



Şekil 21. A) 72 yaşında erkek hastada (Olgu no.15) malar bölge yerleşimli benign keratoakantoma (H&E, x40); B) Lezyonda Ki-67 proliferasyon indeksi bazal tabaka ile sınırlıdır (x100); C) p53 ekspresyonunda bazal ve parabazal hücrelerde hafif artmış p53 ekspresyonu mevcuttur (x100); Syndecan-1 ekspresyonu komşu epidermis ile benzer düzeyde olup (skor 3), ekspresyonda azalma/kayıp izlenmemektedir (x40).



Şekil 22. A) 52 yaşında erkek hastada (Olgu no.26) nazolabial bölgede psödoepitelyomatöz hiperplazi tanılı lezyon (H&E, x40); B) Lezyonda syndecan-1 ekspresyonunda komşu epidermise göre azalma (skor 2) izlenmektedir (x40); C) Ki-67 proliferasyon indeksinde artış görülmemektedir (x40); D) Lezyon alanlarında komşu epidermis ile benzer nitelikte seyrek keratinositte zayıf yoğunlukta p53 ekspresyonu mevcuttur (x40).

İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu kendi içinde klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid morfoloji gösteren lezyonlar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş olup ($p<0,001$), mevcut farklılığın sebebi Bowenoid morfolojidedeki in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında Ki-67 proliferasyon indeksinin belirgin olarak yüksek olmasıydı. Verrüköz karsinoma olguları ile benign skuamöz proliferatif lezyonlar arasında anlamlı olarak yorumlanabilecek istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p=0,136$) ve bu sonuç verrüköz karsinoma olgularında Ki-67 proliferasyon indeksinin benign lezyonlara göre yalnızca bazal tabakada hafif artmış olmasına bağlandı. İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları, in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile Ki-67 proliferasyon indeksi skoru açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,077$). Gruplara

göre Ki-67 proliferasyon indeksi skorları yönünden karşılaştırma sonuçları tablo 20'de yer almaktadır.

Tablo 20. Gruplara göre olguların Ki-67 proliferasyon indeksi skorlarının farklılıkları ve anlamlılık düzeyleri

Tanı grupları	Ki-67 skoru (ort. ± ss)	p-değeri
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma	4,81±2,12	**<0,001***
Benign skuamöz proliferatif lezyon	1,35±0,49	
İn situ skuamöz hücreli karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
İn situ skuamöz hücreli karsinoma	5,83±2,56	**<0,001***
Benign skuamöz proliferatif lezyon	1,35±0,49	
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma *vs* Verrüköz karsinoma		
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma	4,81±2,12	**<0,001***
Verrüköz karsinoma	1,72±0,64	
Klasik in situ skuamöz hücreli karsinoma vs Bowenoid morfolojide in situ skuamöz hücreli karsinoma		
Klasik in situ skuamöz hücreli karsinoma	4,88±2,16	**<0,001***
Bowenoid morfolojide in situ skuamöz hücreli karsinoma	8,09±2,02	

Verrüköz karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon		
Verrüköz karsinoma	1,72±0,64	0,136*
Benign skuamöz proliferatif lezyon	1,35±0,49	
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma *vs* in situ skuamöz hücreli karsinoma		
Keratoakantoma benzeri ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma	4,81±2,12	0,077*
in situ skuamöz hücreli karsinoma	5,83±2,56	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. * Mann Whitney U Testi.

4.2.6.Alternatif Skorlama ile İmmünhistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal belirteçlerin malignite tanısına (T), invazyon varlığının saptanmasına (İ) ve lezyon sınırının belirlenmesine katkısı (S) değerlendirildi. Alternatif kategorilerin skorlanmasına materyal ve metot bölümünde değinildiği gibi 5 skor üzerinden yapıldı (0: katkısı bulunmamaktadır, 1: minimal katkı sağlamaktadır, 2: hafif düzeyde katkı sağlamaktadır, 3: orta düzeyde katkı sağlamaktadır, 4: yüksek düzeyde katkı sağlamaktadır. Syndecan-1 için ekspresyon azalması ve hatta kaybı tanıya, invazyon durumuna ve lezyonun cerrahi sınır değerlendirmesine katkısını arttırırken, Ki-67 ve p53 için de ekspresyonun artışı tanıya ve cerrahi sınır değerlendirmesine katkı sağlayan özellikler olarak belirlendi).

Skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularda syndecan-1 antikoru için T skoru ortalaması 2,76±0,72; p53 antikoru için T skoru ortalaması 2,06±1,48; Ki-67 antikoru için T skoru ortalaması 1,80±1,00 olarak saptandı. Verrüköz karsinoma grubu olguları ayrı olarak ele alındığında syndecan-1 antikoru için T skoru ortalaması 2,54±0,82; p53 antikoru için T skoru ortalaması 0,18±0,40; Ki-67 antikoru için T skoru ortalaması 0,72±0,46 olarak görüldü. İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularında syndecan-1 antikoru için T skoru ortalaması 1,35±0,97; p53 antikoru için T skoru

ortalaması 2,97±1,21; Ki-67 antikoru için T skoru ortalaması 2,40±0,98 olarak saptandı. Benign skuamöz proliferatif lezyon grubundaki olgularda ise syndecan-1 antikoru için T skoru ortalaması 1,21±1,36; p53 antikoru için T skoru ortalaması 0,71±0,91; Ki-67 antikoru için T skoru ortalaması 1,14±1,09 olarak görüldü. Tablo 21'de antikorların T skoruna ait ortalama değerleri bulunmaktadır.

Tablo 21. Çalışmada kullanılan antikorların gruplara göre T (malignite tanısı) skoru değerleri

Tanı grupları	Syndecan-1 T skoru	P53 T skoru	Ki-67 T skoru
Skuamöz hücreli karsinoma	2,76±0,72	2,06±1,48	1,80±1,00
İn situ skuamöz hücreli karsinoma	1,35±0,97	2,97±1,21	2,40±0,98
Verrüköz karsinoma	2,54±0,82	0,18±0,40	0,72±0,46
Benign skuamöz proliferatif lezyon	1,21±1,36	0,71±0,91	1,14±1,09

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi.

Olgular syndecan-1'in T skoru esas alınarak gruplara göre karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinoma grubu ile hem in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu olgular arasında hem de benign skuamöz proliferatif lezyon grubu olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Farklılığın nedeni skuamöz hücreli karsinoma grubunda syndecan-1'in T skorunun diğer gruplara göre daha yüksek olmasıydı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile benign skuamöz hücreli karsinoma grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,394$). İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu içinde Bowenoid lezyonlarda, syndecan-1 ekspresyonunun genellikle korunduğu görülmüş olup, bu grup klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p=0,003$).

Olgular p53'ün T skoru yönünden karşılaştırıldığında minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları ile benign skuamöz proliferatif lezyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) görüldü ve farkın sebebi minimal invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma grubunda mutant immünfenotipte boyanmanın belirgin yüksek olmasına bağlandı. Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında, in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularına göre p53'ün T skorlarının daha düşük olduğu görüldü ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,048$). Farklılığı oluşturan durumun, Bowenoid lezyonlardaki yüksek p53 ekspresyonundan kaynaklandığı düşünüldü. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları kendi içinde klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid lezyonlar olarak karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma lehine p53 ekspresyonunda artış bulunmaktaydı.

Ki-67 proliferasyon indeksi T skoru yönünden yapılan istatistiksel analizde minimal invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları ile benign skuamöz proliferatif lezyonlar arasında anlamlı fark saptanmış olup (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$), farklılığın nedeni minimal invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında Ki-67 proliferasyon indeksi T skorlarının yüksekliğiydi. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları arasında Bowenoid morfolojideki lezyonlarda Ki-67 proliferasyon indeksi çarpıcı olarak yüksek görülmekteydi ve aktinik keratoz lezyonları ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,002$). Verrüköz karsinoma olgularında Ki-67 ekspresyonu, benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile yaklaşık benzer görünümdeydi ve istatistiksel olarak da iki grup arasında anlamlı olarak yorumlanabilecek farklılık mevcut değildi ($p=0,359$). Histopatolojik tanı gruplarına göre her üç antikorun T (malignite tanısı) skorları ve gruplar arası istatistiksel analiz verileri tablo 22'de yer almaktadır.

Tablo 22. Histopatolojik tanı gruplarına göre olguların syndecan-1, p53 ve Ki-67 antikorlarına ait T skorlarındaki farklılıkları ve anlamlılık değerleri

Histopatolojik tanı grupları	SYN-1 T skoru (ort. ± ss)	p-değeri	P53 T skoru (ort. ± ss)	p-değeri	Ki-67 T skoru (ort. ± ss)	p-değeri
Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon						
Min. İnv. SCC	2,76±0,72	**<0,001***	2,48±1,26	**<0,001**	2,01±0,94	**0,002***
BSPL	1,21±1,36		0,71±0,91		1,14±1,09	
Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma *vs* İn situ skuamöz hücreli karsinoma						
Min. İnv. SCC	2,76±0,72	**<0,001***	2,48±1,26	**0,048***	2,01±0,94	0,102*
SCC-IS	1,35±0,97		2,97±1,21		2,40±0,98	
Verrüköz karsinoma *vs* Benign skuamöz proliferatif lezyon						
VC	2,54±0,82	**<0,001***	0,18±0,40	-**	0,72±0,46	0,359*
BSPL	1,21±1,36		0,71±0,91		1,14±1,09	
İn situ skuamöz hücreli karsinoma vs Benign skuamöz proliferatif lezyon						
SCC-IS	1,35±0,97	0,394*	2,97±1,21	**<0,001***	2,40±0,98	**<0,001**
BSPL	1,21±1,36		0,71±0,91		1,14±1,09	
Klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma vs Bowenoid morfolojide in situ skuamöz hücreli karsinoma						
SCC-IS (Klasik)	1,65±0,97	**0,003***	2,76±1,24	**0,069***	2,07±0,84	**0,002***
SCC-IS (Bowenoid)	0,63±0,50		3,45±1,03		3,18±087	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. * Mann Whitney U Testi, ** Olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Min. İnv. SCC: Minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, VC: Verrüköz karsinoma, SCC-IS: İn situ skuamöz hücreli karsinoma, BSPL: Benign skuamöz proliferatif lezyon.

Skuamöz hücreli karsinoma grubunun alt grupları olan keratoakantoma benzeri tip, klasik tip skuamöz hücreli karsinoma ve verrüköz karsinoma grubu olgularda antikorların birbirleri ile olan ilişkisi incelendi. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubunda syndecan-1'in T skoru ile Ki-67'nin T skoru arasında farklılık düşünülmesine karşın istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi (p=0,085). Syndecan-1 ile p53'ün T skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,287). Bu grup içinde p53'ün T skoru ile Ki-67'nin T skoru kıyaslandığında ise p53 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p=0,002). Mevcut bulgulara dayanarak keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularda p53 ve syndecan-1 antikorlarının tanısal süreçte Ki-67 antikoruna göre daha faydalı olduğu çıkarımı yapıldı ancak, syndecan-1 ile p53 arasındaki farklılık konusunda aydınlatıcı bilgi sağlanamadı.

Klasik skuamöz hücreli karsinoma grubunda syndecan-1'in T skoru ile p53'ün T skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,261). Syndecan-1'in T skoru ile Ki-67'nin T skoru değerlendirildiğinde ise syndecan-1'in daha yüksek olduğu görüldü fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,087). Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma grubunun aksine bu grup içinde p53'ün T skoru ile Ki-67'nin T skoru kıyaslandığında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0,073). Sonuçlar değerlendirildiğinde, muhtemelen klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularının sayısal azlığı nedeniyle istatistiksel olarak farklılık kanıtlanmamış olsa da; syndecan-1 ve p53 antikorlarının, klasik skuamöz hücreli karsinoma grubunda malignite tanısına katkısının Ki-67 antikoruna göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Tüm vakaların dahil edildiği örneklemde minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomayı öngörmede syndecan-1 T skoru düzeylerine ait ROC eğrisi ve AUC değeri analiz edildiğinde (Syndecan-1 T skoru kesinti değeri= 2,50; eğri altında kalan alan=0,811; %95 güven aralığı=0,732-0,890; p<0,001) syndecan-1 T skorunun duyarlılığı %68,5 ve seçiciliği %77,4 olarak saptandı. Aynı örneklem grubunda minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomayı öngörmede Ki-67 proliferasyon indeksi T skoru düzeylerine ait ROC eğrisi ve AUC değeri analiz edildiğinde (Ki-67 proliferasyon indeksi T skoru kesinti değeri=1,50; eğri altında kalan alan=0,590; %95

güven aralığı=0,486-0,694; p=0,096) Ki-67 proliferasyon indeksi T skorunun duyarlılığı %79,6 ve seçiciliği %41,9 olarak saptandı. Benzer şekilde tüm olguların dahil edildiği örneklem içinde minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomayı öngörmede p53 T skoru düzeylerine ait ROC eğrisi ve AUC değeri analiz edildiğinde (p53 T skoru kesinti değeri=2,50; eğri altında kalan alan=0,569; %95 güven aralığı=0,463-0,674; p=0,204) p53 T skorunun duyarlılığı %57,4 ve seçiciliği %58,1 olarak tespit edildi. Mevcut sonuçlar değerlendirildiğinde syndecan-1 antikorunun tek başına geçerlilik testleri açısından p53 ve Ki-67 antikorlarına göre üstün olduğu görüldü. Tablo 23'te minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularını teşhis etmede kullanılabilecek immünohistokimyasal paneller ve geçerlilik (validite) değerleri görülmektedir.

