

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİ TÜMÖRLERİNDE EPİTELYAL MEZENKİMAL
GEÇİŞ İLE İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. FATMA BENLİ TANRIKULU

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2014

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİ TÜMÖRLERİNDE EPİTELYAL MEZENKİMAL
GEÇİŞ İLE İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. FATMA BENLİ TANRIKULU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN**

KIRIKKALE

2014

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Patoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/12/2014

Yrd. Doç. Dr. Mahi BALCI
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Patoloji AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Pınar ATASOY
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Patoloji AD
Üye

Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN
Ankara Numune EA Hastanesi
Patoloji AD
Üye

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, başta tez danışmanım olan hocam Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN'a, hocalarım Prof. Dr. Pınar ATASOY'a ve Yrd. Doç. Dr. Mahi BALCI'ya içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Sami TURAN'a, Dr. Mustafa Emre ERCİN'e, Dr. Dilara YILDIZ'a, Dr. Yeşim YILDIRIM'a, Dr. Gülten AYDIN'a,

Tez çalışmamda titiz ve hassas davranışlarıyla yardımlarını esirgemeyen Muharrem ATLI'ya, Uğur ESEN'e, Yasin DİLBAZ'a ve Kübra BOZKURT'a,

Çalışma vakalarımın toplanmasında katkısı olan Plastik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç. Dr.Elif Sarı ve Dr.Ünsal Demir'e

Aileme, gösterdikleri özveri ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Fatma BENLİ TANRIKULU

ÖZET

Tanrıkulu, F. Deri Tümörlerinde Epitelyal Mezenkimal Geçiş ile İlişkili Proteinlerin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014.

Epitelyal mezenkimal geçişin (EMT), tümör hücrelerinin malign davranışları için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, deri skuamöz hücreli karsinomu (SHK), in situ SHK (SHK-INSK), bazal hücreli karsinom (BHK) ve aktinik keratozdaki EMT ilişkili proteinler olan Smad1, AREB6, GIT1'i immünohistokimyasal yöntemle değerlendirmektir. 37 SHK, 34 BHK, 9 in situ SHK, 12 AK ve 7 normal deri doku örneğinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada Smad1, AREB6 ve GIT1 düzeyleri immünohistokimyasal yöntemlerle araştırıldı.

SHK, BHK, in situ SHK, AK doku örneklerindeki Smad1 protein ekspresyon düzeyleri, normal deri dokusundan anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). SHK'da Smad1 protein ekspresyon düzeyleri, AK'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$). SHK grubunun AREB6 protein ekspresyon düzeyleri, BHK ($p<0,001$), in situ SHK ($p=0,001$), AK ($p=0,002$) ve normal deriden ($p<0,001$) örneklerinden anlamlı düzeyde yüksekti.

SHK ($p<0,001$), BHK ($p<0,001$), in situ SHK ($p=0,008$) ve AK ($p=0,002$) örneklerinin GIT1 protein ekspresyon düzeyleri, normal deriden anlamlı olarak yüksek bulundu. SHK örneklerinin GIT1 protein ekspresyon düzeyleri, BHK ($p=0,007$), in situ SHK ($p=0,002$) ve AK ($p<0,001$) örneklerinin GIT1 protein ekspresyon düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. İyi ile orta diferansiye SHK; evreye göre kategorize edilen SHK; infiltratif ile noninfiltratif BHK örnekleri arasında AREB6 ve GIT1 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ancak SMAD1 iyi diferansiye SHK'da orta derecedeki karsinomlara göre daha düşük eksprese olmaktadır ($p=0,039$).

Sonuçlarımız, Smad1, AREB6 ve GIT1 EMT ilişkili proteinlerin beklendiği gibi invaziv aşamada daha yüksek düzeyde eksprese olduklarını göstermektedir. Bu proteinler non-melanotik deri tümörlerinde tedavi ve metastazın önlenmesinde yeni bir moleküler hedef olarak faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Skuamöz Hücreli Karsinom, Bazal Hücreli Karsinom, Smad1, AREB6, GIT1.

ABSTRACT

Tanrıkulu, F. Investigation of Proteins Related to Epithelial Mesenchymal Transition in Skin Tumours, University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Master of Thesis, Kırıkkale, 2014.

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is thought to be an essential feature of malign behaviours of tumor cells. The aim of the study was to evaluate the Smad1, AREB6, GIT1 which are EMT-related proteins in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), in situ SCC, basal cell carcinoma (BCC) and actinic keratosis (AK) by immunohistochemical staining.

In a prospective study that included 37 SCC, 34 BCC, 9 in situ SCC, 12 AK and 7 normal tissue samples, levels of Smad1, AREB6 and AREB6 were investigated by immunohistochemical metod.

Smad1 protein expression levels were significantly higher in SCC, BCC, in situ SCC and AK than in normal skin tissue ($p<0.001$). Smad1 protein expression levels were determined significantly higher in SCC than in AK ($p=0.002$). AREB6 protein expression levels were significantly higher in SCC than in BCC ($p<0.001$), in situ SCC ($p=0.001$), AK ($p=0.002$) and normal skin tissue samples ($p<0.001$).

GIT1 protein expression levels were determined significantly higher in SCC ($p<0.001$), BCC ($p<0.001$), in situ SCC ($p=0.008$) and AK ($p=0.002$) than in normal skin tissue. GIT1 protein expression levels were significantly higher in SCC than in BCC ($p=0.007$), in situ SCC ($p=0.002$) and AK ($p<0.001$) samples. There was no significant difference, in terms of AREB6 and GIT1, between well and moderate differentiated samples of SCC; between the samples categorized according to the stages of SCC; and between infiltrative and non infiltrative BCC but SMAD 1 was expressed lower in well differented SCC than in moderated carcinoma ($p=0.039$).

Our results have demonstrated that EMT-associated proteins Smad1, AREB6 and GIT1 are higher level in invazive stage as expected. These proteins as a novel molecular target, can be useful for treatment and prevention of metastasis in non-melanotic skin tumours.

Key words: Squamous Cell Carcinoma, Basal Cell Carcinoma, Smad1, AREB6, GIT1.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Deri Anatomisi ve Histolojisi	3
2.2. Deri Tümörleri	4
2.3. Bazal Hücreli Karsinoma	6
2.3.1. Tanım ve Tarihçe	6
2.3.2. Epidemiyoloji	7
2.3.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.3.4. Onkogenez	10
2.3.5. Klinik Bulgular	11
2.3.6. Tanı	13
2.3.7. Histopatoloji	13
2.3.8. Ayırıcı Tanı	14
2.3.9. Tedavi	14
2.3.10. Prognoz	17
2.4. Skuamöz Hücreli Karsinom	17
2.4.1. Tanım	17
2.4.2. Epidemiyoloji	17
2.4.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.4.4. Onkogenez	22
2.4.5. Klinik Bulgular	24

2.4.6. Tanı	26
2.4.7. Histopatoloji	26
2.4.8. Derecelendirme (Grade), Evreleme (Stage) ve Prognoz.....	28
2.4.9. Ayırıcı Tanı	29
2.5. Epitelyal Mezenkimal Geçiş (EMT).....	30
2.6. Deri Morfogenezinde EMT	30
2.6.1. Deri Tümörlerinde EMT	32
2.6.2. EMT'nin Düzenlenmesi.....	33
2.7. Çalışılan Proteinler.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Etik Kurul Onayı.....	36
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi.....	36
3.3. Histolojik Değerlendirilme	36
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama	37
3.5. İmmünohistopatolojik Değerlendirilme	37
3.6. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR	43
4.1. Ana Gruplarla İlgili Bulgular.....	43
4.2. SMAD1	45
4.3. AREB6 (ZEB1).....	45
4.4. GIT1	45
4.5. Alt Gruplarla İlgili Bulgular	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	75
EK 1:	75
EK 2:	78

KISALTMALAR

AK	Aktinik keratoz
BHK	Bazal hücreli karsinom
BHK-INF	Bazal hücreli karsinoma infiltratif olan
BHK-nonINF	Bazal hücreli karsinoma noninfiltratif
BMP	Kemik morfogenetik protein (bone morphogenetic protein)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EB	Epidermolizis büllöza
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EMT	Epitelyal mezenkimal geçiş
EV	Epidermodisplazi verrusiformis
FD	ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
Gli-1 ve Gli-2	Glioblastoma sinyal proteinleri
HPV	Human papilloma virus
ILK	Integrin-linked kinaz
INSK	Skuamöz hücreli karsinoma in situ
MAKP	Ras-mitogen-activated edici protein kinaz
MC1R	Melanocortin reseptör 1'i kodlayan gen
MET	Mezenkimal-epitelial geçiş
MMC	Mohs mikrografik cerrahisi
NMSC	Melanom dışı deri kanserleri
PDGF	Platelet büyüme faktörü
PDK	Fosfoinositid protein kinaz
PTCH1	Patched 1 geni
PUVA	Ultraviyole A+psoralen
RDEB	Resesif distrofik EB
RTKs	Reseptör tirozin kinaz
SARA	Smad anchor for receptor activation
SHH	Sonic hedgehog

SHK	Skvamoz hücreli karsinom
SHK-ID	Skvamöz hücreli karsinoma iyi diferansiye
SHK-OD	Skvamöz hücreli karsinoma orta diferansiye
SMA	α -düz kas antikoru (smooth muscle antibody)
SMO	Smoothened proteini
TAP63	Promotörler aminotrans aktive edici bölgesi olan
TBF- β	Transforme edici büyüme faktörü- β
UV	Ultraviyole
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B
UVC	Ultraviyole C
Wt1	Wilms' tumor-1
XP	Xeroderma pigmentozum
ZO-1	Zonula okludens 1
Δ Np63	Promotörler aminotrans aktive edici bölgesi olmayan

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre deri tümörlerinin histolojik sınıflaması.	5
Tablo 4.1.	Grupların cinsiyet dağılımları.	43
Tablo 4.2.	SHK olgularının aktinik keratoz, metastaz, perinöral invazyon, vasküler invazyon sıklıkları.	46
Tablo 4.3.	SHK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).	47
Tablo 4.4.	BHK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).	47
Tablo 4.5.	SHK-INSK/AK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).	48

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 3.1.** Normal deriye kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile epidermiste birkaç hücrede hafif derecede pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile pozitif boyanma izlenmemektedir. c) GIT1 ile epidermiste az sayıda hücrede hafif düzeyde sitoplazmik boyanma görülmektedir.38
- Şekil 3.2.** Aktinik keratoza ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile epidermisteki atipik hücrelerde ve dermisteki inflamatuvar hücrelerde pozitif nükleer boyanma izlenmektedir. b) AREB6 ile epidermiste az sayıda hücrede pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile az sayıda hücrede pozitif boyanma görülmektedir.39
- Şekil 3.3.** Skuamöz hücreli karsinoma in situ olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile atipik hücrelerde pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile atipik hücrelerin ve üst dermiste stromal hücrelerin birkaçında pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile az sayıda hücrede pozitif boyanma izlenmektedir.40
- Şekil 3.4.** Bazal hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile tümöre ait bazaloid hücrelerin bazılarında pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile tümör hücrelerinde orta derecede pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile tümör odağında ve tümör çevresi stromal hücrelerde pozitif boyanma izlenmektedir.41

- Şekil 3.5.** Skuamöz hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile atipik skuamöz hücrelerde güçlü boyanma izlenmektedir. b) AREB6 ile atipik skuamöz hücrelerde güçlü boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile skuamöz hücreli karsinom alanlarında pozitif boyanma görülmektedir.42
- Şekil 4.1.** SHK, BHK, SHK-INSK, AK ve kontrol gruplarının SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skorlarını gösteren kutu grafikleri.44

1. GİRİŞ

EMT; epitelyal hücrelerde membran ilişkili özgülleşmiş bağlantıların kaybıyla birlikte, hücre iskeletinin yeniden düzenlendiği, hücrelerin mezanşimal karakteristikler kazandığı ve hareketlerin arttığı bir süreçtir (1). Embriyogenezis sırasındaki EMT karmaşık morfonogenetik olaylarla ilişkili iken, epitelyal kanserlerin tümör ilerlemesinde EMT'nin önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (1,2). Polarize epitelyal fenotipin kaybı ve mezankimal özelliklerin kazanılması tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyon ve metastaz kapasitesi kazanmasına neden olur (2).