Tablo 23. Tüm histopatolojik tanı gruplarında T skorlarına göre antikorların ve immünohistokimyasal panellerin minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma tanısında geçerlilik (validite) değerleri

Antikorlar	**Duyarlılık**	**Seçicilik**	**İmmünohistokimyasal panelin geçerlilik değeri**			
			Paralel		Seri	
Syndecan-1 ve Ki-67			**Duyarlılık**	**Seçicilik**	**Duyarlılık**	**Seçicilik**
Syndecan-1	0,68	0,77	0,932	0,323	0,537	0,866
Ki-67	0,79	0,42				
Syndecan-1 ve p53						
Syndecan-1	0,68	0,77	0,862	0,446	0,387	0,903
p53	0,57	0,58				
Ki-67 ve p53						
Ki-67	0,79	0,42	0,909	0,243	0,450	0,756
p53	0,57	0,58				

Verrüköz karsinoma grubu olgularda syndecan-1'in T skorunun, p53 ve Ki-67 antikorlarının T skorlarına göre belirgin olarak yüksek saptandığı görüldü. Ki-67 bazı vakalarda tanıya katkı sağlarken p53 hemen tüm vakalarda seyrek hücrede pozitiflik göstermekte olup tanısal katkısı minimaldi ancak, istatistiksel olarak syndecan-1'in T skoru ile p53'ün T skoru arasında; syndecan-1'in T skoru ile Ki-67'nin T skoru arasında ve p53'ün T skoru ile Ki-67'nin T skoru arasında anlamlı olarak yorumlanabilecek istatistiksel farklılık görülmedi (sırasıyla p=0,164; p=0,786; p=0,361). Ek olarak verrüköz karsinoma ve benign skuamöz proliferatif lezyonların dahil edildiği örneklemde verrüköz karsinomayı öngörmede syndecan-1 T skoru düzeylerine ait ROC eğrisi ve AUC değeri analiz edildiğinde (Syndecan-1 T skoru kesinti değeri= 1,50; eğri altında kalan alan=0,808; %95 güven aralığı=0,624-0,993; p=0,009) syndecan-1 T skorunun duyarlılığı %90,9 ve seçiciliği %71,4 olarak saptandı. Aynı örneklem grubunda verrüköz karsinomayı öngörmede Ki-67 proliferasyon indeksi T skoru düzeylerine ait ROC eğrisi ve AUC değeri de analiz edildiğinde (Ki-67 proliferasyon indeksi T skoru kesinti değeri=0,50; eğri altında kalan alan=0,403; %95 güven aralığı=0,178-0,627; p=0,412) Ki-67 proliferasyon indeksi T skorunun duyarlılığı %78,7 ve seçiciliği %28,6 olarak saptandı. Mevcut bulgularla syndecan-1 antikorunun verrüköz karsinoma tanısında Ki-67 ve p53 antikorlarına göre daha faydalı olduğu düşünüldü. Tablo 24'de verrüköz karsinoma olgularının tanısında syndecan-1 ve Ki-67 antikorlarını içeren immünohistokimyasal panelin seri ve paralel yöntemlerle değerlendirilerek elde edilen duyarlılık ve seçicilik değerleri görülmektedir.

Tablo 24. Verrüköz karsinoma olgularının benign skuamöz proliferatif lezyon grubu olgularından ayrımında syndecan-1 ve Ki-67 proliferasyon indeksi T skorlarına ait tekil ve çoklu geçerlilik (validite) değerleri

	Syndecan-1	Ki-67	Paralel metot	Seri metot
Duyarlılık	0,90	0,78	0,978	0,702
Seçicilik	0,71	0,28	0,198	0,791

İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularda syndecan-1'in T skoru ile p53'ün T skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (p=0,930) ancak, syndecan-1'in T skoru ile Ki-67'nin T skoru arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,048). Ki-67'nin T skoru ile p53'ün T skoru değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında dikkat çeken farklılık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p=0,052). Mevcut sonuçlar ışığında genel olarak in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında Ki-67 antikorunun syndecan-1 antikoruna göre tanısal süreçte daha faydalı olduğu düşünüldü ancak, Bowenoid lezyonlar kategori dışı bırakıldığında syndecan-1'in de tanıda faydalı olduğu görüldü. Syndecan-1 antikorunun p53 antikoru ile ilişkisi konusunda ise yeterli fikir edinilemedi.

Keratoakantoma benzeri tip ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularda antikorların invazyon varlığının saptanmasına olan katkısı incelendiğinde ortalama değerlerin syndecan-1'in İ skoru için 2,50±1,07; p53'ün İ skoru için 0,12±0,39; Ki-67'nin İ skoru için 0,20±0,56 olduğu görüldü. Antikorların İ skorları birbirleri ile kıyaslandığında syndecan-1'in İ skoru ile p53'ün İ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,567). Syndecan-1'in İ skoru ile Ki-67'nin İ skoru arasında ise fark olduğu düşünülmesine rağmen, istatistiksel olarak bu farklılık gösterilemedi (p=0,074). İnvazyon varlığının saptanmasına yönelik skorları açısından Ki-67 ile p53 arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,049). Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde invazyon varlığının saptanmasında Ki-67 antikorunun p53 antikoruna göre daha faydalı olduğu, syndecan-1 antikorunun da Ki-67 antikoruna göre daha faydalı olduğu düşünüldü ancak, syndecan-1 ile p53 antikorlarının birbirlerine üstünlükleri hakkında fikir elde edilemedi.

Tüm gruplarda kullanılan antikorların lezyon sınırının belirlenmesine katkısı da incelenmiş olup, cerrahi sınırda devamlılık gösteren 10 olgu bu değerlendirme kapsamına alınmadı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda syndecan-1'in S skoru 1,62±1,04; p53'ün S skoru 1,81±1,42; Ki-67'nin S skoru 1,16±1,03 şeklinde saptandı. Lezyon sınırının belirlenmesine (S) dair antikorların skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında; syndecan-1 ile Ki-67 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p=0,010). Farklılığın sebebi syndecan-1 antikorunun, Ki-67 antikoruna göre

lezyonun sınırının seçilmesinde daha yararlı olmasıydı. Syndecan-1'in S skoru ile p53'ün S skoru kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,649$). Ki-67'nin S skoru ile p53'ün S skoru karşılaştırıldığında ise skorlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) ve farkın nedeni olarak p53'ün lezyon sınırını göstermede Ki-67 antikoruna göre daha başarılı olmasıydı.

5.TARTIŞMA

Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma, melanoma dışı deri kanserleri arasında bazal hücreli karsinomadan sonra ikinci sıklıkta görülmekte olup, tüm melanoma dışı deri kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır (2,138–140). Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma sebepli mortalite oranı %1-3 arasında olmakla birlikte insidansın daha yüksek olması nedeniyle melanoma, renal hücreli karsinoma ve orofarengeal karsinoma kadar mortaliteye yol açtığı düşünülmektedir (3,141).

Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma insidansı coğrafik konuma göre oldukça değişken olmakla birlikte ortalama olarak 5-499/100.000 olarak belirtilmiştir. İnsidans Kuzey Avrupa bölgesinde daha düşük gözlenirken Avustralya gibi ekvatoral bölgeye yakın ülkelerde yüksektir ve insidansta artış trendi olduğuna dikkat çekilmektedir (139,142,143). Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Etyolojide ana sebep kümülatif güneş hasarı olduğundan yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve baş-boyun bölgesi gibi güneş maruziyetinin en yüksek olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir ancak, son yıllarda lokalizasyon dağılımında, ekstremite yerleşimli lezyonlarda artış yaşandığı bildirilmektedir (143,144).

Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma ve prekürsör lezyonlarında esas etyolojik faktör kümülatif güneş hasarıdır ve karsinogenez ultraviyole radyasyon ile indüklenen DNA hasarı temelinde ilerler (109,144). Diğer etyolojik faktörler arasında açık ten rengine sahip olmak, kronik inflamasyon ve yanık skarları, solid organ transplantasyonu veya neoplastik sebepli immünsupresyon durumu, kseroderma pigmentozum veya epidermolizis bülloza gibi genetik hastalıklar, PUVA tedavisi, HPV enfeksiyonu, arsenik veya polisiklik hidrokarbonlar gibi spesifik kimyasal ajanlara kronik maruziyet yer almaktadır (4,16,145). Organ transplantasyonuna bağlı olarak immünsuprese durumdaki hastalarda kütanöz skuamöz hücreli karsinoma riski genel topluma göre yaklaşık 65 kat artmıştır ve ortaya çıkan tümörlerin daha agresif seyirli olduğu bilinmektedir (19,20).

Karsinogenezde primer olay ultraviyole radyasyona bağlı olarak DNA hasarı oluşumu ve ultraviyole radyasyonun epidermis üzerindeki immünsüpresyon etkisidir.

UVR, keratinositlerde özellikle TP53 geninde pirimidin dimerlerinin oluşumu ile karakterize mutasyonlara neden olmaktadır. UVR imza mutasyonları olarak bilinen bu mutasyonlar kütanöz skuamöz hücreli karsinoma yanı sıra aktinik keratoz ve klinik olarak lezyon saptanmayan güneş maruziyeti alanlarında da izlenebilmektedir ve bu durum TP53 genindeki mutasyonların karsinogenezde erken evre olaylardan olduğunu düşündürmektedir. TP53 genindeki mutasyonlar dışında CDKN2A ve NOTCH gibi diğer tümör süpresör genlerde de benzer özellikte mutasyonlar görülebilmektedir. RAS geninde, HRAS mutasyonlarının saptandığı ve buna bağlı olarak MAPK ve PI3K/AKT/mTOR intrasellüler sinyal yolaklarının aktifleştirildiği bildirilmektedir. Söz konusu intrasellüler sinyal yolakları, RAS mutasyonları dışında EGFR aşırı ekspresyonu veya PTEN inaktivasyonu ile de aktive olabilmektedir (145,146). Karsinogenezde önem taşıyan diğer bir nokta ise tümörün mikroçevresindeki değişikliklerdir. Literatürde yer alan çalışmalar daha çok tümörü oluşturan hücrelere odaklanırken, yakın zamanda tümör stromasındaki inflamatuar hücrelerin de tümör progresyonu, metastaz kapasitesi ve ilaç direnci gibi hususlarda rol oynadığı ortaya çıkmıştır (147–149).

Klinik olarak kütanöz skuamöz hücreli karsinomanın prekürsör lezyonu olan aktinik keratoz, daha çok baş-boyun ve üst ekstremite gibi güneş gören yerlerde ortaya çıkan, eritematöz bir zemine sahip, sarı-kahverengi görünümde, yüzeyi pürüzlü, tek veya multiple lezyonlar şeklinde prezente olmaktadır (4,145). Bowen hastalığı, güneş gören veya görmeyen alanlarda ortaya çıkan, yavaş büyüme gösteren, keskin sınırlı, eritematöz zemine sahip, somon rengi görünümünde, plak lezyonlar şeklinde görülmektedir. Lezyonun yaşına göre yüzeyi zamanla verrüköz görünüm alabilmektedir (73). İnvaziv skuamöz hücreli karsinoma vakaları, genellikle baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkan, ağrısız, düzensiz sınırlı, ülserasyon gösterebilen, nodül veya plak şeklinde lezyonlar ile başvururlar. Lezyonun yerleşim yeri ve derinliğine göre farklı semptomlar eşlik edebilmektedir. Dermatoskopik incelemede invaziv skuamöz hücreli karsinoma olguları, küçük noktasal damar yapıları ve glomerüloid damar yapıları olmak üzere iki ana vasküler patern gösterir. Kıvrıntılı ve serpentin görünümde damarlar sık olarak görülmektedir (1,4,145).

İnvaziv kütanöz skuamöz hücreli karsinoma tedavisinde temel tedavi modalitesi 4-6 milimetre güvenli cerrahi sınır ile cerrahi eksizyondur. Mohs mikrografik cerrahi eksizyon modelinin, standart cerrahi eksizyona göre daha başarılı sonuçlar sağladığı bilinmektedir. Cerrahi eksizyon dışındaki diğer tedavi modaliteleri arasında fotodinamik terapi, radyoterapi, kriyocerrahi, imiquimod ve 5-florourail ile topikal tedaviler yer almaktadır. Sistemik kemoterapinin etkinliği henüz tartışmalı olup, cerrahi tedavi şansı bulunmayan durumlarda veya metastatik hastalık halinde kullanımı önerilmektedir (4,27,150).

Oral kavite kanserleri, üst solunum yolu kanserlerinin %10-12 kadarını oluşturan, DSÖ verilerine göre en sık görülen kanser türleri arasında 16.sırada yer alan, mortalite ve morbidite oranları yüksek bir kanser türüdür (90,151). Oral kavite kanserlerinin %85-%90 kadarını histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma oluşturmaktadır (8,90). Oral kavite kanserleri erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Güncel DSÖ verilerine göre vakaların büyük kısmı Asya kıtasından çıkmaktadır. Son yıllarda insidansta artış trendi izlenmektedir ve mevcut akselerasyonun sürmesi halinde 2050 yılında oral kavite ve dudak kanserlerinin insidansının 16.6/100.000 civarında olacağı öngörülmektedir (8). İnsidansın yaş ile güçlü ilişkisi olup, 40-49 yaş aralığından sonra insidansta dramatik artış mevcuttur (10,151,152).