TGF- β ailesi üyelerinin sinyal süreçleri, tip I ve tip II serin/treonin kinaz reseptörleri yoluyla gerçekleşmektedir. Tip I ve tip II reseptörler arasındaki heteromerik kompleks, Smad1/5/8 fosforilasyonu yoluyla hücre içi sinyal iletim sürecini başlatmaktadır (3,4). EMT'de, kanser hücreleri, tümör mikro çevresindeki TGF- β veya TGF- α gibi çözümlü faktörlerle uyarılmasına yanıt olarak, E-box-bağlayıcı faktörler (E-box-binding factors, ZEB1 ve ZEB2 gibi) *SNAIL*, *SNAIL2* ve "basic helix-loop-helix (bHLH) factor Twist" gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri eksprese edilmektedir (5).

Smad1 ekspresyonu/protein düzeyi, baş boyun skuamöz hücreli karsinom (SHK) olgularında prognozla ilişkilendirilmektedir. Servikal lenf nodu metastazı olan baş ve boyun SHK tanısı konmuş bireylerin tümör dokularındaki Smad1 proteini ekspresyonu, servikal lenf nodu metastazı olmayanlardan daha yüksektir (6). Bazal hücreli karsinoma (BHK) tümör dokularında bazı Smad proteinlerinin ekspresyonunun azaldığını veya arttığını gösteren çalışmalar vardır (7,8).

EMT'de diğer önemli bir protein GIT1'dir. GIT1, paxillin ile ilişkili, lamellipodia oluşumunu ve hücrelerin yayılmasını (spreading) stimüle eden çok fonksiyonlu bir katlantı (scaffold) proteindir (9-12). GIT1/paxillin kompleksinin, fokal adhezyon oluşumunun ve epitelyal hücre göçünün düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (13,14). Oral SHK tümör dokusundaki GIT1 ekspresyonunun normal oral dokudan daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur ve GIT1, oral SHK için metastaz ve invazyonu predikte etmeye yardımcı prognostik

bir belirteç olabilir (15). BHK ve AK'de GIT1 ekspresyonu düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılamamıştır.

ZEB1 (AREB6), EMT'de rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (16). Bir çalışmada, özefagus SHK dokusunda ZEB1 ekspresyonunun bitişikteki kanseröz olmayan dokulardan daha yüksek olduğu; yüksek ZEB1 ekspresyon düzeyinin ileri tümör evresi, tümör derinliği ve yüksek histolojik derece ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir (17). Diğer bir çalışmada, metastatik deri SHK'sinde ZEB1'in yüksek düzeyde eksprese edildiği ve ZEB1 ekspresyon düzeyindeki değişikliklerin migratuar patern ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). "Hedgehog" sinyalinin inhibisyonu EMT sürecini indükler ve ZEB1 ekspresyonunda artış gözlenir (19). İlerlemiş BHK'de "hedgehog pathway" inhibe olmuştur (20) ve ZEB1 ekspresyonunun artması beklenir.

Bu çalışmanın amacı, melanom dışı deri tümörlerindeki Smad1, ZEB1 ve GIT1 proteinlerinin ekspresyon düzeylerini ve bu düzeylerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri Anatomisi ve Histolojisi

Erişkin derisi yaklaşık 1,6-2,0 m²'lik bir yüzeye sahiptir. Deri, epidermis ve altında bulunan dermis adı verilen iki tabakadan oluşur. Daha derinde bulunan “tela subcutanea”, deri ile kas, kemik, fasya gibi oluşumlar arasında bağlantı sağlayan tabakadır (21).

Epidermis ektoderm kökenlidir ve çok katlı yassı epitelden oluşan en yüzeyel tabakadır. Stratum corneum, stratum lucideum, stratum granulozum, stratum spinozum, stratum bazale olmak üzere beş katmandan oluşmaktadır. Stratum corneum; yassı, çekirdeksiz, bol keratin içeren hücrelerden oluşur ve ölü bir tabakadır. Stratum lucideum, korneumun altında yer alan görece daha ince bir tabaka olarak izlenir. “Stratum lucideum”un hücreleri glikojen ve eleidin maddesi içermektedir. Stratum granulozum hücrelerinde koyu boyanan keratohiyalin granülleri bulunmaktadır. Bu tabakanın altında polihedral biçimli hücrelerden oluşan stratum spinozum tabakası bulunur. Prizmatik hücrelerden oluşan ve bazal membran üzerinde yerleşen stratum bazale ise epidermisin en alt tabakasıdır. Stratum spinozum hücreleri dikensi çıkıntılar veya dezmozom adı verilen hücreler arası köprülerle birleşirler. Normal olarak stratum spinozumun derin katları ile “stratum bazale”de mitotik aktivite gözlenir (22).

Epidermisin derin katlarında bulunan melanositler, melanin adı verilen koyu renkli bir pigment üretirler (22). Dermis, mezoderm kaynaklıdır ve epidermisin hemen altında yer alır. Bu deri tabakası daha kalın ve damardan zengin bir yapıdır. Dermisin yüzeyel tabakasından epidermise doğru dermal papilla adı verilen uzantılar vardır (23). Dermisin papiller tabakası düzensiz ve gevşek bağ dokusundan, daha derinde yer alan retüküler dermis sıkı bağ dokudan oluşur. Yüzeyel fasya ve yağ dokusundan oluşan hipodermis veya derialtı dokusu dermisin hemen altında yer alır. Dermisin bağ dokusu, damarsal yapılar açısından zengindir ve sinirler içerir. İnce duysal reseptörler olan “Meissner cisimcikleri” dermal papillaların derin yüzeyine yakın yerleşim gösterirken “Pacinian cisimcikleri” daha derinde yer alır (22).

Deri epidermisinde dört hücre tipi vardır. En fazla bulunan hücre tipi keratinositlerdir. Bu hücreler bölünüp yukarı doğru hareket ederken keratinize olur

ve vücudun dış yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluştururlar. Epidermisin bazal tabakasında yerleşen melanositler melanin pigmentleri sentezler ve sentezledikleri melanini keratinositlere aktarırlar. Langerhans hücreleri, epidermal hücreler olup vücudun immün yanıtında rol alır. Bu hücreler yabancı antijenleri tanır ve antijen sunan hücreler olarak bilinir (22-24).

2.2. Deri Tümörleri

Deri tümörleri, özellikle beyaz toplumda, en sık görülen tümörlerdir. Her bireyin, yaşamı boyunca bu tümoral oluşumların bir ya da iki türü ile karşılaştığı belirlenmiştir. Bunların büyük bir çoğunluğu benign karakterdedir. Genç toplumda, çok az bir kısmı malign ya da premalign karakter gösterirken yaşla birlikte görülme sıklığı ve malign potansiyeli artmaktadır (25). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre deri tümörlerinin histolojik sınıflaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre deri tümörlerinin histolojik sınıflaması.

KERATİNOSİTİK TÜMÖRLER	
Bazal hücreli karsinomlar (BHK)	Aktinik keratozis
Yüzeysel BHK	Arseniğe bağlı keratozis
Nodüler (solid) BHK	PUVA keratozis
Mikronodüler BHK	Verrüköz lezyonlar
İnfiltratif BHK	Verruca vulgaris
Fibroepitelyal BHK	Verruca plantaris
Adneksal farklılaşma ile BHK	Verruca plana
Bazosquamöz karsinoma	Akantomalar
Keratolitik BHK	Epidermolitik akantoma
Squamöz hücreli karsinomlar (SHK)	Sığilsı diskeratoma
Akantolitik SHK	Akantolitik akantoma
İğsi hücreli SHK	Lentigo simplex
Verrüköz SHK	Seboreik keratozis
Psödovasküler SHK	Melanoakantoma
Adenosquamöz karsinom	“Clear cell” akantoma
Bowen hastalığı	Büyük hücreli akantoma
Bowenoid papülozis	Keratoakantoma
	Liken planus benzeri keratozis
MELANOSİTİK TÜMÖRLER	
Malign melanom	Benign melanositik tümörler
Yüzeysel yayımlı malign melanom	Konjenital melanositik nevüs
Nodüler melanom	<i>Yüzeysel tip</i>
Lentigo maligna	<i>Konjenital melanositik nevüste proliferatif nodüller</i>
Akral-lentijinöz melanom	Dermal melanositik lezyonlar
Mavi nevüs kökenli melanom	<i>Mongol lekeleri</i>
Dev konjenital nevüsten büyüyen melanom	<i>Ito ve Ota nevüsleri</i>
Çocukluk çağı melanomu	
Nevoid melanom	
Persistan melanom	

Malign deri tümörleri; melanom ve melanom dışı deri kanserleri (nonmelanoma skin cancer=NMSC) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu kanserler, çok sık karşılaşılan kanser türleridir (Tablo 2.1) ve tüm malign tümörlerin üçte birini oluşturmaktadırlar (26).

Klinik olarak melanomlar renk değişkenliği gösteren, yüzeyi ve sınırları düzensiz lezyonlardır. Amerika Kanser Cemiyeti tarafından tanımlanan ABCDE kriterlerine göre, asimetrik, düzensiz sınırlı, renk değişkenliği gösteren, çapı 6 mm'den büyük ve zaman içinde değişikliğe uğrayan lezyonlardır (26).

Klinik olarak şüpheli lezyonların biyopsisi tanıda tek geçerli yoldur. Küçük lezyonlarda eksizyonel biyopsi ve büyük lezyonlarda insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Biyopsi yapılırken, lenfatik akışı değiştirmeyecek şekilde ve lenfatik akım yönünde insizyonlar kullanılmalıdır. Primer deri melanomunun dört alt tipi vardır: yüzeysel yayılan melanom, nodüler melanom, akral lentiginöz melanom ve lentigo maligna melanom. Nodüler tip hariç diğerlerinde biyolojik olarak benign fakat davranış olarak malign olan bir in situ fazdan sonra melanom gelişir. Bu intraepitelial radial büyüme fazındaki in situ melanom metastaz yapmaz ve eksizyonel biyopsi ile tam kür sağlanmış olur (27).

NMSCler, insanlardaki malignansilerin en sık formudur ve tüm kutanöz neoplazmların %95'ini oluşturmaktadır (28). NMSC'nin dünya üzerindeki insidansı giderek artmaktadır (25,29-32). En sık görülen iki NMSC'den sonraki bölümlerde söz edilmiştir.

2.3. Bazal Hücreli Karsinoma

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Bazal hücreli karsinom (BHK), epidermisin non keratinize bazal hücrelerinden veya kıl folikülünün dış kök kılıfından herhangi bir öncül lezyon olmaksızın geliştiği düşünülen, yavaş büyüyen, tedavi edilmediğinde lokal invazyon ve doku hasarı oluşturan, nadiren metastaz yapan malign kutanöz neoplazidir (33). Tümör, morfolojik olarak kıl folikül yapılarına benzemektedir. Tümör orijininin, kıl folikülünün dış kök kılıfını içeren epidermis pluripotent tabakaları ya da embriyodaki folikülo-sebaseöz-apokrin germ hücrelerinin analogu olan germinatif hücreler olduğu

düşünülmektedir (34). Bu bağlamda, BHK, foliküler germinatif hücrelerin malign tümörü olarak kabul edilebilir.

İlk olarak 1824 yılında Jacob tarafından tanımlanmıştır. Lebert, 1850 yılında uzun süredir tedavi edilmeyen BHK'yı tanımlamak için, rodent ülseri terimini ilk kez kullanmıştır (35). Birkaç yıl sonra Sir Jonathan Hutchinson birçok farklı klinik ve histolojik formları olan bir tümör olarak tanımladığı 42 olguluk BHK serisi yayınlamıştır. Krompecker 1903 yılında ilk kez BHK'nın epidermisin bazal tabakasındaki hücrelerden kaynaklandığını öne sürmüştür (35,36).