Oral kavite kanserlerinin etyolojisinde primer sebepler, birlikte kullanıldığında sinerjistik etkisi de bulunan, alkol ve tütün ürünlerinin tüketimidir (10,90). Sigara kullanımının, oral kavite kanserleri ile doz bağımlı ilişkisi olduğu gösterilmiş olup, risk 20 yıldan uzun süreli ve günde 20 adetten yüksek kullanımlarda özellikle artmaktadır (153). Etyolojide suçlanan diğer bir önemli faktör HPV enfeksiyonudur. Sigara ve alkol tüketiminin esas sorumlu etken olmadığı vakalarda HPV enfeksiyonu etkisi öne çıkmaktadır. HPV pozitifliği bulunan olgularda mortalite oranlarının daha düşük olduğu da bildirilmiştir (154). Diğer etyolojik faktörler arasında kronik inflamasyon, candida enfeksiyonları, dudak lezyonlarında ultraviyole radyasyon ve insidansın Asya kıtasında özellikle yüksek olmasının nedeni olarak gösterilen tütün ürünlerinin alternatif kullanım yöntemleri ve betel/areka cevizi çignenmesi olarak gösterilmektedir (8,10,155).

Oral kavite lezyonlarının %50'sinden fazlasının oral potansiyel malign bozukluklar zemininde geliştiği düşünülmektedir (90). Oral potansiyel malign bozukluklar tanımı klinik olarak heterojen bir hastalık grubunu ifade etmektedir ve bu grup içinde lökoplaki, eritroplaki, eritrolökoplaki, proliferatif verrüköz lökoplaki, oral submukozal fibrozis, oral liken planus, oral GVHD yer almaktadır (104). Mevcut lezyonlar arasında lökoplaki toplumda prevalansı en yüksek olan lezyon, proliferatif verrüköz hiperplazi ise malign transformasyon riski en yüksek olan lezyon olarak öne çıkmaktadır (105). OPMD klinik bir lezyonu tanımlamakta olup, bu lezyonun histopatolojik olarak görünümü skuamöz hiperplazi veya oral epitelyal displazi olabilir. Oral epitelyal displazi epitelde yapısal ve sitolojik atipi ile karakterize olup, güncel DSÖ baş ve boyun tümörlerinin sınıflandırmasına göre hafif dereceli, orta dereceli, yüksek dereceli olmak üzere üçe ayrılır ve her grubun belirli malign transformasyon riski mevcuttur (155–157).

Heterozigosite kaybı (LOH) oral kavitede kanser progresyonunun birçok aşaması ile doğrudan ilişkilidir. Oral kanserlerin karsinogenezinde p16 tümör supresor genini de içeren 9p21 kaybı karsinogenezin erken dönem olaylarındandır ve preneoplastik dönemden itibaren birçok skuamöz hücreli karsinomada mevcuttur. Erken dönem değişikliklerden diğer birisi de frajil histidine triad (FHIT) tümör supresor genini içeren 3p14 kaybıdır ve bu aşamanın doğrudan sigara dumanına maruziyet ile tetiklendiği gösterilmiştir. Bu değişiklikleri genellikle 17p kaybı izlemektedir. Oral skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde p53 mutasyonu, vakaların %60 kadarında mevcuttur ve invazyon aşamasında görülmektedir (10,155). Oral skuamöz hücreli karsinoma vakalarında genetik instabilite dışında EGFR, K-ras, c-myc gibi çeşitli onkogenlerde aşırı ekspresyonun görüldüğü de bildirilmektedir.

Oral kavite skuamöz hücreli karsinomalarında ilk tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Lokal ileri hastalık durumunda adjuvan kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri de tedavide düşünülmektedir (87).

5.1.OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1.1.Yaş ve Cinsiyet

Çalışmamızda keratoakantoma benzeri tip skuamöz hücreli karsinoma ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularının çoğunun 60 yaşının üzerinde olduğu (Sırasıyla ort. 70,87 ve 61,50) görülmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek olguların, kadın olgulara göre daha yüksek oranda (Sırasıyla E:K=1,8:1 ve E:K=3,6:1) bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle mevcut bilgiler ve literatür ile benzer sonuçlar içermektedir (4,5,142). Verrüköz karsinoma grubunda da olguların ortalama yaşının 51,72 olduğu ve cinsiyet dağılımı açısından erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha fazla (E:K=4,5:1) rastlandığı görülmektedir. Koch ve ark.'larının 2001 yılında 2350 verrüköz karsinoma olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada olguların ortalama yaşının 69 olduğu ve erkeklerde daha sık olarak görüldüğü belirtilmekle birlikte kadınlarda ortalama görülme yaşının erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu vurgulanmıştır. Wang ve ark.'larının 2020 yılında 2039 verrüköz karsinoma vakası ile yaptığı çalışmada da benzer şekilde olguların ortalama yaşının 66,4 olduğu ve erkeklerde daha sık olarak görüldüğü ifade edilmiş. Çalışmamızda verrüköz karsinoma olgularında cinsiyet dağılımı mevcut bilgiler ve literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet lehine olmakla birlikte ortalama görülme yaşı daha düşük olarak saptandı (158,159).

Çalışmamızda klasik ve Bowenoid morfolojideki in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının büyük çoğunluğunu 60 yaş üzeri hastalar (Sırasıyla ort. 69,92 ve 66,09) oluşturmaktaydı ve cinsiyet dağılımı yönünden de erkeklerde kadınlara göre hafif daha sık bulunduğu (Sırasıyla E:K=1,3/1 ve E:K=1,75/1) görüldü. Bulgularımız mevcut bilgiler ve literatür ile örtüşmektedir (160–162).

5.2.OLGULARIN KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.2.1.Lokalizasyon

Çalışmamızda keratoakantoma benzeri tip ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma grubunda olguların büyük çoğunluğu baş-boyun bölgesi (%64) yerleşimli olup, ikinci en sık lokalizasyon olarak ise üst ekstremite (%22) saptandı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma grubunda da lezyonlar genellikle baş-boun bölgesi yerleşimliydi. Mevcut çalışmada invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında lokalizasyon dağılımı yönünden elde edilen bulgular literatür ile benzer niteliktedir (73,141,144,163,164). Verrüköz karsinoma grubu değerlendirildiğinde çalışmamızda yer alan olguların bir tanesi hariç tümü deri yerleşimliydi. Deride en sık saptanan lokalizasyon baş-boyun bölgesi (%36) olup, ikinci sırada gövde (%27) ve alt ekstremite (%27) yerleşimli lezyonlar bulunmaktaydı. Literatürde verrüköz karsinoma lezyonlarının en sık yerleşim yeri olarak oral kavite ve larinks gösterilmektedir ancak, çalışmamızda bununla örtüşen sonuç elde edilmemiştir. Deri lezyonlarının dağılımı incelendiğinde ise alt ekstremite ve genital bölge yerleşimli lezyonların ağırlıklı olması yönüyle mevcut bilgiler ve literatür ile uyumludur (31,32,165).

5.2.2.Syndecan-1 Ekspresyonu ve Klinik Parametreler ile İlişkisi

Syndecan-1 regülasyonun bozulması sonucu hücrelerin kontrolsüz proliferasyon ve invazyon yeteneği kazanması, neoplastik yönde anjyogenez ve matriks değişikliklerinin tetiklenmesi yoluyla birçok kanser tipinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Syndecan-1 temel olarak epitelyal fenotipin sürdürülmesinde diğer hücresel adezyon molekülleri ile birlikte rol almaktadır. Deride keratinosit diferansiyasyonunda ve invazyon denetiminde önem taşıdığı gösterilmiş olup, bu rolünün syndecan-1 ekspresyonunun azalması ile invazyon gelişimi arasında ilişkiye ışık tutabileceği düşünülmektedir (166,167). Melanoma dışı deri kanserlerinde syndecan-1 ekspresyonu üzerine yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada invazyon gelişimi ve tümörün agresifliği ile syndecan-1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmekle birlikte benzer ilişki internal organ malignitelerinin tümünde mevcut değildir (168). Çalışmamıza keratoakantoma benzeri tip ve klasik tip skuamöz hücreli karsinoma ile verrüköz karsinoma tanılı olmak üzere 65 skuamöz hücreli karsinoma olgusu dahil

edilmiştir. Olgular syndecan-1 ekspresyonu açısından incelenediğinde; 7 vaka skor 0 (negatif), 40 vaka skor 1 (negatif), 18 vaka skor 2 (pozitif) olarak saptanmış olup kuvvetli ekspresyon (skor 3) olguların hiçbirinde görülmedi. Wei ve ark.'larının kolorektal karsinoma vakaları üzerinde yaptıkları meta analiz çalışmasında syndecan-1 ekspresyonu ile klinik evre arasında ilişki gösterilmiş olup, ileri evre kolorektal karsinomalarda syndecan-1 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (169). Contreras ve ark.'larının prostat karsinomaları üzerine 60 olgu içeren çalışmasında syndecan-1 ekspresyonu ile Gleason skoru arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (170). Kodama ve ark.'ları 109 endometriyal karsinoma ile gerçekleştirdikleri çalışmada epitelde syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın ve stromada syndecan-1 ekspresyonundaki artışının total sağkalımı anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır (171). Kurokawa ve ark.'larının 72 oral skuamöz hücreli karsinoma olgusu ile yaptıkları çalışmada syndecan-1 ekspresyonundaki azalma ile prognoz, diferansiyasyon düzeyi ve tümörün invaziv sınırındaki invazyon paterni arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ve syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın oral skuamöz hücreli karsinomada önemli bir prognostik araç olabileceği önerilmiştir (172). Wiksten ve ark.'larının 296 gastrik karsinoma vakası içeren çalışmasında neoplastik epitelde syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın yüksek evre, nodal metastaz, invazyon derinliği, tümör çapı, stromal syndecan-1 ekspresyonu ve intestinal fenotip ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Çalışmada epitelde syndecan-1 ekspresyon kaybı veya azalmasının ve stromal syndecan-1 ekspresyon varlığının gastrik karsinomalarda kötü prognoz göstergesi olarak işlevsel olabileceği vurgulanmıştır (173). Mikami ve ark.'ları tarafından gerçekleştirilen, 103 özofageal skuamöz hücreli karsinoma olgusu içeren çalışmada syndecan-1 ekspresyon azalması ile birlikte olarak heparanaz artışını mercek altına alınmıştır. Söz konusu çalışmada syndecan-1 ekspresyon skorları özofageal skuamöz hücreli karsinomalarda invazyon düzeyleri ile değerlendirildiğinde syndecan-1 ekspresyonundaki azalma ile invazyon düzeyi arasında anlamlı farklılık ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada syndecan-1 ekspresyon azalması ile venöz ve lenfatik invazyon arasında da korelasyon mevcudiyeti belirtilmiştir, ancak syndecan-1 ekspresyonu ile nodal metastaz arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Mikami ve ark.'ları çalışmalarında sonuç olarak HS-GAG bileşeninin syndecan-1 kor proteininden enzimatik olarak ayrılmasının

moleküler yolakta önemli bir olay olduğunu vurgulayarak, syndecan-1 ve HS-GAG azalmasının invazyon ve metastaz gelişiminde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir (174). Juuti ve ark.'larının 144 pankreatik duktal adenokarsinoma üzerinde yaptığı çalışmada da epiteldeki düşük syndecan-1 ekspresyonunun genel sağkalım ile ilişkili olduğu ve stromal aberran syndecan-1 ekspresyonunun diğer değişkenlerden bağımsız olarak kötü prognoz işareti olduğu belirtilmiştir (175). Barto ve ark.'ları 47 bazal hücreli karsinoma olgusu derleyerek 2017 yılında bir çalışma yürütmüş olup, çalışmalarında düşük riskli ve yüksek riskli bazal hücreli karsinoma subtiplerini syndecan-1 ekspresyonu yönünden karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak yüksek ve düşük riskli bazal hücreli karsinoma subtipleri arasında anlamlı ekspresyon farklılığı görülmemesine karşın, yüksek riskli subtiplerde syndecan-1'in stromal ekspresyonunda anlamlı artış saptamışlardır (168). Deri ve oral kavitenin skuamöz hücreli karsinoma olguları özelinde gerçekleştirilen çalışmamızda, kolorektal adenokarsinoma, prostat adenokarsinoma, gastrik adenokarsinoma, pankreatik adenokarsinoma, endometriyal adenokarsinoma, özofageal skuamöz hücreli karsinoma ve oral skuamöz hücreli karsinoma ile benzer olarak derinin skuamöz hücreli karsinoma olgularında da invazyon gelişiminde syndecan-1 ekspresyonunda azalma görüldüğü saptanmıştır.