Tümör sıklıkla kronik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Sıklıkla baş-boyun yerleşiminde izlenir. Stromaya bağımlı bir tümördür ve lokal olarak invazivdir (37). Mortalite hızı çok düşük olmasına rağmen zaman zaman ciddi doku yıkımına neden olabilecek şekilde agresif büyüme gösterebilir. Metastaz sıklığı çok düşüktür (<%0,1) (38). Lenf nodları, akciğer, kemik ve karaciğer metastazları görülebilir (39).

2.3.2. Epidemiyoloji

BHK, insanlarda en sık görülen kanser türüdür. Tüm dünyada insidansı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Beyaz ırkta daha sık görülür. İnsidansının son üç dekatta dünya çapında %70-80 oranında arttığı düşünülmektedir (40,41). Beyazlarda BHK gelişimi için yaşam boyu risk ortalama %30 olarak saptanmıştır (42). Yıllık BHK insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Ekvator bölgesine yakın yaşayan beyaz ırktan bireyler en yüksek BHK gelişim riskine sahiptirler (43). BHK için en yüksek insidans yılda %1-2 ile Avusturalya'da izlenir. Daha sonra en sık Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde görülür. Ozon tabakasının incelmesine bağlı olarak karsinogenik ultraviyole B (UVB) ve ultraviyole C (UVC) ışınlarının geçişinin engellenememesi tüm dünyada prevalansın giderek artmasına yol açmaktadır. BHK en sık erişkinlerde, özellikle yaşlı popülasyonda izlenir. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür. Hastalık, 40 yaş altındaki kadınlarda daha sık görülmüştür. Bu durumun genç kadınlarda artmış güneş maruziyeti ve tekrarlayan güneş yanıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tümör sıklığının koyu tenli kişilerde daha düşük olmasından

dolayı, BHK gelişiminde ultraviyole (UV) radyasyon özellikle suçlanmıştır. Açık tenli kişilerde risk 19 kat daha yüksektir (44).

2.3.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

BHK'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak pek çok çevresel ve genetik faktörün yatkınlaştırıcı rol oynadığı bilinmektedir. Etyolojide öne çıkan en önemli faktör UV maruziyetidir.

1. Ultraviyole ışınlarına maruziyet: Etyopatogeneizde suçlanan en önemli faktördür (35,38,45,46). UVB (290-320 nm) ışınları UVA ışınlarına (320-400 nm) göre daha mutajeniktir ve BHK karsinogenesinde daha önemlidir (35,45,46). Kronik olarak aralıklı güneş maruziyeti, özellikle çocukluk ve adölesan dönemde yoğun güneş hasarı öyküsü, kümülatif doz ve maruz kalınan UV paterni ve yoğunluğu BHK gelişiminde kritik rol oynar. BHK'lerin yaklaşık %20'si güneş maruziyeti olmayan bölgelerde gelişir. BHK'ye yatkınlık UV ışınına maruz kalma süresi, yoğunluğu ve polimorfik genler arasındaki karmaşık ilişkilerle belirlenmektedir (35,38,45,46).

2. Deri tipi: BHK açısından en yüksek risk grubunu kızıl-sarı renk saçlı, açık tenli, açık renk gözlü kişiler oluşturmaktadır. En yüksek risk altındaki bireyler Fitzpatrick sınıflamasına göre Tip 1 ve 2'ye uyan ve güneş yanığı öyküsü bulunan hastalardır (47).

3. Yaş ve cinsiyet: BHK sıklıkla orta-ileri yaşta görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmekle birlikte 40 yaş altında kadınlarda daha sık gözlemlendiği saptanmıştır (48).

4. Kimyasal karsinojenler: Kontamine içme suları, deniz ürünleri veya medikasyonlar yoluyla kronik olarak arsenik maruziyeti bulunan kişilerde 30-40 yıl içinde süperfisiyal multisentrik BHK geliştiği bildirilmiştir (47).

5. İyonize radyasyon maruziyeti: İyonize radyasyon maruziyeti melanom dışı deri kanserleri gelişiminde rol oynamaktadır. İyonize radyasyona maruz kalan kişilerde, BHK gelişmesi yaklaşık 20 yıllık latent bir dönem sonrasında oluşur. BHK lezyonları yalnızca radyasyona maruz kalan bölgelerle sınırlıdır (49).

6. İmmünosupresyon: Solid organ transplantasyonları, AIDS, kronik olarak immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımları BHK oluşum riskini artırır. Bu gibi durumlarda BHK daha agresif seyretme eğilimindedir (49).

7. Genetik yatkınlık

a) Bazal hücreli nevüs sendromu: Gorlin sendromu ya da Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant geçişli nadir bir hastalıktır. Sendromun nedeni, kromozom 9q22.3'deki tümör süpresör gen olan "Patched 1" geninin (PTCH1) mutasyonudur (50).

Sendromun karakteristik bulguları;

- Makrosefali, frontal basıklık, hipertelorizm
- Kaburga anormalileri
- Palmar ve plantar çukurcuklar
- Kemik kistleri (özellikle mandibulada)
- Falx cerebri kalsifikasyonu
- Medullablastom
- Multipl BHK gelişimidir (50).

Bazal hücreli nevüs sendromuna bağlı gelişen BHK'lerin histopatolojisi, sporadik olarak gelişen BHK'lerden farklı değildir. Sendroma bağlı olarak gelişen BHK'ler daha genç yaşta, tipik yerleşim bölgelerinden farklı olarak gövde yerleşimli ve çok sayıda olurlar (51).

b) Epidermolizis bülloza: Epidermolizis bülloza (EB), minör travma ile ya da travma olmaksızın ortaya çıkan bül formasyonları ile karakterize, bir grup hastalığın ortak adıdır. EB'nin "Dowling-Meara simplex" formu, artmış BHK riski ile birliktelik gösterir. Bir çalışmada kümülatif risk, 40 yaşında %8, 55 yaşında %44 olarak saptanmıştır (52).

c) Xeroderma pigmentozum: Xeroderma pigmentozum (XP), nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Etkilenen bireylerde oküler anormaliler, UV maruziyeti olan bölgelerde erken deri yaşlanması, deride pigmentasyon değişiklikleri ve BHK, SHK ve malign melanom gelişimi hastalığın karakteristik özellikleridir. Deri maligniteleri hastalarda 20 yaşından önce görülür. Hastalığın nedeni, UV'nin neden olduğu DNA hasarının onarım mekanizmaları tarafından tamir edilme kusurudur (53).

d) Bazex's sendromu: Multipl BHK, foliküler atrofoderma, hipotrikozis, hipohidrozisle karakterize, X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir hastalıktır (54).

e) **Rombo sendromu:** Otozomal dominant kalıtım gösterir. Vermikulat atrofoderma, milia, hipertrikoz, akral siyanoz, alopesi, trikoepitelyomlar ve çok sayıda BHK ile karakterizedir (55).

f) **BKH ile ilişkili diğer nadir görülen genetik hastalıklar (55):**

- Rasmussen sendromu
- Albinizm
- Lineer unilateral bazal hücreli nevüs sendromu

2.3.4. Onkogenez

BHK'ye yatkınlık, UV ışınına maruz kalma süresi, yoğunluğu ve polimorfik genler arasındaki karmaşık ilişkilerle belirlenmektedir. UVB ışınına maruz kalma, DNA'daki komşu pirimidinler arasında kovalent bağlar oluşmasına neden olur. Böylece, UVB direkt olarak karakteristik C→T ve CC→TT transizyon mutasyonları üreterek DNA ve RNA hasarı oluşturur. C→T, CC→TT dipirimidin baz değişikliklerine, fotoyaşlanmaya bağlı hasarlanmış deride sık rastlanması nedeniyle buna "UV imzası" denir. DNA onarım mekanizmaları UV hasarı en çok olan geni onarıırken, tüm çapraz bağları ortadan kaldıramaz. Bu nedenle, kümülatif DNA hasarları yeni mutasyonların oluşumuna ve sonuç olarak bazal hücreli kanser gelişimine yol açar. UV kaynaklı mutasyonların BHK gelişimindeki rolü "sonic hedgehog" (SHH) yolağı ile açıklanabilir. SHH'de meydana gelen değişiklikler, BHK gelişiminde en önemli etken olarak kabul edilmektedir. Embriyonik gelişimin temel düzenleyicisi olan "hedgehog" sinyal yolağı, hücre çoğalması ve farklılaşması, kıl follikülü ve sebace bez gelişiminin düzenlenmesinde rol oynar (33,56). Bir tümör baskılayıcı gen olan PTCH, kromozom 9q22.3 bölgesinde lokalizedir ve SHH ileti yolağının regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır. PTCH geninin ürünü olan PTCH proteini hücre membranının silyumlarında yerleşir ve SHH proteini için bir transmembran reseptör olarak görev alır (38). Hedgehog sinyali yokluğunda PTCH proteini "Smoothened" (SMO) olarak adlandırılan reseptör benzeri ikinci bir proteine bağlanarak bu proteini inhibe eder (38,57). SHH sinyal proteinin PTCH proteinine bağlanması ile SMO proteininin inhibisyonu ortadan kalkar ve SMO proteini serbest kalır (57). PTCH gen mutasyonlarında, SHH proteininin bağlanmasına gerek olmadan SMO protein ekspresyonu artar. SMO proteini, PTCH proteinine

bağlanmadığında glioblastoma sinyal proteinlerinin (Gli-1 ve Gli-2) ekspresyonunu artırır. Gli-1 proteini, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ekspresyonunu arttırarak fibroblast proliferasyonuna neden olur. Gli-2 ise apoptoz inhibitörü bir protein olan Bcl-2 proteininin ekspresyonunu artırır. Böylece kontrolsüz hücre çoğalması başlar ve kanser gelişir. Sporadik olarak gelişen BHK'lerin %85'inde inaktive edici PTCH mutasyonları, %10'unda aktive edici SMO mutasyonları saptanmıştır (58).

UV ilişkili deri kanseri patogeneğinde yeri olan bir diğer faktör, p53 tümör supresor geninin inaktivasyonu ya da mutasyonudur. p53 proteini hücre büyümesinin durdurulması, kontrolsüz hücre çoğalmasına karşı genomun korunması, programlanmış hücre ölümü, hücre farklılaşması ve DNA tamir mekanizmasının başlatılmasında rol alır. Yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom (SHK) vakalarında %0-72, BHK vakalarında ise %0-92 oranında p53 gen mutasyonu görülebileceği bildirilmiş, ilter ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %62,5 ve %47,3 olarak saptanmıştır (59).

2.3.5. Klinik Bulgular

Bazal hücreli karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir. BHK, hemen her zaman kıl follikülü bulunan deride gelişir. Lezyonların %90'ından fazlası baş-boyun bölgesinde yerleşir. Tipik BHK lezyonu; keskin sınırlı, şeffaf, inci tanesi benzeri kabarık kenarları olan, lezyon üzerinde ya da lezyon çevresindeki deride telenjektazilerin bulunduğu, genellikle merkezinde ülser bulunan papülonodüler bir lezyondur. Bazen belirgin telenjektaziler gösteren eritematöz plak, skar benzeri lezyon ya da pigmente kistik bir nodül gibi değişik klinik prezentasyonlar gösterebilir (28).

BHK yavaş büyüme özelliği gösterir. Tümör çapı genellikle 1-2 cm'ye ulaşır. Sıklıkla lokal olarak büyür, vücudun başka bölgelerine yayılım göstermez. Ancak tümör bulunduğu bölgede büyümeye devam ederek, yerleşim yerine göre çevre doku ve yapıları invaze edebilir. Özellikle histolojik olarak agresif özellik gösteren alt tipler kemik, sinir, beyin dokusu gibi yapılara invazyon gösterebilir (60). Metastaz çok nadir olup, hastaların %0,003-0,05'inde izlenir. En sık metastaz lenfatik yayılım yolu ile bölgesel lenf nodlarına olur.

BHK'lerin histolojik görünüm ve klinik seyirleri farklı olan subtipler tanımlanmıştır.