İnvaziv meme tümörleri üzerinde Barbareschi ve ark.'larının 254 vaka içeren çalışmasında ise tümörlerin %42'sinde yüksek syndecan-1 ekspresyonu saptanmış olup, söz konusu yüksek syndecan-1 ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi, mitoz sayısı, c-erbB-3 aşırı ekspresyonu ve negatif hormon reseptör durumu ile anlamlı ilişki gösterilmiştir ve yüksek syndecan-1 ekspresyonunun kötü prognoz belirtisi olabileceğine dikkat çekilmiştir (176). Memenin invaziv duktal karsinomalarında syndecan-1'in fonksiyonu bu yönüyle derinin skuamöz hücreli, oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomu, özofageal skuamöz hücreli karsinoma ve kolorektal, gastrik, pankreatik, endometriyal, prostat kökenli adenokarsinomalar ile örtüşmemektedir ve syndecan-1'in karsinogenezdeki fonksiyonlarının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Literatürde melanoma dışı deri kanserlerinde syndecan-1 ekspresyonunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Juarez ve ark.'ları tarafından 2017 yılında

22 skuamöz hücreli karsinoma, 20 psödoepitelyomatöz hiperplazi ve 21 kromoblastomikozis vakası dahil edilerek gruplar arasında syndecan-1 ekspresyonundaki farklılıklar irdelenmiştir. Çalışmada esas amaç bulunulan bölgede endemik bir hastalık olan kromoblastomikozise bağlı olarak ortaya çıkan psödoepitelyomatöz hiperplazi olgularında skuamöz hücreli karsinoma gelişimini erken dönemde tespit ederek tedaviye yönlendirmek olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda invaziv skuamöz hücreli karsinoma vakalarında syndecan-1 ekspresyonunun, psödoepitelyomatöz hiperplazi ve kromoblastomikozis vakalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir ve syndecan-1 ekspresyon kaybının malign transformasyonu ile ilişkili olduğuna değinilmiştir (177). Bayer-Garner ve ark.'ları 1999 yılında akantolitik skuamöz hücreli karsinoma, akantolitik olmayan skuamöz hücreli karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları üzerinde syndecan-1 ekspresyon farklılıklarını değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Söz konusu çalışmada hem akantolitik skuamöz hücreli karsinoma olgularında hem de akantolitik olmayan skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1 ekspresyonunda azalma tespit edilmekle birlikte akantolitik skuamöz hücreli karsinoma vakalarında syndecan-1 ekspresyonunun anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Syndecan-1 ekspresyonunun tümüyle kaybolduğu alanlarda hücresel morfolojinin de değiştiği ve hücrelerin bu alanlarda iğsi, ovoid ve fuziform şekle büründükleri eklenmiştir (178). Bayer-Garner ve ark.'larının dikkat çektikleri hücresel morfolojideki değişikliklere sebep olarak hücre membranındaki syndecan-1 molekülünden proteazlar yoluyla HS-GAG bileşeninin ayrılması ve EMT yolağının aktifleşmesi sonucu hücrelerin epitelyal fenotiplerini kaybederek adaptasyon amacıyla mezenkimal fenotip kazanmaları gösterilebilir (119). Griffin ve ark.'ları 2013 yılında akantolitik ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularını intersellüler adhezyon molekülleri olan desmoglein-3, e-cadherin ve syndecan-1 ekspresyonlarındaki farklılıkları açısından karşılaştırmıştır. Bahsi geçen çalışmada her iki grupta da syndecan-1 ekspresyonunda azalma gözlendiği saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir (179). Çalışmamızda da klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularında fokal akantolitik alanlarda syndecan-1 ekspresyonunun çevreye göre daha az olduğu görülmekle birlikte bu alanların sınırlı olması nedeniyle daha ileri değerlendirme yapılamadı.

Mukunyadzi ve ark.'ları 2002 yılında 20 keratoakantoma lezyonu ile Bayer-Garner ve ark.'larının 1999 yılındaki çalışmasında tanımlanan 15 akantolitik ve skuamöz hücreli karsinoma vakalarını syndecan-1 ekspresyonu açısından karşılaştıran bir çalışma yayınlamışlardır. Söz konusu çalışmada keratoakantoma lezyonlarının %75'inde kuvvetli derecede ve %25'inde orta derecede olmak üzere tüm vakaların pozitif olduğu ifade edilerek skuamöz hücreli karsinoma olguları ile anlamlı olarak farklılık bulunduğu gösterilmiştir. Mukunyadzi ve ark.'ları bu sonuçtan hareketle, literatürde henüz neoplastik doğası açısından anlaşmazlık bulunan keratoakantoma'nın skuamöz hücreli karsinoma'dan farklı olduğunu savunmuşlardır (123). Çalışmamızda da benign skuamöz proliferatif lezyonlar grubunda bir adet keratoakantoma vakası bulunmaktadır ve Mukunyadzi ve ark.'larının keratoakantoma olguları ile benzer nitelikte kuvvetli syndecan-1 ekspresyonu göstermektedir. Çalışmamızda invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında, in situ skuamöz hücreli karsinoma ve benign skuamöz proliferatif lezyon olgularına kıyasla anlamlı olarak syndecan-1 ekspresyon azalması/kaybı izlenmiş olup, bulgularımız yukarıda değinilen çalışmalar ile uyumlu sonuçlar içermektedir. Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları üzerinde yapılan çalışmalarda in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1 ekspresyonu korunurken, invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında kaybın görüldüğüne dikkat çekilmiştir ve syndecan-1'in ekspresyonundaki azalmanın malignite gelişiminin erken aşamaları arasında olabileceği düşünülmüştür (180).

Skuamöz hücreli karsinomanın düşük dereceli bir varyantı olan verrüköz karsinoma olgularına bakıldığında çalışmamızda bu özellikte 11 vaka olduğu görülmektedir. Verrüköz karsinomada genellikle infiltratif paternde invazyon olmaksızın itici tarzda büyüme gözlenmekle birlikte literatürde oral kavite yerleşimli verrüköz karsinomaların %20'sinde, larinks kökenli verrüköz karsinomaların da %10'unda klasik infiltratif paternde invazyon görüldüğü bildirilmektedir (36,181,182). Çalışmamızda bu özellikte hibrid vaka bulunmamakta olup, tümü tipik verrüköz karsinoma morfolojisindedir. Mevcut verrüköz karsinoma olgularının syndecan-1 ekspresyonuna bakıldığında, vakaların 8'inde (%72,7) skor 1 düzeyinde, 3'ünde (%27,3) skor 2 düzeyinde ekspresyon görüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında syndecan-1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

mevcuttu (p=0,018). Elhassan ve ark.'larının 34 verrüköz karsinoma ve 24 oral epitelyal displazi olgusu ile yaptığı çalışmada verrüköz karsinoma vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak ekspresyonda azalma/kayıp göstermişlerdir. Hibrid tümörleri de içeren çalışmalarında infiltratif invazyon alanlarında syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın daha da belirgin olduğuna da ayrıca dikkat çekmişlerdir. Syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın neoplastik gelişim ile ilişkili olduğu düşünülerek verrüköz karsinoma tanısında ve invazyon varlığının araştırılmasında faydalı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (128). Çalışmamızda da benzer sonuçlar demonstre edilmiş olup, Elhassan ve ark.'larının çıkarımları ile paralellik göstermektedir.

Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomunda syndecan-1 ekspresyonunda azalmanın görüldüğü ve bunun kötü prognostik belirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Oral kavitenin premalign lezyonlarında da syndecan-1 ekspresyonundaki azalmanın tanısal önem taşıdığı belirtilmektedir (15,127,172,183). Çalışmamızda oral skuamöz hücreli karsinoma olguları ile oral kavite yerleşimli skuamöz hiperplazi olguları karşılaştırıldığında syndecan-1 ekspresyonunda farklılık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlandırılamadı (p=0,090). İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları ile skuamöz hiperplazi olguları arasında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,491). Mevcut çalışmada elde edilen sonuçların literatür ile uyuşmazlığının nedeni oral kavite yerleşimli lezyonların sayısal azlığı olarak düşünülmektedir.

Literatürde syndecan-1 ekspresyonunun kütanöz skuamöz hücreli karsinoma olgularında tümör çapı, tümör kalınlığı ve pT evresi ile ilişkisini inceleyen çalışma henüz bulunmamaktadır. Zs. Pap ve ark.'larının kolon adenomları ve karsinomları arasındaki e-cadherin, syndecan-1 ve ets-1 farklılıklarını araştırdıkları 2009 yılındaki çalışmada kolon karsinomalarında syndecan-1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, tümör çapı, patolojik tümör evresi ve tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı fark bulunduğunu saptamışlardır. Sağ kolon yerleşimli, az diferansiye veya undiferansiye, 40 milimetreden büyük çaplı ve pT3-4 tümörlerde syndecan-1 ekspresyonunun zayıf veya negatif olduğunu belirtmişlerdir (184). Hosseini ve ark.'ları meme kanserlerinde tümör çapı ile serum syndecan-1 seviyeleri arasında korelasyon bulunduğunu

göstermişlerdir (185). Hasengeowa ve ark.'ları endometriyal karsinomada derin miyometriyal invazyon ile zayıf syndecan-1 ekspresyonu arasında ilişki bulunduğunu göstermişlerdir (171). Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinoma grubunda tümör çapı ile syndecan-1 ekspresyonu arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ancak, tümör kalınlığı ve pT evresi ile syndecan-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Çalışmamızda saptanan syndecan-1 ile tümör çapı arasındaki negatif korelasyon kolon, endometriyum ve meme tümörlerinde gösterildiği gibi ileri evre hastalığa ve kötü prognoza işaret edebilir fakat, bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. Tümör kalınlığı ve pT evresi ile syndecan-1 ekspresyonu arasında herhangi bir bağıntı gösterilememesinin nedeni olarak çalışmada esas önceliğin mikroinvaziv ve minimal invaziv skuamöz hücreli karsinomalarda invazyon varlığını saptamak şeklinde tasarlanması olduğu düşünülmektedir.

5.2.3.P53 ekspresyonu

Ultraviyole radyasyonun, alan kanserizasyonuna sebep olarak keratinositlerde klinik olarak lezyon saptanan alanlarda ve komşuluğunda TP53 mutasyonuna yol açtığı bilinmektedir. TP53 mutasyonu ile ilişkili olarak in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinoma olgularında immünohistokimyasal olarak değişen oranda p53 ekspresyonu görülmektedir. Çalışmamızda p53 keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olgularının 31'inde (%77,5), klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularının 7'sinde (%50), klasik in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının 21'inde (%80,8), Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının 10'unda (%90,9) ve benign skuamöz proliferatif lezyon grubu olguların 1'inde (%7,1) pozitif saptandı. Verrüköz karsinoma olgularında ise p53 pozitifliği görülmedi. Alexandru marinescu ve ark.'larının aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve skuamöz hücreli karsinoma olguları üzerinde yaptığı çalışmada skuamöz hücreli karsinoma olgularının %86,8'inde ve aktinik keratoz olgularının %67,8'inde pozitif olduğunu göstermişlerdir (186). Gouda ve ark.'ları keratoakantoma ve skuamöz hücreli karsinoma olguları üzerine 2014 yılında yaptıkları çalışmada skuamöz hücreli karsinoma olgularının %88,9'unda p53 ekspresyonunu pozitif olarak yorumlamışlardır. Alina Maria Vilcea ve ark.'ları da keratoakantomanın histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini araştırdıkları çalışmada malign transformasyon

gösteren keratoakantoma olgularının %60'ında hücrelerde %50 ve üzeri p53 ekspresyonu bulunduğunu saptamışlardır (48). Keratoakantoma benzeri tip skuamöz hücreli karsinoma olgularının ağırlıklı olarak bulunduğu çalışmamızda bu grupta saptadığımız bulgular literatür ile benzerlik göstermektedir. Literatürde mevcut diğer çalışmalarda skuamöz hücreli karsinoma olgularında aktinik keratoz ve Bowen hastalığı olgularına göre p53 ekspresyonunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (187,188). Çalışmamızda p53 için pozitiflik kesinti değeri %50 olarak belirlenmiş olmasına rağmen, aktinik keratoz ve Bowen hastalığı olgularında skuamöz hücreli karsinoma olguları ile karşılaştırıldığında daha yüksek p53 ekspresyonu görülmüş olup, bu bulgu mevcut literatür ile hafif farklılık göstermektedir. Watanabe ve ark.'larının keratoakantoma ve keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olguları üzerinde yaptığı çalışmada p53 ile tümör boyutu arasında anlamlı fark gösterilmiştir (46). Çalışmamızda da p53 ile tümör boyutu arasındaki incelenmiş olmakla birlikte benzer ilişki gösterilememiştir.

5.2.4.Ki-67 proliferasyon indeksi

Çalışmamızda olguların Ki-67 proliferasyon indeksi skoru incelendiğinde skuamöz hücreli karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularına ait ortalama skorlar benign skuamöz proliferatif lezyon grubundaki olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızın bu sonucu literatürde bu konuda yürütülmüş diğer çalışmalar ile uyumludur (189). Mevcut çalışmada en yüksek Ki-67 skoru Bowenoid in situ skuamöz hücreli karsinoma grubu olgularda saptandı. Literatürde skuamöz hücreli karsinoma, aktinik keratoz ve Bowen hastalığı olgularını inceleyen çalışmalara göz attığımızda çoğunda skuamöz hücreli karsinoma olgularının anlamlı olarak daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olduğu belirtilmektedir (190) ancak, Marinescu ve ark.'ları ile Kreuter ile ark.'ları bizim çalışmamız ile benzer nitelikte Bowen hastalığında daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi skorları gözlemlemiştir ve muhtemel HPV enfeksiyonu etkisine bağlı olduğunu ifade etmiştir (186,191).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda farklı subtiplerden 65 invaziv skuamöz hücreli karsinoma, 37 in situ skuamöz hücreli karsinoma ve 14 benign skuamöz proliferatif lezyon immünohistokimyasal olarak syndecan-1, p53 ve Ki-67 ekspresyonları ve klinik parametreler açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş olup, çalışmamızın bulguları incelendiğinde, aşağıda yer alan sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

1. Skuamöz hücreli karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları, benign skuamöz proliferatif lezyon grubu olgulara göre daha ileri yaşta görülmekteydi.