1. Nodüler-ülseratif bazal hücreli karsinom: En sık görülen klinik tiptir ve tüm olguların %75-80'ini oluşturur (33,36). Genellikle baş-boyun lokalizasyonunda olmak üzere, güneşe maruz kalan bölgelerde, sıklıkla yüzeyinde küçük telenjektazilerin olduğu şeffaf ya da mumsu görünümde bir papül ya da nodül şeklinde başlar. Nodülün boyutu genellikle yavaşça artar ve sıklıkla merkezinden ülserasyona uğrar. Merkezde ülseri bulunan, kenarları kalkık ve endürasyon gösteren bu lezyon "rodent ülser" olarak adlandırılır. Nodüler BHK dermal nevüs ve amelanotik melanomdan ayrılmalıdır (33,36).

2. Yüzeysel bazal hücreli karsinom: Olguların %15'ini oluşturur. Lezyonlar %40 oranında baş ve boyun bölgesinde yer almasına rağmen gövde ve ekstremiteler yerleşimli BHK'lerin çoğu yüzeysel BHK'dir. Eritemli ve skuamlı olan bu ekzema benzeri lezyonlar periferde doğru yayılım göstererek büyürler. Ayırıcı tanıda Bowen hastalığı, ekzema türleri ve psöriazis düşünülmelidir (36).

3. Morfea benzeri bazal hücreli karsinom: Genellikle düzensiz sınırlı, deri seviyesinde veya deprese, düz ve parlak yüzeyle, soliter, sert, sarımsı bir plak şeklinde klinik verir. Tüm BHK'lerin %6'sını oluşturur (60). Yüzde doksan beşi oranında baş-boyun bölgesinde yer alır. Agresif büyüme özelliğine sahiptir. Klinik olarak görüldüğünden daha geniş bir alana yayılım gösterir. Derin dermal invazyon yapar (61).

4. Pigmente bazal hücreli karsinom: BHK'lerin %2,5'ini oluşturan bu varyant, nodüler-ülseratif varyantın artmış melanizasyon gösteren alt tipidir. Lezyon hiperpigmente şeffaf bir papül şeklindedir. Noduler melanomla ayırıcı tanı yapılmalıdır (61).

5. Pinkus'un fibroepitelyoması: Genellikle sırtta yerleşen, bir veya birkaç adet, orta derecede sert, saplı olabilen, üzeri düz, açık kırmızı renkte nodüllerden oluşur. Klinik olarak fibroma benzer. Amelanotik melanomdan ayırıcı tanı yapılmalıdır (61).

2.3.6. Tanı

BHK'de kesin tanı histopatolojik olarak konur. Tanı için "punch" biyopsi ya da total eksizyonel biyopsi daha çok önerilir. "Shave" biyopsi yüzeysel kalabildiği için tercih edilen bir yöntem değildir (62).

2.3.7. Histopatoloji

Histopatolojik özellikler subtipler arasında bir miktar değişiklik gösterse de BHK'lerin çoğu ortak histolojik özellikler taşımaktadır. Histolojide dar sitoplazmalı, bazal hücre tipinden oluşan, hücre nükleuslarının periferik palizadlanmalar yaptığı, tümör adalarının merkezindeki hücrelerin gelişigüzel dağılım sergilediği ve özelleşmiş stroma ile epitelyum arasında ayrışma artefaktı gözlenen lobüllerden, kolon, band veya kordonlardan oluşan görünüm izlenir. Değişik oranlarda sitolojik atipi ve mitotik aktivite hemen tüm olgularda izlenir.

Nodüler-ülseratif BHK, stroma retraksiyonu ve büyük bazofilik hücrelerin oluşturduğu tümör adacıkları ile karakterizedir. Tümör hücreleri uniform boyutlu, genellikle büyük, oval nükleuslu ve küçük nükleolusludur. Tümör kümelerinin periferindeki hücre nükleusları palizadlanma yapar. Tümör adalarını çevreleyen stroma değişik miktarlarda asit mukopolisakkarit içerir. Tümör adaları ile stroma arasında sıklıkla retraksiyon alanları bulunur ve bu durum peritümöral lakünaların oluşmasına neden olur. Bu lakünalar BHK'ler için oldukça tipik olduğundan, varlığı BHK'yi skuamöz hücreli karsinom gibi tümörlerden ayırmada yardımcıdır. Tümörü çevreleyen dermiste hemen her zaman aktinik elastoz bulunur (60,63). "Mikronodüler BHK" terimi, 15 µm'den küçük çok sayıda mikroskopik nodül içeren tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır (61,62).

Yüzeysel BHK, atrofik epidermise bağlanmış düzensiz tümör hücre proliferasyonları ve epidermis bazal tabakasından dermise doğru uzanan malign hücre tomurcukları ile karakterizedir. Dermise penetrasyon çok az ya da yoktur (61,62).

Pigmente BHK, nodüler-ülseratif BHK'ye benzer histolojik özelliklere ek olarak melanin pigmenti içermektedir. Tümör hücreleri çok az miktarda melanin içermesine rağmen tümör çevresindeki stroma sayısız melanofaj tarafından doldurulmuştur (61,62).

Morfea benzeri ya da infiltratif BHK, yoğun kollajenize fibröz stroma içine gömülmüş tümör hücrelerinden oluşur. İnflamasyon karakteristik olarak seyrek görülür ya da izlenmez. Palizadlanma yoktur. Tümör ile epidermis arasındaki bağlantı genellikle fokaldır. Derin dermal invazyon ile karakterizedir (63).

Pinkus'un fibroepitelyoması, fibröz stroma içerisinde birbiri içine geçmiş, dallanan, ince, uzun diziler halinde tümör hücreleri ile karakterizedir (28). Pinkus'un fibroepitelyoması histolojik olarak retiküler seboreik keratoz ve yüzeysel BHK'ye benzer özellikler gösterir (61,62).

2.3.8. Ayırıcı Tanı

En sık görülen varyant olan nodüler-ülseratif tipin ayırıcı tanısında, dermal nevüs, deri eki tümörleri, SHK, dermatofibrom, nörom, keratoakantom gibi benzer klinik veren lezyonlar bulunmaktadır. Pigmente BHK ayırıcı tanısında nodüler malign melanom, birleşik nevüs, mavi nevüs, deri eki tümörleri bulunur. Yüzeysel BHK'nin ayırıcı tanısında Bowen hastalığı, yüzeysel yayılan malign melanom, Paget hastalığı ve SHK düşünülmelidir. Morfea benzeri BHK, keloid, dermatofibrosarkom protuberans, morfea ve trikoepitelyoma ile ayırıcı tanıya gider. Pinkus'un fibroepitelyomasının ayırıcı tanısında fibrom, dermal nevüs ve akrokordon hatırlanmalıdır (61,62,64,65).

2.3.9. Tedavi

BHK'de tedavi planlanırken, tümörün anatomik lokalizasyonu, sayısı, boyutu, primer ya da rekürren tümör oluşu ve hastaya ait özellikler göz önünde bulundurularak planlanır.

Rekürrens için yüksek risk oluşturan tümörler:

1. Yüksek riskli alanlar olarak bilinen yüzün santral bölgesi, periorbital bölge ve periaurikuler alanlarda >6 mm boyutlu tümör varlığı
2. Baş ve boyun bölgesindeki diğer alanlarda >10 mm boyutlu tümör varlığı
3. Gövde ve ekstremitelerde >20 mm boyutlu tümör varlığı
4. Tümör sınırlarının belirgin olmaması
5. Tümörün hızlı büyüme özelliğinde olması

6. Rekürren BHK
7. Eksizyonu yetersiz olan tümörler
8. Tümörün histolojik olarak morfeaform, bazoskuamöz veya mikronodüler tipte olması

BKH'de tedavi yöntemleri şu şekilde sınıflandırılabilir.

A) Cerrahi yöntemler:

- Mohs mikroskopik cerrahisi
- Standart eksizyon
- Elektrodeseksiyon ve küretaj
- Kriyoterapi
- Lazer cerrahi

B) Cerrahi olmayan yöntemler:

- Topikal tedaviler (İmikimod, 5-Florourasil)
- Radyoterapi
- Fotodinamik tedavi

En sık kullanılan ve tedavide “altın standart” olan yöntem cerrahi eksizyondur (63,66). Cerrahi eksizyonun diğer tedavi yöntemlerine göre basit, ekonomik oluşu ve histopatoloji için materyal sağlaması nedeniyle üstünlüğü bulunmaktadır (67). Mohs mikroskopik cerrahisi (MMC) rekürrens için yüksek risk oluşturan tümörlerde klasik eksizyona göre daha sık tercih edilen bir yöntemdir. MMC tüm tümör tipleri için en yüksek kür oranına sahip tedavi yöntemidir. Mosterd ve arkadaşları MMC ile tedavi edilen BHK hastaları için 5 yıllık takipte rekürrens oranının primer tümörde %2,5 olduğunu bildirmişlerdir (68). Paoli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise agresif ve/veya rekürren BHK'si olup MMC ile tedavi edilen 587 hastanın 5 yıllık takibinde nüks oranı primer tümörde %2,1, rekürren tümörde %5,2 olarak bulunmuştur (69).

Cerrahi yöntemlerin bir diğeri olan klasik cerrahide, tümör çevresindeki sağlam dokudan da bir miktar eksize edilmelidir. Primer BHK'de tümör 3-6 mm çevre doku ile birlikte alınmalıdır. Rekürren BHK'de bu sınır 5-10 mm olmalıdır. Agresif tümör alt tiplerinde cerrahi sınır daha geniş bırakılmalıdır (67).

Elektrodesikasyon/küretaj yöntemi tedavide kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu yöntem daha çok çapı 2-5 cm'lik küçük, iyi sınırlı, düşük riskli tümörlerde tercih edilir. Histolojik değerlendirme şansı olmadığı için rekürrens riski yüksektir (70).

Diğer bir tedavi yöntemi olan kriyoterapi, küçük boyutlu, temiz ve düzgün sınırlı olgularda kullanılmaktadır (71).

BHK'de lazer tedavisi yeni bir tedavi yöntemi olup, yapılmış olan bir çalışmada Nd - YAG ile tedavi edilmiş 37 BHK hastasında %97 başarı sağlandığı ve 5 yıllık takipte rekürrens oranının %3 olduğu bildirilmiştir (72). CO₂ lazer ile yapılmış olan bir çalışmada ise 370 BHK hastasının tamamında düzelme olmuş, rekürrens saptanmamıştır (73).

BHK tedavisinde topikal bir tedavi yöntemi olan imikimod krem, yüzeysel BHK'ler için 2004 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) onayı almıştır. Sadece biyopsi ile kanıtlanmış 2 cm'den küçük boyun, gövde ve ekstremitelerde yerleşimli BHK'lerin tedavisinde onaylanmıştır (74). İmikimod hücre aracılı immün sistemi stimüle ederek güçlü bir şekilde antiviral, antitümör ve immün düzenleyici etki yapar. İmikimod konak hücrede yardımcı T hücrelerinden interferon ve diğer sitokinlerin üretimini indükleyerek immün düzenleyici rol oynayan toll benzeri reseptör 7 ve 8 agonistidir. Bu yolla aktive olan sitotoksik T hücreleri virüsle enfekte konak hücrelerini ve tümör hücrelerini desrükte eder (75,76). Yapılmış olan bir çalışmada haftada 5 gün imikimod kullanımının 6 hafta sonunda tedavide %83,2 oranında başarı sağladığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise %100'e varan kür oranı saptanmıştır (75).

Tedavide kullanılan diğer bir topikal yöntem olan 5-florourasil krem, FDA tarafından yüzeysel BHK tedavisinde onay almış bir antineoplastik ve antimetabolit ilaçtır. Hızlı bölünen hücrelerde timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini bozar, hücre proliferasyonunu önler ve tümör nekrozuna neden olur. Yüzeysel BHK tedavisinde %92'ye varan başarı saptanmıştır. Uygulama kolaylığı ve geniş alanlar uygulanabilmesi nedeniyle özellikle çok sayıda yüzeysel BHK'si olan hastalarda tercih edilmektedir (75).

2.3.10. Prognoz

Yavaş büyüyen ve genel olarak metastaz beklenmeyen BHK'de prognoz çok iyidir. Ancak mortalitesi çok düşük olan bu tümör yerleşim yeri, tümör çapı ve derinliğine bağlı olarak ciddi morbiditeye neden olabilir. Lokal invaziv bir tümör olduğundan, kemik, kartilaj ve deri destrüksiyonu yaratarak bulunduğu yerde şekil bozukluğu yapabilir. BHK'de metastaz riski %0,0028-0,55 arasında değişir. Metastatik tümöre erkeklerde daha sık rastlanır. Hastalarda metastaz görülmesi kötü prognostik bir bulgudur (77).

Primer tümörün 10 cm.den büyük olduğu, baş-boyun bölgesinde lokalize, multipl, rekürren, uzun süre veya uygun şekilde tedavi edilmeyen, perinöral yayılım ve damar invazyonu bulunan, derine penetrasyon gösteren tümörü olan hastalar metastaz açısından yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. En sık metastaz bölgesel lenf nodlarına (%40-80) olur (78). BHK öyküsü bulunan bir hastada ilerleyen yıllarda yeniden BHK gelişim riski artmıştır (79).

2.4. Skuamöz Hücreli Karsinom

2.4.1. Tanım

Skuamöz hücreli karsinom (SHK), suprabazal keratinositlerden köken alan, uzak metastaz potansiyeline sahip, lokal invaziv malign bir tümördür (80-82).

2.4.2. Epidemiyoloji

SHK, beyaz ırkta en sık görülen ikinci deri kanseridir. Melanom dışı deri kanserlerinin %20'sini oluşturur. İnsidansı %3-10 arasındadır. İnsidans son birkaç dekatta, tüm yaş gruplarında artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 250000 invaziv SHK olgusu tanımlanmaktadır (36). Risk, 40 yaş üstünde dramatik olarak artar. Tanı alan hastaların %44-50'sinde farklı bir deri kanseri oluşum riski artmıştır. Hastalarda ekstra-kutanöz malignensi riski de artmıştır. Erkeklerde 2 kat daha siktir. Bu artışın yaşam boyu UV ışınlarına maruz kalma riskinin erkeklerde daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülür. Eumelaninin koruyucu etkisinden dolayı cilt rengi ile insidans arasında ters orantı

vardır. Beyaz tenli, mavi gözlü, kıvıll saçlı kişiler ve İskoç kökenlilerde daha sık izlenir (83).

2.4.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kazanılmış ve genetik faktörler SHK için predispozisyon yaratabilir. Hastaların çoğunda birden fazla predispozan faktör bir arada görülür. Yaşam boyu maruz kalınan kümülatif UVB ışını miktarı etyopatogeneizde en önemli faktördür. Aralıklı UV maruziyeti ise daha çok BHK ve malign melanom riskini artırır (84,85).

1. Prekürsör lezyonlar

Kutanöz SHK hemen daima öncül bir lezyonu takiben gelişir. Bu prekürsör lezyonlar aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gibi durumlardır (86).

2. Ultraviyole (UV)

UV radyasyon DNA tarafından emilerek DNA'da hasara, mutasyonlara ve genlerde değişkenliğe yol açar. UV kaynaklı DNA hasarı gelişen hücreler "güneş yanığı hücreleri" olarak adlandırılmaktadır. Bu hasar onarım mekanizmaları tarafından onarılamazsa malign dönüşüme neden olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar özellikle UVB ışınlarına bağlı gelişen kümülatif güneş maruziyetinin SHK gelişiminde ana etken olduğunu göstermektedir. Özellikle p53 tümör baskılayıcı geninde UVB ışınlarına bağlı oluşan nokta mutasyonlar etyolojide önemli rol oynar (84,85,87,88). SHK hastalarının %45-60'ında p53 mutasyonu saptanmıştır (89). Son 5-10 yıl içinde maruz kalınan güneş hasarının derecesi (90), mesleki güneş maruziyeti (91), açık deri rengi, açık göz rengi, kıvıll saç, Kuzey Avrupalı olmak gibi fenotipik özellikler UVB ile ilişkili SHK gelişiminde önemli diğer faktörlerdir (90, 91).

SHK etyolojisinde UVB primer faktör olsa da, kanser gelişiminde UVA'nın da rolü bulunmaktadır.

- Dermatolojik tedavide sıkça kullanılan Psöralen+UVA (PUVA) tedavisi artmış SHK riski ile ilişkili bulunmuştur (92-94). PUVA tedavisi alan 1380 psöriazis hastası ile 30 yıl boyunca yapılan prospektif bir kohort

çalışmasında 450'den fazla PUVA tedavisi almış hastada SHK riskinde 35 kat artış saptanmıştır (94).

- Özellikle UVA ışını yayan solaryumlar güneş hasarı benzeri deri değişikliklerine neden olurlar. Gözlemsel çalışmalarda solaryuma girenlerde hem SHK, hem de BHK riskinin arttığı bildirilmiştir (95,96). 2012'de yapılan gözlemsel bir çalışmanın metaanalizinde solaryum kullanan hastalarda, daha önce hiç kullanmamış olanlara oranla SHK riskinde %67 artış olduğu saptanmıştır (97).

3. Kimyasallar

Pek çok çevresel ve mesleki kimyasal ile kanser gelişimi arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Bu kimyasalların prototipi arseniktir (98,99).

4. İyonize radyasyon (IR)

IR'ye maruz kalmak melanom dışı deri kanseri riskini 3 kat artırır. Risk radyasyon dozu ile orantılıdır. Epiderminin bazal tabakası daha yüzeysel tabakalara göre IR'den daha fazla etkilenir. Bu yüzden IR'ye bağlı BHK gelişimi göreceli olarak daha sık görülür (100).

5. HPV enfeksiyonları

HPV enfeksiyonu -özellikle 16 ve 18 gibi onkojenik tipler- SHK gelişimine eşlik edebilir. Özellikle HIV (+) kişilerde, anogenital ve periungal bölgede oluşan SHK'lerde ve SHK'nin verrüköz karsinoma alt tiplerinde HPV ilişkisi saptanmıştır (101-105). HPV aynı zamanda organ transplant hastalarında da SHK gelişiminde rol oynar. Yapılmış çalışmalarda kutanöz SHK olgularında HPV antikörleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (101,105).

6. İmmünbaskılama

Solid organ transplantasyonları, HIV enfeksiyonları, uzun süreli glikokortikoid kullanımları gibi kronik immünsüpresyon durumları SHK gelişim insidansını artırır (106-110). Organ nakli yapılmış bireylerde SHK riski 65-250 kat artmaktadır (106,107,111). Patogenezi multifaktöriyel olan bu hastalarda risk

faktörleri başlıca; deri tipi, kümülatif güneş hasarı, transplantasyon yaşı ve immünyüpresyonun süresi ile derecesidir (112,113).

Transplantasyon sonrası oluşan güneş maruziyeti SHK gelişiminde majör risk faktörüdür. İsveç'te 5356 transplant hastasının katılımı ile yapılmış olan bir çalışmada melanom dışı deri kanserleri için rölatif riskin dudak üzerinde diğer güneş görmeyen bölgelerden (ağız içi, anüs, rektum) 40 kat yüksek olduğu saptanmıştır (114). UV radyasyonun neden olduğu DNA hasarının, immünyüpresif ajanın direkt etkileri ve azalmış immün yanıtın derideki prekanseröz oluşumları yok edememesi nedeni ile arttığı düşünülür (107).

7. Kronik inflamasyon

Deri kanserlerinin %1'i inflamasyonlu deride gelişir ve bunların %95'i SHK'dir. Kronik yara zemininde gelişen SHK'ye, Marjolin ülseri adı verilmektedir. Yanıklar, skar dokuları, kronik ülserler, skar gelişimi ve akıntı ile karakterize kronik enfeksiyonlar (osteomyelit, perianal sinüs, kromomikoz, lupus vulgaris, granüloma inguinale, lepra) ve skarla seyreden kronik inflamatuvar dermatozlar (liken skleroz, morfea, oral liken planus, venöz ülser, hidradenitis süpürativa, dissekan follikülit, hailey-hailey hastalığı, nekrobiyozis lipoidika) SHK gelişimine zemin oluştururlar. Deri hasarının başlangıcı ile SHK gelişimi arasında 6 hafta-60 yıl arasında değişen bir interval bulunmaktadır (115,116).

8. Genetik değişiklikler

SHK gelişiminde UV kaynaklı p53 tümör süpresör gen mutasyonlarına ek olarak başka genetik değişiklikler de tanımlanmıştır. Sorafenib gibi RAF inhibitörü olan kemoterapötik ilaçlar, CDKN2A lokus eksonlarında oluşan mutasyonlar ve RAS yolları keratoakantoma ve SHK ile ilişkilendirilmiştir (87,117). Genetik değişikliklerin keratinositleri UV ilişkili apoptoza dirençli hale getirerek klonal genişlemeye öncülük ettiği, selektif büyüme avantajı sağladığı ve bazı olgularda invaziv veya metastatik özellik kazandırdığı saptanmıştır (87,117,118).

9. Genodermatozlar

a) Xeroderma pigmentosum (XP): UV'nin neden olduğu DNA hasarının onarım bozukluğu ile seyreden, multigenik, multialleik, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Sıklığı yaklaşık 1/250000'dir. Sekiz gende hastalıkla ilişkili mutasyon saptanmıştır. Bu genlerin yedi tanesi (XPA-XPG genleri arası) UV radyasyon maruziyeti sonrası oluşan karsinojen genlerin nükleotid eksizyon tamirine katılır (119-121). Diğer gen ise (XPV) UV ışınları ile hasarlanmış DNA'nın hatasız replikasyonundan sorumludur (121). XPV, DNA polimeraz eta veya hRAD30 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (122).

XP homozigot hastalarda, deri ve gözde dejenerasyona yol açan ve erken çocuklukta BHK, SHK ve melanom gelişimine neden olan ciddi güneş duyarlılığı bulunur. Hastalıkla ilişkili oküler anormaller; keratit, korneal opasite, sineşi oluşumuna neden olan iritis ve koroid melanomudur. XP hastalarında 20 yaşından önce deri kanseri gelişim riski genel popülasyonun yaklaşık 2000 katıdır. 132 hasta ile yapılmış retrospektif bir çalışmada yaşam boyu melanom dışı deri kanseri prevalansı %57 olarak saptanmıştır (123).

b) Epidermolizis bülloza (EB): EB ile ilgili verilere göre resesif distrofik EB (RDEB) tanısı konmuş hastaların özellikle Hallopeau-Siemens (HS-RDEB) alt tipinde adölesan dönemde SHK gelişim riski artmıştır (52). HS-RDEB hastalarında SHK gelişimi için kümülatif risk 20 yaşında %7,5, 55 yaşında %90 olarak saptanmıştır. SHK'lerin yalnızca %10'u güneş gören bölgelerde oluşurken, çoğunluğu uzun süreli deri lezyonları üzerinde gelişir. Tümör iyi diferansiye olsada biyolojik olarak agresif davranış gösterir ve yüksek metastaz riskine sahiptir. SHK'ye bağlı ölüm riski agresif cerrahi rezeksiyona rağmen 55 yaşında %78,7, 35 yaşında %38,7'dir (52).

c) Albinizm: Okulokutanöz albinizm anormal melanosit fonksiyonuna bağlı olarak deri, göz ve saçta jeneralize pigmentasyon azalması ile seyreden en az 10 farklı kalıtsal deri hastalığından oluşur. Albinizimli hastalar erken dönemde SHK ve BHK gelişimi için risk altındadır (124).

d) Epidermodisplazi verrusiformis (EV): EV insan papillomavirüs 5 ve 8 suşlarına aşırı duyarlılığın olduğu, kutanöz SHK riskinin arttığı nadir bir hastalıktır (125).

e) SHK ile ilişkili diğer nadir görülen sendromlar

- Fanconi anemisi
- Ferguson-Smith sendromu
- Diskeratozis konjenita
- Rothmund-Thompson sendromu
- Bloom sendromu
- Werner sendromu

10. Aile öyküsü

SHK için aile öyküsü olan bireylerde SHK gelişim riski normal popülasyona göre artmıştır (126-128). Benzer fenotipik özellikler, ortak çevresel maruziyetler ve genetik faktörler ailesel risk faktörünü potansiyelize eder. İsveç'te 11 milyondan fazla kişi ile yapılan bir kohort çalışmada 3867 invaziv SHK olgusu incelenmiş, ebeveynlerinde ya da kardeşlerinde invaziv SHK öyküsü bulunan hastalarda aynı tanının oluşma riskinin 2-3 kat arttığı saptanmıştır (126).