2. Tüm histopatolojik tanı gruplarında erkek cinsiyet ağırlıklı olarak izlendi ve gruplar arasında cinsiyet farklılığı görülmedi.

3. Skuamöz hücreli karsinoma ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularının büyük kısmı güneş hasarlanması riskinin en yüksek olduğu baş ve boyun bölgesi ağırlıklı olarak saptandı. Skuamöz hücreli karsinoma olguları subtiplerine göre ayrı olarak değerlendirildiğinde klasik ve keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olguları ekseriyetle baş-boyun bölgesi ve üst ekstremitede rastlanırken verrüköz karsinoma olgularında gövde ve alt ekstremite yerleşimli lezyonlar öne çıkmaktaydı. Lokalizasyon dağılımındaki farklılığa neden olarak verrüköz karsinoma etyolojisinde güneş hasarlanmasına ek olarak HPV enfeksiyonu ve yanık, düşük hijyen, kronik yara mevcudiyeti gibi nedenlere bağlı olarak kronik inflamasyon varlığının da bulunmasının olduğu düşünülmektedir.

4. Skuamöz hücreli karsinoma subtipleri arasında tümör boyutu incelendiğinde verrüköz karsinomaların en yüksek, klasik skuamöz hücreli karsinomaların ise en düşük tümör boyutuna sahip olduğu görüldü. Gruplar arasında tümör kalınlığı yönünden farklılık bulunmadı.

5. Kütanöz skuamöz hücreli karsinoma olgularında, benign skuamöz proliferatif lezyonlara ve in situ skuamöz hücreli karsinomalara göre syndecan-1 ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı görüldü. Keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma, klasik skuamöz hücreli karsinoma ve verrüköz karsinoma olguları ayrı olarak benign skuamöz proliferatif lezyonlar ile karşılaştırıldığında da benzer

farklılık tekrarlandı. Syndecan-1 ekspresyonu için kesinti değeri olarak skor 1,50 alındığında skuamöz hücreli karsinomu, in situ skuamöz hücreli karsinomadan ve benign skuamöz proliferatif lezyonlardan ayırmada duyarlılığının %72,3 ve seçiciliğinin %76,5 olduğu saptandı. Çalışmamızda elde edilen bu bulgu kütanöz skuamöz hücreli karsinoma tanısında syndecan-1'in faydalı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

6. Oral kavite yerleşimli lezyonlarda oral skuamöz hücreli karsinoma olgularında skuamöz hiperplazi olgularına göre syndecan-1 ekspresyonunda azalma gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0,090) saptanmadı. Mevcut durumun çalışmamızda oral kavite yerleşimli lezyonların sayısal azlığına bağlı olduğu kanaati oluşmuş olup, daha yüksek vaka sayıları ile yapılabilecek çalışmalarda kütanöz skuamöz hücreli karsinoma ile benzer sonuçlar görüleceği düşünülmektedir.

7. Oral kavite ve deri yerleşimli in situ lezyonlarda benign skuamöz proliferatif lezyonlara göre syndecan-1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük skorlu değişiklik gözlendi (p=0,252). Bu bulgu da syndecan-1'in skuamöz hücreli karsinomanın patogenezinde daha çok invazyon gelişimi evresinde aktif rol aldığı literatür bilgisini destekler nitelikte bulunmuştur.

8. Keratoakantoma ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olup; skuamöz hücreli karsinomanın patolojik evrelemesinde önemli unsurlardan olan tümör boyutu ile syndecan-1 arasındaki negatif korelasyon ilişkisinin gösterilmesi, kütanöz skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1'in prognoz hakkında da veri sağlayabileceğini düşündürmektedir.

9. P53 ekspresyonu in situ skuamöz hücreli karsinoma ile klasik ve keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinoma olgularında, benign skuamöz proliferatif lezyonlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İnvaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinoma olguları arasında istatistiksel farklılık görülmedi. P53 antikoru invazyonun varlığını saptamaya morfolojik değerlendirmenin üzerinde bir katkı sağlamadı.

10. Verrüköz karsinoma olgularının tümünde p53 ekspresyonu seyrek skuamöz hücrede pozitiflik seklindeydi ve diğer skuamöz hücreli karsinoma subtiplerine göre anlamlı olarak farklılık göstermekteydi. Verrüköz karsinoma olgularında Ki-67 proliferasyon indeksi skorları da p53'e benzer şekilde düşük saptanmış olup, benign skuamöz proliferatif lezyonlara göre anlamlı bir yüksekliğe rastlanmadı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre p53 ve Ki-67 antikorlarının verrüköz karsinoma tanısında katkısı düşük düzeyde görülmüştür. Syndecan-1 ekspresyonunda ise olguların tümünde değişen oranlarda azalma gözlendi ve azalma benign skuamöz proliferatif lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlılık taşımaktaydı. Verrüköz karsinomanın syndecan-1 ekspresyonu için ROC eğrisi ve AUC değeri yorumlandığında syndecan-1'in verrüköz karsinoma olgularını benign skuamöz proliferatif lezyonlardan ayrımada duyarlılığının %72,7 ve seçiciliğinin %78,6 olduğu saptandı. Mevcut bulgularımız syndecan-1 antikorunda ekspresyon kaybının verrüköz karsinomada tanısal açıdan yararlı olacağını düşündürmektedir.

11. Keratoakantoma benzeri ve klasik skuamöz hücreli karsinoma olgularında p53 ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişki araştırılmış olup, hedefimiz kümülatif güneş maruziyetinin skuamöz hücrelerdeki mutajenik etkisinin yaş ile paralellik bulunup bulunmadığını göstermekti. Yaş ile p53 arasında farklılık izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmadı (p=0,060 ve r=0,258).

12. Olguların Ki-67 proliferasyon indeksi skorlarına bakıldığında klasik ve keratoakantoma benzeri skuamöz hücreli karsinomalar ile in situ skuamöz hücreli karsinomalarda belirgin olarak yüksek saptandı. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları kendi içinde kıyaslandığında Bowen hastalığında, klasik in situ skuamöz hücreli karsinomaya göre anlamlı olarak yükseklik tespit edilmiş olup, epidermiste tam kat ve hücrelerin büyük çoğunluğunda ekspresyonun bulunması Bowen hastalığı ile ilgili literatür verisini destekler niteliktedir.

13. Antikorların alternatif skorlama sisteminde malignite tanısına katkıları (T) incelendiğinde tüm olgular arasından minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma grubunu saptamada syndecan-1 antikorunun duyarlılık ve seçicilik değerleri, Ki-67 ve p53 antikorlarına göre anlamlı olarak yüksek görüldü. İnvazyon varlığının belirlenmesinde de Ki-67 ve p53 antikorları anlamlı fayda sağlamazken, syndecan-1

antikoru invazyon alanlarında ekspresyon kaybı göstererek invaziv odakları öne çıkarmıştır. Bu sebeple rutin patoloji pratiğinde invazyon şüphesinin oluştuğu olgularda syndecan-1'in, p53 ve Ki-67 ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

14. Verrüköz karsinoma olgularında syndecan-1 T skoru, p53 ve Ki-67 antikorlarının T skorlarına göre belirgin olarak yüksek saptandı ancak, muhtemelen olgu sayısının azlığına bağlı olarak antikorların skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Verrüköz karsinomalar ve benign skuamöz proliferatif lezyonların alındığı örneklem grubunda ROC eğrisi ve AUC değeri ile antikorların duyarlılık ve sensitivite değerlerine bakıldığında ise syndecan-1 yüksek duyarlılık ve seçiciliği ile diğer antikorlara göre tanısal açıdan öne çıkmaktaydı (%90,9 ve %71,4).

15. İn situ skuamöz hücreli karsinoma olguları yüksek Ki-67 ve p53 T skorları göstermekteyken, syndecan-1 antikoruna ait T skorları daha düşük saptandı. İn situ lezyonlar kendi içinde klasik (aktinik keratoz) ve Bowenoid olarak ayrıldığında ise syndecan-1 tanısal açıdan önem kazanmaktaydı. Bowenoid morfoloji gösteren in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında syndecan-1'in ekspresyonu normal deri ile hemen hemen benzer görülürken aktinik keratoz olgularında istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon azalması gözlendi. Bowenoid morfolojideki in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularında farkedilen diğer önemli bulgular ise bu grupta Ki-67 proliferasyon indeksi T skorunun klasik (aktinik keratoz) in situ skuamöz hücreli karsinoma olgularına göre belirgin derecede yüksek olmasıydı. P53 antikorunun ekspresyonu da Bowenoid lezyonlarda daha yaygın görülmekteydi ancak, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

16. Lezyonun sınırını tespit ederek cerrahi sınırın belirlenmesine katkı sunma konusunda syndecan-1 ve p53 antikorları, Ki-67 antikoruna göre anlamlı derecede yüksek katkı sağlamaktaydı. Syndecan-1 ve p53 antikorlarının lezyon sınırının değerlendirmesine yönelik S skorları ise yaklaşık değerlerde olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi.

7. KAYNAKLAR

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. Vol. 78, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2018. p. 237–47.
2. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1–12.
3. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. J Am Acad Dermatol. 2013 Jun 1;68(6):957–66.
4. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: Epidemiology, classification, management, and novel trends. Int J Dermatol. 2015;54(2):130–40.
5. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. Br J Dermatol. 2017;177(2):373–81.
6. Goldenberg G, Perl M. Actinic keratosis: update on field therapy. J Clin Aesthet Dermatol. 2014 Oct;7(10):28–31.
7. O'Sullivan DE, Brenner DR, Demers PA, Villeneuve PJ, Friedenreich CM, King WD. Indoor tanning and skin cancer in Canada: A meta-analysis and attributable burden estimation. Cancer Epidemiol. 2019;59(January):1–7.
8. Nocini R, Lippi G, Mattiuzzi C. Biological and epidemiologic updates on lip and oral cavity cancers. Ann Cancer Epidemiol. 2020 Mar;4:1–1.
9. WHO. WHO Lip , oral cavity fact sheet [Internet]. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf
10. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt MLB, Mohammad S. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. J Maxillofac Oral Surg. 2011;10(2):132–7.
11. Candotto V. HPV Infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. Oral Implantol (Rome). 2017;10(3):209.
12. Gopal S. Syndecans in Inflammation at a Glance. Front Immunol. 2020;11(February):1–8.
13. Czarnowski D. Syndecans in cancer: A review of function, expression, prognostic value, and therapeutic significance. Cancer Treat Res Commun. 2021;27:100312.
14. Kind S, Merenkow C, Büscheck F, Möller K, Dum D, Chirico V, et al. Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. Dis Markers. 2019;2019.
15. Lakkam B, Majage B, Astekar M, Gugwad RS, Giri G, Ramasahayam S. Immunohistochemical expression of syndecan-1 in oral dysplastic epithelium. J Cancer Res Ther. 2014;10(1):103–6.
16. Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. Int J Cancer.

2014;135(2):413–22.
17. LindelÖF, Sigurgeirsson, Tegner, LarkÖ, Johannesson, Berne, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. Br J Dermatol. 1999 Jul;141(1):108–12.
18. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP, Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. J Natl Cancer Inst. 2013;105(5):350–60.
19. Plasmeijer EI, Sachse MM, Gebhardt C, Geusau A, Bouwes Bavinck JN. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance – the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33(S8):33–7.
20. Tam S, Yao CMK, Amit M, Gajera M, Luo X, Treistman R, et al. Association of Immunosuppression with Outcomes of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2020;146(2):128–35.
21. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: A Rochester epidemiology project population-based study in Minnesota. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):302–9.
22. Jensen A, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Friis S, Karagas MR, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: A population-based case-control study. Br J Cancer. 2009;100(1):200–5.
23. Sørensen HT, Mellemkjœr L, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin cancers and non-Hodgkin lymphoma among users of systemic Glucocorticoids: A population-based cohort study. J Natl Cancer Inst. 2004;96(9):709–11.
24. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33(S8):11–5.
25. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. J Skin Cancer. 2011;2011:1–13.
26. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri S, Cantisani C. Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update. Biomedicines. 2017;5(4):71.
27. Group W, Alam M, Armstrong A, Baum C, Iyengar V, Lober C, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Dermatology. 2018;78(3):560–78.
28. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA WR. WHO classification of skin tumours. 4th editio. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA WR, editor. IARC Publications. IARC; 2018.
29. Santoro A, Pannone G, Contaldo M, Sanguedolce F, Esposito V, Serpico R, et al. A Troubling Diagnosis of Verrucous Squamous Cell Carcinoma ("the Bad Kind" of Keratosis) and the Need of Clinical and Pathological Correlations: A Review of the Literature with a Case Report. J Skin Cancer. 2011;2011:1–4.