11. İlaçlar

- Vorikonazol: Olgu sunumları ve küçük serilerde immünsüprese hastalarda antifungal bir ilaç olan vorikonazolün uzun süre kullanımı ile fotosensitivite ve SHK gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (129-133).
- Diğer fotosensitizan ilaçlar: SHK'nin UV maruziyeti ve PUVA tedavisi ile yakın ilişkili olması fotosensitizan ilaçların SHK için risk yaratıp yaratmadığı sorusunu akla getirmiştir. Gözlemsel çalışmalarda fotosensitizan ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda SHK gelişimi yönünden küçük bir risk artışı saptanmıştır (134, 135).

2.4.4. Onkogenez

Normal keratinositlerden SHK gelişimi selüler DNA mutasyonları ve genomik instabilite ile başlar. Gen ekspresyonundaki değişiklikler büyüme kontrolünün kaybına, bazal membran penetrasyonuna ve çevre dokuya invazyona neden olur. SHK'de genetik analizler en sık oral mukoza, baş ve boyun bölgesinde

yerleşenlerde çalışılmıştır. Kromozomal delesyonlar sıklıkla kromozom 3p, 9p, 11q, 13q, 17q ve 17p'de tanımlanmıştır (136).

p53, insan kanser biyolojisinde oldukça fazla çalışılmış genlerden biridir. Hücre siklus düzenleme mekanizmalarının merkezinde bulunan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. p53 insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir. İnaktivasyonu insan karsinogenezisinde anahtar olay olarak kabul edilmektedir. İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonları saptanmıştır. p53 proteini normal dokularda DNA'ya hasar verici ajanlara yanıt olarak hızla artar. Bu gendeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına, onkojenik fonksiyonların kazanımına neden olur. Normal p53 fonksiyonu birkaç mekanizma ile kaybolabilir. Bunlar; genetik değişiklikler (mutasyonlar, delesyonlar, yeniden yapılanmalar ve genomik eklentiler) ve viral (HPV) onkoproteinler ile protein komplekslerinin oluşumu ile sellüler gen ürünlerine bağlanmadır. Kesintisiz UV maruziyetine bağlı DNA hasarında keratinosit apoptozu için p53 tümör süpresör geni gereklidir. p53; hücre siklusunu, DNA hasarı onarılınca ya da hasarlı hücre apoptozla elimine edilmeye kadar geciktirir. p53 fonksiyonundaki bozukluklar, apoptoz temelli bu korunma mekanizmasını baltalar. Böylece UV hasarlı hücrelerde tekrarlayan UV maruziyetinde hücrelerin hayatta kalması sağlanır. p53 hasarı ve diğer genlerde tekrarlayan UV radyasyona bağlı oluşan mutasyonlar apoptoz direncine, artmış proliferasyona ve sonuçta SHK oluşumuna yol açar. UV radyasyon p53 geninde timidin dimerleri oluşturacak spesifik mutasyonlara yol açar. Çoğu olguda C--T tek baz ve CC--TT çift transizyon mutasyonu, UVB hasarlı DNA'da görülen en sık nükleotid değişiklikleridir. p53 geninde UV sonucu oluşan tek mutasyonda keratinositler apoptoz girer. Disfonksiyonel p53 geni ve devamlı UV ışınlarına bağlı ek p53 mutasyonları durumunda hücreler apoptoz gidemez (136).

SHK'de, p53 dışında başka apoptotik protein disregülasyonları da tanımlanmıştır. Vulvar SHK'ler için yapılan bir çalışmada apoptoz inhibitörü olan Bcl-2 ekspresyonunun metastazla ilişkili olduğu saptanmıştır (137). Benzer şekilde SHK'de Bcl-x ekspresyonu, patobiyoloji ile ilişkili bulunmuştur (138).

Bcl-2 ve Bcl-XL proteinlerine ek olarak "survivin" proteini de apoptozu inhibe ederek etki gösterir. Survivin hem SHK'de hem de prekürsör lezyonlarda eksprese edilir. Agresif tümör fenotipi ile koreledir (139).

Melanocortin reseptör 1'i kodlayan MC1R isimli gen melanogenezise katılır. Melanocortin reseptör 1 deri pigmentasyonu ve saç renginin majör belirleyicisidir. Bu gen yüksek derecede polimorfiktir. Yirmiden fazla varyantı tanımlanmıştır. MC1R alellerinin birkaç varyantı deri tipi ve saç renginden bağımsız olarak artmış SHK riski ile ilişkilidir (140).

2.4.5. Klinik Bulgular

Beyaz ırkta SHK daha çok baş, boyun, el dorsalleri gibi güneş gören bölgelerde yerleşir. Siyahlarda güneş gören ve görmeyen alanlar eşit tutulur. Tipik olarak prekürsör bir lezyondan gelişen soliter tümörlerdir. Vücuttaki değişik bölgelerin tutulma oranları; baş-boyunda %55, el sırtı-ön kolda %18, bacaklarda %13, omuz-sırtta %4, göğüs-karında %4, kolda %3'tür. Nadiren de genital bölgede gözlenir (141).

SHK klinik görünümü lezyon tipi ve yerleşim yerine göre değişir.

Klinik varyantlar

1. *In situ SHK*: "Bowen hastalığı" olarak da bilinir. İyi sınırlı, skuamlı yama ya da plaktır. Lezyonlar sıklıkla eritematözdür ancak deri renginde ya da pigmentte de olabilir. Yavaş büyüme özelliğinde olan in situ SHK sıklıkla asemptomatiktir. Penis bölgesinin in situ SHK'si "Queyrat eritroplazisi" olarak bilinir. Bu lezyonlar, iyi sınırlı, kadifemsi, kırmızı renkli plaklardır. Hastalarda ağrı, kanama ya da kaşıntı olabilir (142-144).

2. *İnvaziv SHK*: İnvaziv SHK'nin klinik görünümü sıklıkla tümör farklılaşma düzeyi ile koreledir. İyi diferansiye lezyonlar genellikle endure ya da sert kıvamlı, hiperkeratotik papül, plak ya da nodüldür. Lezyonlar genellikle 0,5-1,5 cm çapındadır. Lezyonlarda ülserasyon olabilir. Kötü diferansiye lezyonlarda genellikle hiperkeratoz bulunmaz, yumuşak, granümatöz papül ya da nodüllerdir. Lezyonlarda ülserasyon, hemoraji veya nekroz alanları olabilir. İnvaziv SHK sıklıkla asemptomatiktir, fakat ağrı ya da kaşıntı olabilir. Uyuşma, batma, yanma, parestezi, paralizi gibi lokal nörolojik semptomlar histolojik olarak perinöral invazyonu bulunan hastaların üçte birinde izlenir. Perinöral invazyon kötü prognoz göstergesidir (142,143).

3. Oral SHK: Sıklıkla oral kavitede ülser ya da endure plak şeklinde izlenir. En sık ağız tabanı ve dil ventral ve lateral bölgelerinde izlenir. Risk faktörleri; uzun süreli sigara içme, tütün çiğneme, alkol kullanımı olarak bilinmektedir. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle asemptomatik eritroplaki zemininde gelişmekle birlikte, lökoplaki ve liken planus öncül lezyonlar olabilir. Dudak üzerinde yoğun güneş maruziyeti nedeniyle SHK sık görülür. Özellikle alt dudakta yerleşir. Genellikle hafif kabalaşmış, skuamli ve fissüre aktinik keilit ve lökoplaki zemininden gelişir. Lezyonlar nodül, ülser veya endure beyaz plaklar şeklinde izlenir. Tümöral evreye geçişte vermilion sınırı belirsizleşir. Ağrı ve duyu değişikliği perinöral invazyon işareti olabilir (142,143).

4. Keratoakantoma: Klinik olarak keratositik epitelyal tümörlerdir ve histolojik olarak SHK'ye benzemektedir. Keratoakantomun SHK'nin iyi diferansiye bir alt tipi olduğu veya ayrı bir antite olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Genellikle aktinik hasarlı deride izlenir. Lezyonlar tipik olarak hızlı büyüyen, birkaç hafta içinde gelişen, kubbe veya krater şeklinde, merkezinde keratotik tıkaçın olduğu nodüllerdir (145).

5. Verrüköz karsinom: Düşük dereceli skuamöz hücreli karsinomdur. Başlangıçta ekzofitik, verrüköz bir tümör şeklindedir, doku içinde derinlere penetre olabilir. 3 majör formu tanımlanmıştır (146):

a) *Oral kavitenin verrüköz karsinomu:* Oral florid papillomatozis olarak da adlandırılır. Beyaz, karnıbahar benzeri lezyondur (146).

b) *Genitoanal bölgenin verrüköz karsinomu:* Buschke ve Loewenstein'in dev kondiloma aküminatumu olarak da adlandırılır. En sık glans penis yerleşimli papillamatöz proliferasyon şeklinde görülür. Üretraya penetrasyon gösterebilir. Kadınlarda vulvada ve anal bölgede de ortaya çıkabilir. Lezyonlarda tip 6, 11, 16 ve 18 HPV genomları saptanmıştır (147, 148).

c) *Plantar verrüköz karsinom:* "Epitelyoma künikulatum" olarak da adlandırılır. Başlangıçta iyileşmeyen plantar verrü şeklinde izlenir. Ekzofitik kitle derinlere doğru büyüme eğilimi göstererek çok sayıda içi keratin veya püy dolu derin kripter oluşturur. Tümör, "plantar fasias"ya penetre olur, metatarsal kemikleri hasara uğratarak ayak dorsumunun derisini invaze edebilir (143).

Lezyonlarda tip 1, 2, 11, 16 ve 18 HPV genomları saptanmıştır. Diğer potansiyel etyolojik faktörler, skar ve kronik inflamasyondur. Verrüköz karsinom belirgin morbidite gösterir. Anal ve perianal lezyonlarda yaklaşık %70 tekrarlama ve %20-30 arasında değişen mortalite oranları mevcuttur. Nadiren, metastaz bildirilmiştir (142,143).

6. Genital SHK: Vulvar SHK genellikle anterior labium majör bölgesinde kaşıntılı ve kanamalı bir nodül ya da erode eritemli bir plak şeklinde ortaya çıkar. Liken sklerozus et atrofikus iyi bilinen bir premalign durumdur. Serviks SHK genellikle HPV 16 ve 18 ile ilişkilidir. Skrotum SHK verrüköz lezyonlar ile ortaya çıkar. Penil SHK, genellikle kötü hijyen şartları altında, sünnet olmamış erkeklerde görülür. Fimozis, kondiloma aküminata ve liken sklerozus varlığı SHK gelişimine zemin hazırlar. Spesifik bir prekanseröz lezyon olan Queyrat eritroplazisi, kırmızı kadifemsi plaklarla karakterizedir.

7. Skar zemininde gelişen SHK: Çok uzun yıllar içinde olur. En sık alt ekstremitelerde ve venöz staz zemininde gelişir. Skar dokusunun sertliğinden dolayı nodularite gelişimi hissedilemeyebilir. Kronik sinüslerde ise nodül olmayabilir. Bu nedenle ağrı, akıntı, kanama gibi bulgular iyi değerlendirilip, erken tanı sağlanmalıdır.

2.4.6. Tanı

SHK tanısında altın standart deri biyopsisidir. İnatçı, hızlı büyüyen ve iyileşme göstermeyen her deri lezyonundan özellikle güneş gören bir alanda ise mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Biyopsinin yeterli derinlikte olması, in situ-invaziv karsinom ayrımı açısından çok önemlidir. Deriden kabarık lezyonlarda tümörün tüm yapısının görülmesi tanı için önemli olduğundan total eksizyon tercih edilmelidir (149).

2.4.7. Histopatoloji

İnvaziv SHK'nin temel histopatolojik göstergesi bazal membran boyunca ve dermise doğru yayılan atipik keratinositlerin bulunmasıdır. Tümör hücreleri üzerinde sağlam bir epidermis olması kesin olmamakla birlikte metastatik SHK'yi akla getirmelidir. Her olguda öncül lezyon hakkındaki ipuçlarının aranması önemlidir.

Örneğin, tümör sınırında solar elastoz ve keratinosit atipisi görülmesi SHK'nin aktinik kaynaklı olduğunu, çevrede skar dokusu görülmesi rekürren veya skar kaynaklı SHK'yi düşündürür. Bu ipuçları tedavi seçiminde ve prognoz belirlemede önemlidir. Tümör tekli hücrelerden, yuva yapmış hücre kümelerinden ya da tek bir kitleden oluşabilir. Dermis invazyonu geniş bir alanda veya mikroinvazyonlar şeklinde olabilir. İnvaziv tümörler genellikle dermise sınırlıdır ve subkutan tutulum görülmez. Atipik hücre oranı oldukça değişken olabilir. Atipik hücreler; artmış mitoz, düzensiz mitotik figürler, nükleer hiperkromazi ve hücreler arası bağ kaybı gösterirler. Skuamöz ayrılaşmasını tamamlayabilmiş hücreler keratinize odaklar halinde görülür ve "boynuz incileri" olarak adlandırılırlar. Ayrılaşma kaybı keratin sentezinin azalması ile sonuçlanır. İyi diferansiye SHK genellikle AK ile uyumlu epidermal değişiklikler üzerinde ortaya çıkar. Nükleolus belirgin olabilir. Keratin incileri ve apoptotik hücreler ile desmozomlar sıklıkla belirgindir. Nükleer atipinin derecesi ve hücrel farklılaşma tümörler arasında ve kendi içlerinde değişir. Sitoplazmanın pembe görünümü yüksek moleküler ağırlıklı keratinden kaynaklanır. İnvazyon dermis içinde değişen seviyelerde serbest uzanan ayrılmış tümör adaları olarak görülür. Kötü diferansiye SHK'ler progresyon gösterir ve belirgin keratinizasyon olmaksızın oldukça infiltratif iğsi hücreleri tümörün özellikleri ile örtüşür. Perinöral infiltrasyon ve sklerotik stromal değişiklik bu formlarda daha belirgin hale gelir (142,143).

İnvaziv SHK'nin çeşitli varyantları tanımlanmıştır:

1. Berrak hücreli SHK

En sık baş-boyunda görülen nadir bir tümördür. Sıklıkla ileri yaşta ve erkeklerde saptanır. Tipik skuamöz tümörlerde berrak hücreler odak halinde görülebileceği gibi bu hücreler lezyonun çoğunu da oluşturabilir. Berrak hücreler sıklıkla glikojen birikimine bağlı olarak gelişir ancak hidropik dejenerasyon sonucu da meydana gelebilirler. Taşlı yüzük hücreli görünüm çok nadiren izlenir ve bu durum taşlı yüzük hücreli skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılır (142).

2. İğsi hücreli SHK

Genellikle aktinik hasarlı deride gelişir. Çoğunlukla saçlı deri ve yüz yerleşimlidirler. İyi prognozla ilişkili olup sık olmayarak tekrarlar ve nadiren metastaz yapar. Klinikte genellikle 1-2 cm çapında sıklıkla ülsere nodül şeklindedir. Skuamöz tümör içinde iğsi hücreli alanlar vardır. Diskeratoz veya intersellüler köprülerin görülmesi tanıda yardımcıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda sıklıkla keratin ve EMA ekspresyonu en azından fokal alanda saptanabilir (142).

3. Desmoplastik SHK

İnvaziv tümörlerin %7'sini oluşturur. Artmış lokal tekrarlama ve metastaz oranları ile karakterizedir. İleri yaşta, özellikle erkeklerde görülür. En sık kulak yerleşimlidir. Histolojik olarak bu varyant yoğun desmoplastik stromal reaksiyon içinde yuvalar ve kordonlar şeklinde gelişim gösterir. Sellüler pleomorfizm ve perinöral invazyon sık saptanan bulgulardır (142).

4. Akantolitik SHK

Sık görülmeyen bir tümördür. Sıklıkla ülsere ve nodüler yapıda olup genellikle baş-boyun yerleşimlidir. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Histolojik olarak psödoglandüler komponenti olan SHK görünümündedir. Glandüler odaklar aslında belirgin akantoliz sonucu gelişmiştir. Akantolitik SHK, pansitokeratin ve EMA ile pozitif boyanırken CEA ile boyanma gözlenmez (142).

2.4.8. Derecelendirme (Grade), Evreleme (Stage) ve Prognoz

Histolojik derecelendirme hücresel ayrımlaşma düzeyine göre yapılmaktadır. Histolojik olarak düşük derece tümörler; hücreler arası bağları korunmuş, keratin üretimi mevcut, olgun keratinositlere benzeyen tek tip hücrelerden oluşur. Yüksek derece SHK'ler ise intersellüler köprü ve keratin üretimi kaybı gösteren atipik hücrelerden oluşur. Ayrıca komşuluğundaki stroma ile ayırım kaybolmuştur. Histolojik dercelendirmede farklılaşmamış hücrelerin oranını esas alan Broder sınıflaması kullanılmaktadır. Buna göre farklılaşmamış hücre oranı %25'ten az ve keratinizasyon mevcut ise derece 1, %50'ye kadar derece 2, %75'e kadar derece 3,

%75 ve üzeri ise derece 4 olarak kabul görmektedir. Ayrıca derece 4'te atipi ve interselüler köprülerin kaybı görülmektedir. Dereceye ek olarak histopatoloji raporunda mutlaka penetrasyon derinliği, tümör kalınlığı, kıl folikül tutulumu, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı ve saptanmış ise öncül lezyona ait bilgi bulunmalıdır. Prognozu etkileyen faktörler; diferansiyasyon derecesi, yerleşim, tümör büyüklüğü, tümör derinliği, perinöral invazyon, hızlı büyüme, rekürrens ve metastaz olarak bilinmektedir (150,151).

Evrelemede; tümörün boyutu ve derinliğini gösteren T (tümör), lenf nodu yayılımını gösteren N (nod) ve bedenin başka bir bölgesine yayılımı gösteren M (metastaz) ifadelerinin dahil edildiği TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Evre 0, oldukça küçük boyutlu, lenf nodu veya diğer organlara yayılmamış bir kansere işaret ederken; evre IV, oldukça büyük boyutlu, kas ve kemik gibi yakın organlara invaze olmuş ve uzak organlara yayılmış bir kanseri göstermektedir. Evre 0 ve I kanserler büyük oranda tedavi edilebilen ve prognozu iyi olan tümörlerdir. Evre III ve IV kanserlerde agresif tedavi uygulanmalıdır ve kür şansı daha düşüktür (152).

2.4.9. Ayırıcı Tanı

SHK ayırıcı tanı listesi çok kalabalık olmasına karşın lezyon morfolojisine dayanılarak liste daraltılabilir.

Verrüköz ve skuamlı lezyonların ayırıcı tanısında; verrü, seboreik keratoz, aktinik keratoz, BHK, Bowen hastalığı, melanositik nevüs, melanom, piyojenik granülom, ekrin poroma, derin mikozlar, atipik fibroksantom ve Merkel hücreli karsinom bulunmaktadır. Pigmentli lezyonlar melanomdan, ülserle lezyonlar ise travma, BHK ve Herpes virüs enfeksiyonlarından ayrılmalıdır. Histolojik olarak iyi differansiye SHK; verruka vulgaris, inverted foliküler keratoz ve reaktif epidermal hiperplaziden ayırt edilmelidir. Reaktif epidermal hiperplazi; travma, mantar enfeksiyonu sonrası, bromoderma, iyododerma lezyonlarında görülür. Bu lezyonlarda keratinositler iyi ayrılmıştır. Kötü differansiye SHK, melanom, fibrosarkom ve Merkel hücreli karsinomdan ayrılmalıdır. Bu tip durumlarda belli sitokeratinlere karşı yapılan immunohistokimyasal boyalar tanıda yardımcıdır. Melanoma özgü S-100, atipik fibroksantoma özgü CD-68, leiomyosarkom özgü düz kas vimentin ve aktin boyaları ayırıcı tanıda çok önemlidir (153).

2.5. Epitelyal Mezenkimal Geçiş (EMT)

Epitelyal mezenkimal geçiş (epithelial-mesenchymal transition=EMT) ve mezenkimal-epitelyal geçiş (mesenchymal-epithelial transition=MET), kanser hücrelerinin invazyonu ve metastazı ile ilişkili iki önemli kavramdır (154). EMT'nin altında moleküler ve hücresele karmaşık mekanizmalar yattığı söylenebilir. Kansere hücrelerinde EMT süreci indükleendiğinde invaziv fenotip gözlenmektedir (155).

EMT ilk olarak erken embriyogenez safhasında tanımlanmıştır. Erken embriyogenezde, embriyonik epitelyal hücrelerin göçü ve nöral krest hücrelerinin gastrulasyonu ve göçü gerekir. EMT ve EMT'nin tersi süreç (mezenkimal-epitelyal geçiş, MET) özelleşmiş hücre tiplerinin farklılaşması ve göçü, ve iç organların karmaşık üç boyutlu yapılarının oluşması için gereklidir.

2.6. Deri Morfogenezinde EMT

Vertebralıların erken gelişim dönemindeki gastrulasyonda EMT önemli bir role sahiptir. Carver ve arkadaşları Snail1 (Snail) eksik embriyolarla çalışmışlardır bu gen EMT için gereklidir. Snail^{-/-} fareler embriyonik olarak letal bir gidiş gösterirler. Snail^{-/-} mutant embriyolar heterozigot ve vahşi tip embriyolardan ayırt edilemezler. Ancak, homozigot mutant embriyolar diğer embriyolardan daha küçük boyutludur. Snail^{-/-} embriyolar diğer embriyolardan ağır şekilde geri kalmışlardır. Snail^{-/-} mutant mezoderm hücreleri mezoderm belirteçleri eksprese ederler ancak karakteristik mezenkimal morfoloji göstermekte yetersizdirler ve kolumnar epitel görünümüne sahiptirler. Snail^{-/-} mutant mezoderm hücrelerinde CDH1 ekspresyonu azalmamasına karşın, yavrularındaki CDH1 ekspresyonu azalmıştır (156).

Deri morfogenezinde EMT'nin rolünü araştıran Kong ve arkadaşları (2006), α-düz kas antikoru (smooth muscle antibody=SMA) ve CDH1, fibronektine karşı antikorlar kullandıkları immünhistokimyasal bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada fare deri kesitleri değerlendirilmiştir. Bu araştırmacılar, deri gelişimi sırasında dermal bölgede hücrelerde P2'den P5'e (doku gelişim aşamaları) CDH1, Zonula okludens 1 protein (ZO-1) ve okludin epitelyal belirteçlerinin yüksek düzeyde eksprese edildiğini göstermişlerdir. P3-P6 basamaklarında dermiste, CDH1 gibi bir epitelyal belirteç ve α-SMA gibi bir mezenkimal belirtecin birlikte ekspresyonu

gözlenir. Bu durum, bazı dermal hücrelerin EMT yoluyla geliştiğini düşündürmektedir (157).

Snail mRNA ve proteini farelerdeki saç folikülü morfogenezinin “hair bud” evresinde geçici olarak eksprese edilmektedir. Tersine, Franci ve arkadaşları (2004) Snail ekspresyonunun sadece derinin mezankimal hücrelerinde olduğunu saptamışlardır. Özellikle embriyomik derinin hair bud’larının altında kümelenen mezankimal hücrelerde ve erişkin saç foliküllerinin dermal alandaki mezankimal hücrelerde bu ekspresyon gözlenir. bu çalışmalar arasındaki tutarsızlık halen çözülememiştir (158,159).

Snail ekspresyonu CDH1’in transkripsiyonel ekspresyon azaltıcı etkisiyle sonuçlanır. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β 2 Snail’in geçici olarak indüklenmesi ve Ras-mitogen-activated edici protein kinaz (MAKP) yolunun aktivasyonu için gereklidir (158).

Keratin 14 promoteri etkisi altındaki Snail ekspresyon değişimleri (transgenik farelerin epidermesinde) CDH1 ve α -catenin ekspresyonunda azalma ile sonuçlanır. Böylece epidermal hiperproliferasyon ve intrasellüler adezyonunda azalma gözlenir (158).