30. Narayan Biswal B, Narayan Das S, Kumar Das B, Rath R. Alteration of cellular metabolism in cancer cells and its therapeutic. J oral Maxillofac Pathol. 2017;21(3):244–51.
31. Murao K, Kubo Y, Fukumoto D, Matsumoto K, Arase S. Verrucous Carcinoma of the Scalp Associated with Human Papillomavirus Type 33. Dermatologic Surg. 2005 Oct;31(10):1363–5.
32. Del Pino M, Bleeker MCG, Quint WG, Snijders PJF, Meijer CJLM, Steenbergen RDM. Comprehensive analysis of human papillomavirus prevalence and the potential role of low-risk types in verrucous carcinoma. Mod Pathol. 2012;25(10):1354–63.
33. Hannah CE, Weig EA, Collier S, Stone MS, Juma O, Mcharo JJ, et al. Verrucous carcinoma: An unexpected finding arising from a burn scar. JAAD Case Reports. 2019;5(3):225–7.
34. Joybari AY, Azadeh P, Honar BN. Cutaneous verrucous carcinoma superimposed on chronically inflamed ileostomy site skin: A case report. Iran J Pathol. 2018;13(2):285–8.
35. Chauhan K, Jassal V, Sara G, Bansal V, Hatwal V. Histopathological study of verrucous lesions and its mimics. J Microsc Ultrastruct. 2021;9(2):86–97.
36. Cunha JLS, Pontes CGC, Fonte JBM da, Guedes SAG, Melo M de FB de, Albuquerque-Júnior RLC de. Verrucous carcinoma with foci of invasive squamous cell carcinoma: Report of a case and discussion of current concepts. JORDI - J Oral Diagnosis. 2017;2:1–4.
37. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: A comprehensive clinicopathologic classification - Part two. J Cutan Pathol. 2006;33(4):261–79.
38. Khullar G, Saikia UN, De D, Handa S, Radotra B Das. Predisposing factors and histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: Experience from a North Indian teaching hospital. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82(3):273–8.
39. Wernheden E, Trøstrup H, Pedersen Pilt A. Unusual Presentation of Cutaneous Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. Case Rep Dermatol. 2020;12(1):70–5.
40. Ahmad A, Chung HJ, Bhawan J. Primary Cutaneous Spindle Cell Squamous Carcinoma Expressing Smooth Muscle Actin: Diagnostic Pitfalls. Am J Dermatopathol. 2018;40(6):449–51.
41. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology 4th Edition. 4th Editio. Patterson JW, editor. Elsevier; 2015. 1262 p.
42. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic Variants of Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Cancer Control. 2001 Jul 30;8(4):354–63.
43. Ogawa T, Kiuru M, Konia TH, Fung MA. Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not "high risk": Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb 1;76(2):327–33.
44. MULLER SA. Adenoid Squamous Cell Carcinoma (Adenoacanthoma of Lever). Arch Dermatol. 1964 Apr 1;89(4):589.
45. Conde-Ferreirós A, Moyano-Bueno D, Santos-Briz Á, Revelles-Peñas L, Revilla-Nebreda D, Becerril-Andrés S, et al. Clinical and histopathological evaluation of 50 acantholytic

cutaneous squamous cell carcinomas: Analysis outcome in a retrospective case-control study. J Cutan Pathol. 2022;49(2):133–8.

46. Watanabe IC, Magalhães RF, de Moraes AM, Stelini RF, Cintra GF, Metze K, et al. Keratoacanthoma and Keratoacanthoma-Like Squamous Cell Carcinoma. Medicine (Baltimore). 2015 Jun;94(23):e934.
47. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. J Dermatol. 2017;44(3):304–14.
48. Vîlcea AM, Stoica LE, Georgescu CV, Popescu FC, Ciurea RN, Vîlcea ID, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical study of keratoacanthoma. Rom J Morphol Embryol. 2021;62(2):445–56.
49. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1220–33.
50. Ogita A, Ansai SI. What is a solitary keratoacanthoma? A benign follicular neoplasm, frequently associated with squamous cell carcinoma. Diagnostics. 2021;11(10).
51. Romero FR, de Castro MG, Garcia CRC, Perez MDC. Adenosquamous carcinoma of the penis. Clinics. 2006;61(4):363–4.
52. Rush PS, Shiau JM, Hibler BP, Longley BJ, Downs TM, Bennett DD. Primary cutaneous adenosquamous carcinoma of the penis: the first characterization of HPV status in this rare and diagnostically challenging entity with review of glandular carcinomas of the penis. J Cutan Pathol. 2016;43(12):1226–30.
53. Fu JM, McCalmont T, Yu SS. Adenosquamous Carcinoma of the Skin. Arch Dermatol. 2009 Oct 1;145(10):1152–8.
54. Ramani P, Gheena S, Karunagaran M, Hannah R. Clear-cell variant of oral squamous cell carcinoma: A rare entity. J Oral Maxillofac Pathol. 2021;25(4):22.
55. Lawal A, Adisa A, Olajide M, Olusanya A. Clear cell variant of squamous cell carcinoma of skin: A report of a case. J Oral Maxillofac Pathol. 2013;17(1):110.
56. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: an immunohistochemical study of 117 cases. Mod Pathol. 2010 Apr 29;23(4):567–73.
57. Wang N-R, Wang M, Zhou L, Liu Z, Chen N, Hu J, et al. Cutaneous clear cell/signet-ring cell squamous cell carcinoma arising in the right thigh of a patient with type 2 diabetes: combined morphologic, immunohistochemical, and etiologic analysis. Diagn Pathol. 2016 Dec 11;11(1):36.
58. Abedi SM, Salama S, Alowami S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin: Case report and approach to surgical pathology sign out. Rare Tumors. 2013;5(3):157–9.
59. Gille TM, Miles EF, Mitchell AO. Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Skin Treated with Wide Local Excision and Chemoradiation Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol Med. 2012;2012:1–3.
60. Aoki R, Mitsui H, Harada K, Kawamura T, Shibagaki N, Tsukamoto K, et al. A case of

lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin associated with Epstein-Barr virus infection. J Am Acad Dermatol. 2010;62(4):681–4.

61. Lassen CB, Lock-Andersen J. Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Skin. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014 Nov;2(11):e252.
62. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Aguero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis: A clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1152–8.
63. Ha Lan TT, Chen SJT, Arps DP, Fullen DR, Patel RM, Siddiqui J, et al. Expression of the p40 isoform of p63 has high specificity for cutaneous sarcomatoid squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol. 2014;41(11):831–8.
64. Chung HJ, Wolpowitz D, Scott G, Gilmore E, Bhawan J. Squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells: A morphologically heterologous group including carcinosarcoma and squamous cell carcinoma with stromal changes. J Cutan Pathol. 2016;43(2):148–57.
65. Yozu M, Glengarry J, Ahmed SS. Cutaneous squamous cell carcinoma associated with proliferation of osteoclast-like giant cells. J Pak Med Assoc. 2011;61(9):922–5.
66. Emanuel PO, Shim H, Phelps RG. Poorly differentiated squamous cell carcinoma with osteoclastic giant-cell-like proliferation. J Cutan Pathol. 2007;34(12):930–3.
67. Evgeniou E, Dimitriadis P, Kulkarni M, Kanakopoulos D. Pseudoangiomatous squamous cell carcinoma: a challenge for pathologists and plastic surgeons. Plast Aesthetic Res. 2015;2(2):88.
68. Kiyohara T, Miyamoto M, Shijimaya T, Nagano N, Nakamaru S, Makimura K, et al. Pseudovascular squamous cell carcinoma: A review of the published work and reassessment of prognosis. J Dermatol. 2018;45(12):1448–51.
69. Neagu TP, Ţigliş M, Botezatu D, Enache V, Cobilinschi CO, Vâlcea-Precup MS, et al. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(1):33–40.
70. Morley GL, Matthews JH, Verpetinske I, Thom GA. A Comparative Study Examining the Management of Bowen's Disease in the United Kingdom and Australia. Dermatol Res Pract. 2015;2015:1–5.
71. Taniguchi N, Takahara T, Ito T, Yamamoto Y, Satou A, Ohashi A, et al. Clinicopathologic analysis of malignant or premalignant cutaneous neoplasms in Japanese kidney transplant recipients. Int J Clin Exp Pathol. 2021;14(12):1138–47.
72. Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's disease. Indian Dermatol Online J. 2022;13(2):177.
73. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: History, presentation, biology and treatment. Australas J Dermatol. 2004 Feb;45(1):1–11.
74. Caca-Biljanovska N, Arsovska-Bezhoska I, V'lckova-Laskoska M. Giant Bowen's Disease on the Face: Case Report and Review of the Literature. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Feb 22;7(4):606–9.
75. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes. Clin

Dermatol. 2004;22(3):189–96.

76. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - An update. Br J Dermatol. 2007;157(SUPPL. 2):18–20.
77. Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, et al. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: Preserved normal basal cells in Bowen's disease. Vol. 45, European Journal of Histochemistry. 2001. p. 177–90.
78. Rigel DS, Gold LFS. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Dermatology. 2013;68(1):S20–7.
79. Col M, Col C, Soran A, Sayli BS, Öztürk S. Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. Environ Health Perspect. 1999;107(8):687–9.
80. Huang HW, Lee CH, Yu HS. Arsenic-induced carcinogenesis and immune dysregulation. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(15).
81. Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn J. Arsenic keratosis and pigmentation accompanied by multiple Bowen's disease and genitourinary cancer in a psoriasis patient. J Dermatol. 2002;29(7):446–51.
82. Irani S. Distant metastasis from oral cancer: A review and molecular biologic aspects. Vol. 6, Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. 2016. p. 265–71.
83. Elaiwy O, El Ansari W, AlKhalil M, Ammar A. Epidemiology and pathology of oral squamous cell carcinoma in a multi-ethnic population: Retrospective study of 154 cases over 7 years in Qatar. Vol. 60, Annals of Medicine and Surgery. 2020. p. 195–200.
84. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jul;24(3):491–508.
85. Sundermann B V., Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2018;46(2):177–82.
86. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA, Hemantha K. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: Epidemiology and aetiology. Periodontol 2000. 2011;57(1):19–37.
87. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jul 1;24(3):491–508.
88. Salehiniya H, Raei M. Oral cavity and lip cancer in the world: An epidemiological review. Biomed Res Ther. 2020;7(8):3898–905.
89. Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: Etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. Indian J Cancer. 2006;43(2):60–6.
90. Soussan Irani. New Insights into Oral Cancer—Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. Int J Prev Med. 2020;
91. Sahanaz Praveen Ahmed, Lekshmy Jayan, Thayalan Dineshkumar SR. Oral squamous cell carcinoma under microscopic vision: A review of histological variants and its prognostic indicators. SRM J Res Dent Sci. 2019;10(2):90–7.

92. Dascălu IT. Histopathological Aspects in Oral Squamous Cell Carcinoma. Open Access J Dent Sci. 2018;3(3).
93. Pereira MC, Oliveira DT, Landman G, Kowalski LP. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: Prognostic relevance. J Can Dent Assoc (Tor). 2007;73(4):339–44.
94. Singh J. Histopathology of Oral Squamous Cell Carcinoma - A Review. TMU J Dent. 2014;1(4):141–4.
95. Muller S, Tilakaratne WM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. Head Neck Pathol. 2022;16(1):54–62.
96. Pires FR, Ramos AB, de Oliveira JBC, Tavares AS, de Luz PSR, dos Santos TCRB. Oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. J Appl Oral Sci. 2013;21(5):460–7.
97. Larsen SR, Johansen J, SØrensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2009;38(8):657–62.
98. Jayasooriya PR, Pitakotuwage TN, Mendis BRRN, Lombardi T. Descriptive study of 896 Oral squamous cell carcinomas from the only University based Oral Pathology Diagnostic Service in Sri Lanka. BMC Oral Health. 2016;16(1):1–6.
99. Margaret Brandwein-Gensler, MD,*† Miriam S. Teixeira, MD,* Carol Ming Lewis, MD, MPH,§ Bryant Lee, MD,* Linda Rolnitzky, MS,‡ Johannes J. Hille, DDS K, Eric Genden M, Mark L. Urken, MD,* and Beverly Yiyao Wang M. Oral Squamous Cell Carcinoma Histologic Risk Assessment, but Not Margin Status, Is Strongly Predictive of Local Disease-free and Overall Survival. Am J Surg Pathol. 2005;29(2):167–78.
100. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjærheim Å. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathol. 1992;166(4):375–81.
101. Bryne M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? Oral Dis. 1998 Jun 28;4(2):70–7.
102. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. J Oral Maxillofac Pathol. 2019;23(1):19–27.
103. Chiang TE, Lin YC, Wu CT, Wu ST, Chen YW. Association between socioeconomic status and severity of oral epithelial dysplasia using a Taiwanese Nationwide Oral Mucosal Screening Program: a retrospective analysis. Vol. 22, BMC Oral Health. 2022.
104. Lorini L, Tomasoni M, Gurizzan C, Magri C, Facchetti M, Battocchio S, et al. Clinical and Histological Prognostic Factors of Recurrence and Malignant Transformation in a Large Series of Oral Potentially Malignant Disorders. Front Oncol. 2022;12(April):1–9.
105. Chuang SL, Wang CP, Chen MK, Su WWY, Su CW, Chen SLS, et al. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program. Oral Oncol.

2018;87(July):58–63.

106. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. Head Neck. 2020;42(3):539–55.
107. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva RK. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. Periodontol 2000. 2019;80(1):126–47.
108. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. Dermatol Ther (Heidelb). 2014;4(1):11–31.
109. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: The pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. J Clin Invest. 2012;122(2):464–72.
110. Nissinen L, Farshchian M, Riihilä P, Kähäri V. New perspectives on role of tumor microenvironment in progression of cutaneous squamous cell carcinoma. Cell Tissue Res. 2016 Sep 14;365(3):691–702.
111. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L, Puig L, Ferrándiz C, Ariza A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018 Apr;32(4):581–6.
112. Idriss MH, Misri R, Böer-Auer A. Orthokeratotic Bowen disease: A histopathologic, immunohistochemical and molecular study. J Cutan Pathol. 2016;43(1):24–31.
113. Ramzi ST, Maruno M, Khaskhely NM, Khan MAK, Takamiyagi A, Uezato H, et al. An assessment of the malignant potential of Actinic keratoses and Bowen's disease: p53 and PCNA expression pattern correlate with the number of desmosomes. J Dermatol. 2002;29(9):562–72.
114. Saglam O, Salama M, Meier F, Chaffins M, Ma C, Ormsby A, et al. Immunohistochemical staining of palisading basal cells in Bowen's disease and basal involvement in actinic keratosis: Contrasting staining patterns suggest different cells of origin. Am J Dermatopathol. 2008;30(2):123–6.
115. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz Á. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2010;24(2):228–30.
116. Takayama R, Ishiwata T, Ansai SI, Yamamoto T, Matsuda Y, Naito Z, et al. Lumican as a novel marker for differential diagnosis of bowen disease and actinic keratosis. Am J Dermatopathol. 2013;35(8):827–32.
117. Szatmári T, Ötvös R, Hjerpe A, Dobra K. Syndecan-1 in Cancer: Implications for Cell Signaling, Differentiation, and Prognostication. Dis Markers. 2015;2015.
118. Xian X, Gopal S, Couchman JR. Syndecans as receptors and organizers of the extracellular

matrix. Cell Tissue Res. 2010;339(1):31–46.
119. Couchman JR. Syndecan-1 (Cd138), carcinomas and emt. Int J Mol Sci. 2021;22(8).
120. Ramani VC, Purushothaman A, Stewart MD, Thompson CA, Vlodavsky I, Au JLS, et al. The heparanase/syndecan-1 axis in cancer: Mechanisms and therapies. FEBS J. 2013;280(10):2294–306.
121. Anttonen A, Heikkilä P, Kajanti M, Jalkanen M, Joensuu H. High syndecan-1 expression is associated with favourable outcome in squamous cell lung carcinoma treated with radical surgery. Lung Cancer. 2001;32(3):297–305.
122. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, Rajjoub L, Jurjus RA, Gerdes M, et al. Loss of syndecan-1 is associated with malignant conversion in skin carcinogenesis. Mol Carcinog. 2010;49(4):363–73.
123. Mukunyadzi P, Sanderson RD, Fan CY, Smoller BR. The level of syndecan-1 expression is a distinguishing feature in behavior between keratoacanthoma and invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2002;15(1):45–9.
124. Martínez A, Spencer ML, Brethauer U, Grez P, Marchesani FJ, Rojas IG. Reduction of syndecan-1 expression during lip carcinogenesis. J Oral Pathol Med. 2009;38(7):580–3.
125. Máthé M, Suba Z, Németh Z, Tátrai P, Füle T, Borgulya G, et al. Stromal syndecan-1 expression is an adverse prognostic factor in oral carcinomas. Oral Oncol. 2006;42(5):493–500.
126. Anttonen A. Syndecan-1 Expression and Soluble Syndecan-1 in Head and Neck and Lung Carcinomas. University of Helsinki; 2006.
127. Tegginamani AS, Shivakumar VH, Ismail SM, Abraham MT. Expressions of CD 138 and CD43 in Oral Leukoplakia. J Oral Maxillofac Pathol. 2022;13(1):1–5.
128. Elhassan A, Suleiman A, El Dawi N, Mohamed SB. Detection of Micro-invasion in Sudanese Oral Verrucous Carcinoma Samples Using Syndecan-1 Stain. Biomark Cancer. 2019;11:1179299X1986195.
129. Chang F, Syrjänen S, Tervahauta A, Syrjänen K. Tumourigenesis associated with the p53 tumour suppressor gene. Br J Cancer. 1993 Oct;68(4):653–61.
130. Ozaki T, Nakagawara A. p53: The Attractive Tumor Suppressor in the Cancer Research Field. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:1–13.
131. Toufektchan E, Toledo F. The Guardian of the Genome Revisited: p53 Downregulates Genes Required for Telomere Maintenance, DNA Repair, and Centromere Structure. Cancers (Basel). 2018 May 6;10(5):135.
132. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182(3):311–22.
133. Yousaf H, Hayat U, Manivel J, Iwamoto C, Peltola J, Hanson B, et al. Surface Ki-67 Expression Improves Reproducibility of Dysplasia Diagnosis in Barrett's Esophagus. Am J Clin Pathol. 2020 Apr 15;153(5):695–704.
134. Nahed AS, Shaimaa MY. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular

subtype. Cancer Biol Med. 2016;13(4):496.

135. Zhang Y, Shang L, Zhang P, Chen L, Wang W, Fang C, et al. Clinicopathological features and prognostic validity of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th staging systems in colonic neuroendocrine neoplasms. Cancer Med. 2019 Sep 10;8(11):5000–11.

136. Kanyilmaz G, Benli Yavuz B, Aktan M, Karaagac M, Uyar M, Findik S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. Eur J Breast Heal. 2019 Oct 1;15(4):256–61.

137. Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WI, et al. Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: Histology, morphometry of Ki-67/feulgen stainings, and cytogenetics. Acta Neurochir (Wien). 1995;137(3–4):174–81.

138. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. JAMA Dermatology. 2015 Oct 1;151(10):1081.

139. Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden. Cancer Epidemiol. 2011 Dec 1;35(6):e69–74.

140. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2020 Mar 1;128:60–82.

141. Eigentler TK, Leiter U, Häfner H-M, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. J Invest Dermatol. 2017 Nov 1;137(11):2309–15.

142. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JHC, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. Br J Dermatol. 2007;156(6):1295–300.

143. 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 Jun 1;92(6):890–8.

144. Stang A, Khil L, Kajüter H, Pandeya N, Schmults CD, Ruiz ES, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33(S8):6–10.

145. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities: Epidemiology, clinical and histological features, and basic science overview. Curr Probl Cancer. 2015 Jul;39(4):206–15.

146. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous squamous cell carcinoma: From biology to therapy. Int J Mol Sci. 2020;21(8).

147. Sasaki K, Sugai T, Ishida K, Osakabe M, Amano H, Kimura H, et al. Analysis of cancer-associated fibroblasts and the epithelial-mesenchymal transition in cutaneous basal cell

carcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant melanoma. Hum Pathol. 2018 Sep;79:1–8.

148. Moussai D, Mitsui H, Pettersen JS, Pierson KC, Shah KR, Suárez-Farĩas M, et al. The human cutaneous squamous cell carcinoma microenvironment is characterized by increased lymphatic density and enhanced expression of macrophage-derived VEGF-C. J Invest Dermatol. 2011;131(1):229–36.
149. South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, Den Breems NY, Dimon M, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. J Invest Dermatol. 2014;134(10):2630–8.
150. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. Biomedicines. 2021;9(2):1–33.
151. Megwalu UC, Sirjani D, Devine EE. Oropharyngeal squamous cell carcinoma incidence and mortality trends in the United States, 1973–2013. Laryngoscope. 2018;128(7):1582–8.
152. Shrestha AD, Vedsted P, Kallestrup P, Neupane D. Prevalence and incidence of oral cancer in low- and middle-income countries: A scoping review. Eur J Cancer Care (Engl). 2020;29(2):1–7.
153. Mia Hashibe, Paul Brennan, Simone Benhamou, Xavier Castellsague, Chu Chen, Maria Paula Curado, Luigino Dal Maso, Alexander W Daudt, Eleonora Fabianova, Leticia Fernandez, Victor Wünsch-Filho, Silvia Franceschi, Richard B Hayes, Rolando Herrero, Sergio Koi PB. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Br Dent J. 2007 Jul 28;203(2):99–99.
154. Schache A. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. In: 50 Landmark Papers every Oral & Maxillofacial Surgeon Should Know. CRC Press; 2020. p. 31–6.
155. Ernani V, Saba NF. Oral cavity cancer: Risk factors, pathology, and management. Oncol. 2015;89(4):187–95.
156. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. Oral Dis. 2021;27(8):1947–76.
157. de Freitas Silva BS, Batista DCR, de Souza Roriz CF, Silva LR, Normando AGC, dos Santos Silva AR, et al. Binary and WHO dysplasia grading systems for the prediction of malignant transformation of oral leukoplakia and erythroplakia: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2021;25(7):4329–40.
158. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma. Cancer. 2001 Jul 1;92(1):110–20.
159. Wang N, Huang M, Lv H. Head and neck verrucous carcinoma: A population-based analysis of incidence, treatment, and prognosis. Med (United States). 2020;99(2).
160. Rosen T, Lebwohl MG, Zografos P. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers

and opportunities. J Am Acad Dermatol. 2013;68(1 SUPPL.1):S2.
161. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease: An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. J Am Acad Dermatol. 1992;27(3):406–10.
162. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. Curr Probl Dermatology. 2015;46:1–7.
163. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. Eur J Cancer. 2018;96:34–43.
164. Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L. Assessment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) In situ Incidence and the Risk of Developing Invasive cSCC in Patients With Prior cSCC In situ vs the General Population in the Netherlands, 1989-2017. JAMA Dermatology. 2020 Sep 1;156(9):973.
165. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol. 1995;32(1):1–21.
166. Bitoux M-A Le, Callejon S, Aller MR, Denis A, Pernet I, Haftek M. Syndecans and CD44 in Normal Human Keratinocyte Cultures: Modulation with Medium Composition and All-trans Retinoic Acid. Open Dermatol J. 2009;3(1):32–41.
167. Ishikawa T, Kramer RH. Sdc1 negatively modulates carcinoma cell motility and invasion. Exp Cell Res. 2010;316(6):951–65.
168. Barto V, Kullov M. Epithelial and Stromal Expression of Syndecan-1 (CD138) in Cutaneous Basal Cell Carcinoma. J Res Med Dent Sci. 2017;5(2):21.
169. Wei H tang, Guo E na, Dong B guo, Chen L sheng. Prognostic and clinical significance of syndecan-1 in colorectal cancer: A meta-analysis. Vol. 15, BMC Gastroenterology. 2015.
170. Contreras HR, Ledezma RA, Vergara J, Cifuentes F, Barra C, Cabello P, et al. The expression of syndecan-1 and -2 is associated with Gleason score and epithelial-mesenchymal transition markers, E-cadherin and β-catenin, in prostate cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2010;28(5):534–40.
171. Hasengaowa, Kodama J, Kusumoto T, Shinyo Y, Seki N, Hiramatsu Y. Prognostic significance of syndecan-1 expression in human endometrial cancer. Ann Oncol. 2005;16(7):1109–15.
172. Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S, Yamashita Y, Tanaka T, Tomoyose T, et al. The relationship of the histologic grade at the deep invasive front and the expression of Ki-67 antigen and p53 protein in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2005;34(10):602–7.
173. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S, Lundin M, Kokkola A, Von Boguslawski K, et al. Epithelial and stromal syndecan-1 expression as predictor of outcome in patients with gastric cancer. Int J Cancer. 2001;95(1):1–6.
174. Mikami S, Ohashi K, Usui Y, Nemoto T, Katsube KI, Yanagishita M, et al. Loss of syndecan-1 and increased expression of heparanase in invasive esophageal carcinomas. Japanese J Cancer Res. 2001;92(10):1062–73.

175. Juuti A, Nordling S, Lundin J, Louhimo J, Haglund C. Syndecan-1 expression - A novel prognostic marker in pancreatic cancer. Oncology. 2005;68(2–3):97–106.
176. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D, Cangi MG, Pecciarini L, Mauri FA, et al. High syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. Vol. 98, Cancer. 2003. p. 474–83.
177. Mariana Catalina De Anda J, Ramón Felipe Fernández M, María Elisa V, Ronell Bologna M, Gabriela Moreno C. Syndecan 1: A Useful Marker for Differential Diagnosis in Pseudocarcinomatous Hyperplasia and Squamous Cell Carcinoma. Dermatology Arch. 2017;1(1):22–6.
178. Bayer-Garner IB, Sanderson RD, Smoller BR. Syndecan-1 expression is diminished in acantholytic cutaneous squamous cell carcinoma. Vol. 26, Journal of Cutaneous Pathology. 1999. p. 386–90.
179. Griffin JR, Wriston CC, Peters MS, Lehman JS. Decreased expression of intercellular adhesion molecules in acantholytic squamous cell carcinoma compared with invasive well-differentiated squamous cell carcinoma of the skin. Am J Clin Pathol. 2013;139(4):442–7.
180. Mukunyadzi P, Liu K, Hanna EY, Suen JY, Fan CY. Induced expression of syndecan-1 in the stroma of head and neck squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2003;16(8):796–801.
181. Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verrucous-Squamous Carcinomas of the Oral Cavity: A Clinicopathologic Study of 104 Cases. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1984 Jul 1;110(7):437–40.
182. Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: A review of 53 patients. Head Neck. 1998;20(3):197–203.
183. Anttonen A, Kajanti M, Heikkilä P, Jalkanen M, Joensuu H. Syndecan-1 expression has prognostic significance in head and neck carcinoma. Vol. 79, British Journal of Cancer. 1999. p. 558–64.
184. Pap Z, Pávai Z, Dénes L, Kovalszky I, Jung J. An immunohistochemical study of colon adenomas and carcinomas: E-cadherin, Syndecan-1, Ets-1. Pathol Oncol Res. 2009;15(4):579–87.
185. Malek-Hosseini Z, Jelodar S, Talei A, Ghaderi A, Doroudchi M. Elevated Syndecan-1 levels in the sera of patients with breast cancer correlate with tumor size. Breast Cancer. 2017;24(6):742–7.
186. Marinescu A, Stepan AE, Mărgăritescu C, Marinescu AM, Zăvoi RE, Simionescu CE, et al. P53, p16 and Ki67 immunoexpression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(2 Suppl):691–6.
187. Kim KH, Park EJ, Seo YJ, Cho HS, Kim CW, Kim KJ, et al. Immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 and p53 expression in skin tumors. J Dermatol. 2006;33(5):319–25.
188. Park H-R, Min SK, Cho HD, Kim KH, Shin HS, Park YE. Expression profiles of p63, p53, survivin, and hTERT in skin tumors. J Cutan Pathol. 2004 Sep;31(8):544–9.
189. Bordbar A, Dias D, Cabral A, Beck S, Boon ME. Assessment of cell proliferation in benign,

premalignant and malignant skin lesions. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007;15(2):229–35.

190. Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of P27, Ki67 and P53 in Squamous Cell Carcinoma, Actinic Keratosis and Bowen Disease. Pakistan J Biol Sci. 2009 Jun 1;12(12):929–33.

191. Kreuter A, Gambichler T, Pfister H, Wieland U. Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2009;161(6):1262–9.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel bilgiler

- Adı-Soyadı: Fuad ATABAY

II- Eğitimi (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

- James-Krüss Grundschule, Berlin (1996-1998)
- Ali Hikmet Paşa İlköğretim Okulu, Balıkesir (1998-2004)
- Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi, Balıkesir (2004-2008)
- Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi (2008-2015)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı (2018-günümüz)

III- Ünvanları

- Tıp doktoru (2015)
- Araştırma görevlisi (2018-günümüz)

IV- Mesleki deneyimi (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, GATF Stajyer ve Kursiyer Bölük Komutanlığı (2015-2016)
- Lice 1.Jandarma Komando Alay Komutanlğı Birinci Basamak Muayene Merkezi Hekimi (2016-2018)
- Sağlık bilimleri üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı (2018-günümüz)

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Fuad Atabay
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	14.08.2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	14.08.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr.Murat Demiriz
*** Tez Danışmanının Adı Soyadı:** **Ünvanı:** **Uzmanlık Dalı:** **Telefon:** **E-Posta:**	Prof.Dr.Murat Demiriz Prof.Dr. Tıbbi Patoloji

1-Araştırma/Tez Konusu Derinin ve Oral kavitenin in situ ve mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinomlarında syndecan-1 ekspresyonunun araştırılması: tanısal amaçlı kullanımı
2-Araştırma Sorusu Oral kavitenin en sık tümörü ve deri tümörlerinde melanoma dışı mortalitenin ilk nedeni olan skuamöz hücreli karsinomada syndecan-1 ekspresyonunun in situ ve mikroinvaziv tümörlerin tanısında ve ayrımında kullanılarak erken tanıya katkısı olabilir mi ? Özellikle belirgin atipi içermeyen erken dönem lezyonların tanısı ve invazivliği konusunda fikir verebilir mi ?
3-Arka Plan ve Gerekçe Bu çalışma ile toplumda sık görülen deri ve oral kavite skuamöz hücreli karsinomunda syndecan-1 ekspresyon kaybının belirlenerek erken tanı şansının arttırılması, olası klinik gidişatın öngörülmesi amaçlanmıştır.

4-Araştırma amacı

Syndecan-1 antikoru ile tümörler arasındaki ekspresyon farklılıklarının değerlendirilmesi ile bu farklılıkların sosyodemografik, klinik, histomorfolojik ve diğer immünohistokimyasal (Ki-67 ve p53) parametreler ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi.

5-Hipotez

Syndecan-1 birçok normal dokuda bulunan ve farklı tümörlerde ekspresyonu veya kaybı bildirilmiş olan bir transmembran proteoglikandır. Tümörlerde syndecan-1 ile olağan dışı ekspresyon veya kayıp görülmesi literatürde genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Araştırılacak olan deri ve oral kavite erken dönem skuamöz hücreli karsinomaya sahip hasta grubunda syndecan-1 ekspresyon durumu belirlenerek erken tanı ve invazyon durumu öngörülebilir.

6-Araştırma türü/tasarımı

Retrospektif ve prospektif çalışma.

7- Araştırma yeri

Hastane tabanlı, tek merkez, laboratuvar çalışması.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Kliniği.

8- Araştırmaya katılanlar/denekler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2000 yılından itibaren tanı almış minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, verrüköz karsinoma, aktinik keratoz ve skuamöz hiperplazi olguları.

9- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri

Birincil sonlanım noktası mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinoma, in situ skuamöz hücreli karsinoma ve skuamöz hiperplazi olgularında syndecan-1 ekspresyonunun belirlenmesidir.
İkincil sonlanım noktası immünohistokimyasal veriler, yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu ve histomorfolojik parametrelerin karşılaştırılarak benzerlik ve farklılıkların ortaya konulması ve elde edilen verilerin literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

10- Araştırma Süreçleri

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2000 yılından itibaren tanı almış minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, verrüköz karsinoma, aktinik keratoz ve skuamöz hiperplazi olguları üzerinde retrospektif ve prospektif olarak dijital arşiv taraması yapılarak çalışma için uygun vakaların belirlenmesi.
- Dijital arşivde belirlenen vakaların parafin blok ve lamlarının tespit edilmesi.
- Tespit edilen olguların H&E boyalı kesitlerle tekrar değerlendirilmesi ve tanının teyidi.
- Seçilen parafin bloklara syndecan-1, Ki-67, p53 immünohistokimyasal çalışması yapılması ve mikroskobik inceleme ile bu antikorlarda ekspresyonun değerlendirilmesi.
- İmmünohistokimyasal, sosyodemografik ve histomorfolojik verilerin SPSS programına işlenerek veri seti oluşturulması.

- İmmünohistokimyasal veriler, yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu ve histomorfolojik parametrelerin karşılaştırılarak benzerlik ve farklılıkların ortaya konulması. - Elde edilen verilerin anlamlılığının değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması.
11-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Çalışmaya 120 (oral kavite ve deri kökenli invaziv ve in situ skuamöz hücreli karsinomalar ile skuamöz hiperplazi vakaları) olgunun dahil edilmesi hedeflenmiştir.
12- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) İstatiksel değerlendirme IBM SPSS programı kulanılarak yapılacaktır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenecektir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için student's T testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanılacaktır.
13-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
14- Anahtar kelimeler (Key words) Syndecan-1, CD138, minimal invaziv skuamöz hücreli karsinoma, oral kavite, deri.

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

EK 2. TEZ KONUSU

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

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

25/06/2021

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(UZMAN ÖĞRENCİ BİRİMİ DİKKATİNE)

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

Arz ederim.

Prof.Dr.Murat DEMİRİZ
Anabilim Dalı Başkanı

DAĞITIM :
Gereği :
GTF Dekanlığı (Uzm.Öğr.Birimine)
GEAH TUEK BİRİMİNE
Prof Dr.Murat DEMİRİZ (GEAH T.Patoloji)
Uzm. Öğr. Fuat ATABAY (GEAH T.Patoloji)

S.N	UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN ADI SOYADI	ÇALIŞMANIN BAŞLAMA TARİHİ	ÇALIŞMANIN BİTİŞ TARİHİ	ÇALIŞMANIN KONUSU	DANIŞMAN
1	Dr. Fuat ATABAY	Ağustos 2018	Ağustos 2022	Derinin ve Oral kavitenin in situ ve mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinomlarında syndecan-1 ekpresyonunun araştırılması: tanısal amaçlı kullanımı	Prof.Dr. Murat DEMİRİZ

Adres: Sağlık Bilimleri Üniv.Gülhaner Yerleşkesi Emrah Mah 0518 Etlik-Keçiören- Ankara
Telefon: 0 216 346 36 38 Faks: 2016 346 3640 / 0312 304 3007
Elektronnik Ag: http/

Bilgi İçin: İlhan ÇALIŞ
VHKİ
Telefon: : 3707

EK 3. ETİK KURUL KARARI

0536 049 70 75

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 17.02.2022
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

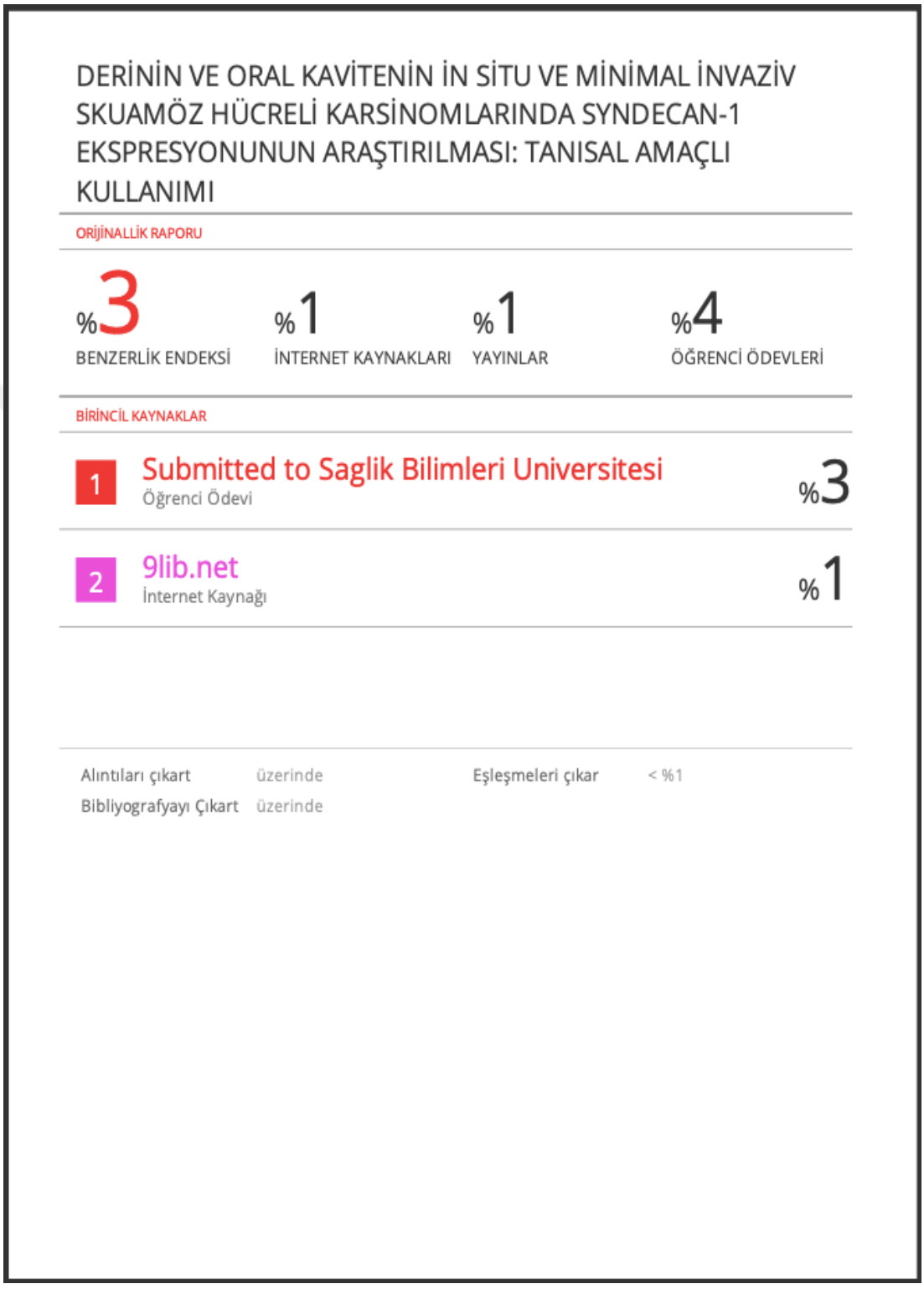
TOPLANTI TARİHİ : 17.02.2022
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2022/03
PROJE/ KARAR NO : 2022-76 (Değerlendirilme Tarihi: 17.02.2022)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görevli Prof.Dr. Murat DEMİRİZ'in sorumlu araştırmacı, Dr.Fuad ATABAY'ın yardımcı araştırmacı olduğu, 2022/76 kayıt numaralı, **"Derinin ve Oral Kavitenin İn Situ ve İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Syndecan-1 Ekspresyonunun Araştırılması: Tanısal Amaçlı Kullanımı"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK 4. TURNİTİN ORJİNALLİK RAPORU



DERİNİN VE ORAL KAVİTENİN İN SİTU VE MİNİMAL İNVAZİV SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA SYNDECAN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI: TANISAL AMAÇLI KULLANIMI

ORİJİNALLİK RAPORU

%3	%1	%1	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	%3
2	9lib.net İnternet Kaynağı	%1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< %1
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		