Snail çinko parmak transkripsiyon faktör ailesinin diğer bir üyesi Snai2’dir. Bu faktör EMT’de önemli bir role sahiptir. Snail ekspresyonunun farelerdeki normal embriyonik gelişimde gerekli olduğu bilinmesine karşın Snai2’si olmayan embriyoların yaşadığı bilinmektedir. Snai2^{-/-} fareler küçüktür ve ince bir deriye sahiptir. Snai2 eksik farelerde hücre göçü defektifleride gözlenir bu bağlamda insan piebaldizm olgularında ilginç bulgular saptanmıştır. Southern blot analizinde üç hastada Snai2 genlerinin heterozigot delesyonu olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (160-162).

E12’de periderm formasyonu başlangıcında Snai2’nin tüm deri epitel hücrelerinde ve altındaki mezenkimde eksprese edildiği gözlenmiştir. Snai2 boyaması daha az sayıda dermal hücre ve primitif mezankimal hücrelerde olgunlaşma lehinedir (163).

2.6.1. Deri Tümörlerinde EMT

Yakın zamanda SHK olgularından birinde atipik fibroblastomanın taklit edildiği ve vimentin Snai1 eksprese edildiği bildirilmiştir. Atipik fibroblastoma ilk kez Helwig tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır. Tipik olarak yaşlı hastaların baş ve boyununda yerleşir, tek bir nodül olarak ortaya çıkar. Histolojik olarak atipik mitotik figürler ve multi nükleuslu hücreler genellikle gözlenir. Bu tümör hücrelerinin mezankimal stromal hücrelerden köken aldığı bilinmektedir. SHK hücreleri nadiren atipik fibroblastomayı taklit eder ve mezenkimal bir belirteç olan vimentin eksprese edebilir. İğsi hücreli SHK'de de EMT süreci saptanmıştır (164-167).

Hoot ve arkadaşları (2008) transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β -Smad2 sinyal yolunun SHK'nin oluşumu ve progresyonunda bir rolü olduğunu bildirmişlerdir. Keratinosit spesifik Smad2 delesyonu olan farelerde kimyasal olarak indüklenen SHK'nin "wild type" farelere göre daha hızlı oluştuğu ve daha malign progresyon gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, insan SHK'sinde Smad2 yokluğunun CDH1 ekspresyonunda azalmayla ilişkili olduğu ve Snai1 ekspresyonunun yüksek olduğu ve kötü diferansiyasyon (EMT oluşumu) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (168).

Servikal SHK'de Snai1 ve Snai2'nin hedeflerinden biri TP63 izoformlarının regülasyonudur. TP63, TP53 ilişkili bir genidir. Bu gen iki alternatif promotör içerir, bu promotörler aminotrans aktive edici bölgesi olan (TAP63) veya olmayan (Δ Np63) proteinleri kodlayan transkriptleri artırır. Δ N ve Tap63 izoformları sırasıyla Snai1 *in vitro* ekspresyonunu artırır ve Snai2'nin *in vitro* ekspresyonunu azaltır. SHK dokusunda, Snai1 ve/veya Snai2 için yüksek immünreaktivite varsa Δ N ve Tap63 izoformlarının ekspresyonları sırasıyla artar ve azalır. Δ Np63 susturulması hücre-hücre adezyonunu azaltır ve kanser hücrelerinin migratuar özelliklerini artırır. Böylece, Snai1 ve Snai2 tarafından gerçekleştirilen TP63 regülasyonunun SHK tümör progresyonunda önemli bir rol oynuyor olabilir (169).

Uterin serviksin epitelyal metaplazisinde CD1a⁺ Langerhans hücrelerinin densitesi ve hücre yüzeyindeki CDH1 ekspresyonu azalmıştır. Langerhans hücreleri; intraepitelyal dendritik hücrelerdir ve hem deride hem de mukozal yüzeylerde tümör antijenleri gibi antijenlere karşı immün yanıtı başlatırlar. Langerhans hücreleri Snai1

veya Snai2 DNA'sıyla transfekte edilmiş keratinositlere zayıf bir biçimde adhere olur. Böylece, keratinositlerde TGF- β -Smad-Snai1 sinyal yoluyla CDH1'in ekspresyonunun azalması hem EMT'yi indükler ve Langerhans hücrelerinin fonksiyonundaki azalmayla ilişkili lokal immün sorunlar da gözlenir (170,171).

BHK'de EMT sürecinin işlediğini gösteren az sayıda kanıt varken (172), AK'de EMT'yi araştıran çalışma yoktur.

2.6.2. EMT'nin Düzenlenmesi

EMT, hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel yollarla çeşitli faktörler tarafından kontrol edilir. EMT, TGF- β -kemik morfogenetik protein [bone morfogenetik protein (BMP)]-Smad yolu, Wnt- β -katenin sinyal yolu ve reseptör tirozin kinaz (RTKs) tarafından indüklenir. RTK'lar fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi farklı sinyallerle aktive edilir. Snai1 ve Snai2'nin promotörleriyle ilgili farklı türlerden elde edilen karşılaştırmalı analizler; AP1 ve AP4 bölgeleri, Smad-bağlayıcı element, LEF1 bağlanma bölgesi gibi korunmuş ve fonksiyonel yanıt elementlerini ve korunmuş "E-boxes" ların varlığını göstermiştir. SNAI1 veya Snai1 ekspresyonu; Helicobacter pylori enfeksiyonu, çinko-parmak transkripsiyon faktörü, Wilms' tumor-1 (Wt1), polycomb grup protein B lenfoma Mo-MLV insersiyon bölgesi 1 homoloğu (Bmi-1) ve fosfoinositid bağımlı protein kinaz (PDK)-1 tarafından da kontrol edilmektedir. Snai1 ayrıca, ubikuitinasyon yoluyla ve GSK3 β ve CK1 ϵ gibi moleküller yoluyla yıkım prosesine bağlı olarak regüle edilmektedir (5,173-180).

Seks hormonları (androjenler ve östrojenler), EMT süreçlerine aracılık eden önemli rollere sahip hormonlardır. Androjenler, biyolojik etkilerini, androjen reseptörüne bağlanarak ve bu reseptörün transkripsiyonel aktivitesini artırarak gösterirler. Androjenler, prostat tümöründeki epitelyal hücre EMT paternini Snai1 aktivasyonu ile indüklerler ve prostat kanser hücresi migrasyonu ve invazyon potansiyelinde belirgin değişikliklere neden olurlar. Androjen reseptörlerinin ekspresyon düzeyleri prostat tümör epitelyal hücrelerinde androjen aracılı EMT ile negatif ilişki gösterir. EMT fenotipinin oluşması için düşük androjen reseptör içeriği gerekir. Tersine, östrojen reseptör β , prostat karsinomunda epitelyal fenotipin sürdürülmesi ve mezenkimal karakteristiklerin baskılanmasında önemli bir role

sahiptir. Kötü diferansiyel tümörlerde östrojen reseptör β ekspresyonunun azaldığı gözlenir. Östrojen reseptör β 'nin kaybı EMT'nin indüklenmesi için yeterlidir (181, 182).

Östrojen reseptör α sinyali insan meme kanseri oluşumu ve progresyonunda önemli bir rol oynar. İnsan meme kanserleri, östrojen reseptör α ile CDH1 ekspresyonu arasında doğrudan güçlü bir korelasyon gösterir. Östrojen reseptör α , pozitif hücre dizilerinde östrojen reseptör α üretimi engellendiğinde Snai2 artar CHD1 azalır ve hücreler iğsi bir görünüme kavuşur. Ek olarak, Matrigel invazyonunda artış gözlenir. Östrojen reseptör α negatif hücre dizilerinde östrojen reseptör α aşırı ekspresyonu olduğunda 17 β -estradiol Snai2'yi ekspresyonunu azaltır ve CDH1 ekspresyonunu artırır (183).

Fokal adezyonlar da yaygın bir şekilde eksprese edilen bir serin/ treonin protein kinaz olan Integrin-linked kinaz (ILK) karsinogenezde kritik olan EMT regülatörlerinden biridir (184-187). ILK, büyüme faktörü sinyalinin multifonksiyonel bir efektörü olarak ve büyüme, proliferasyon, sağ kalım diferansiasyon, migrasyon, invazyon ve anjiogenezi düzenleyen hücre matriks etkileşiminde merkezi bir role sahiptir (187). ILK, ekspresyonu melanom ve kolorektal karsinom gibi çeşitli kanser tiplerinde tümör progresyonu parametreleri ve hasta sağ kalımı ile ilişki göstermektedir (188, 189). E-cadherinin ekspresyonunun azalması ve Snai ekspresyonunun indüklenmesi ve β -catenin yolunun aktivasyonunun EMT ve kanser progresyonu sırasında ILK fonksiyonlarına aracılık ettiği gösterilmiştir (184-186,189,190). EMT'nin karakteristik özelliği E-cadherin düzeylerindeki azalmaya bağlı hücre-hücre adezyonunun kaybıdır (2). E-cadherin "adherens junction"larının merkezi bileşenidir ve epitelyal hücre kimliğinin sürdürülmesinde anahtar role sahiptir (2). E-cadherin kaybı, tümör gelişimi ve progresyonu ile güçlü ilişki göstermektedir (2).

E-cadherin geninin transkripsiyonel baskılayıcıları ile EMT ve tümör progresyonu arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Tanımlanan ilk baskılayıcı çinko parmak proteinlerinin Snai1 ailesidir (191). ILK ve β -catenin yollarını kapsayan çoklu sinyal yollarının tümör ilişkili EMT sırasında Snai1 aktivasyonunu güçlendirdiği gözlenmiştir (190,192,193).

2.7. Çalışılan Proteinler

SMAD1, 4. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanır. BMP/Smad sinyali, kanser hücresi metastazı ve büyümesinde MAPK aktivasyonuna aracılık eder (194, 195). Deri tümör dokularında, bazı Smad proteinlerinin ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar vardır (7,8).

ZEB1, 10. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. ZEB1 ve ZEB2 gibi E-box-bağlayıcı transkripsiyon faktörleri, CDH1 ekspresyonu ve EMT'yi, epitelyal polaritenin ana düzenleyicilerini baskılayarak düzenleyen karmaşık transkripsiyonel repressör ağındaki önemli düzenleyicilerdir (196-199). Deri tümörlerinde ZEB1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma vardır (18).

ZEB1, 17. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. GIT1, paxillin ile ilişkili, lamellipodia oluşumunu ve hücrelerin yayılmasını uyaran eden çok fonksiyonlu bir katlantı (scaffold) proteindir (9-12). Deri tümör dokularında GIT1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma yoktur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması 24.02.2014 tarihinde, 07/07 karar numarası ile, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Danışma Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmış, 31.05.2014 tarihinde, 2014/73 proje numarası ile Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na (200) ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na (201) uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışma gerekli onay ve izinlerin alınmasını takiben Mayıs 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında KÜTF Patoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışmada 2007-2014 tarihleri arasında KÜTF Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen materyallerden 37 adet SHK, 34 adet BHK, 11 adet AK, 9 adet SHK-INSK ve 7 adet normal deri dokusu çalışma kapsamına alındı.

Olgulara ait H&E boyalı preparatları tekrar değerlendirilerek immünohistokimya için en uygun bloklar seçildi.

3.3. Histolojik Değerlendirilme

Her hastanın histolojik kriterleri karşılayan parafin doku blokları histopatolojik incelemeye alındı. Bazal hücreli karsinomlar infiltratif komponentin %50'nin altında olanlar infiltratif olmayana BHK (BHK-nonINF), %50'den fazla olanlar İnfiltratif BHK (BHK-INF) olarak sınıflandı. Buna göre 7 olgu BHK-INF ve 27 olgu ise BHK-nonINF olarak gruplandı.

SHK'lar Broder'in derecelendirime sistemine göre az diferansiye, orta diferansiye ve iyi diferansiye olarak sınıflandırıldı. SHK olgularının 17'si iyi diferansiye (SHK-ID), 20'si orta derecede diferansiye (SHK-OD) olarak saptandı.

Tümör çapı, derinliği, perinöral, vasküler invazyon ve inflamasyon varlığı tekrar değerlendirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama

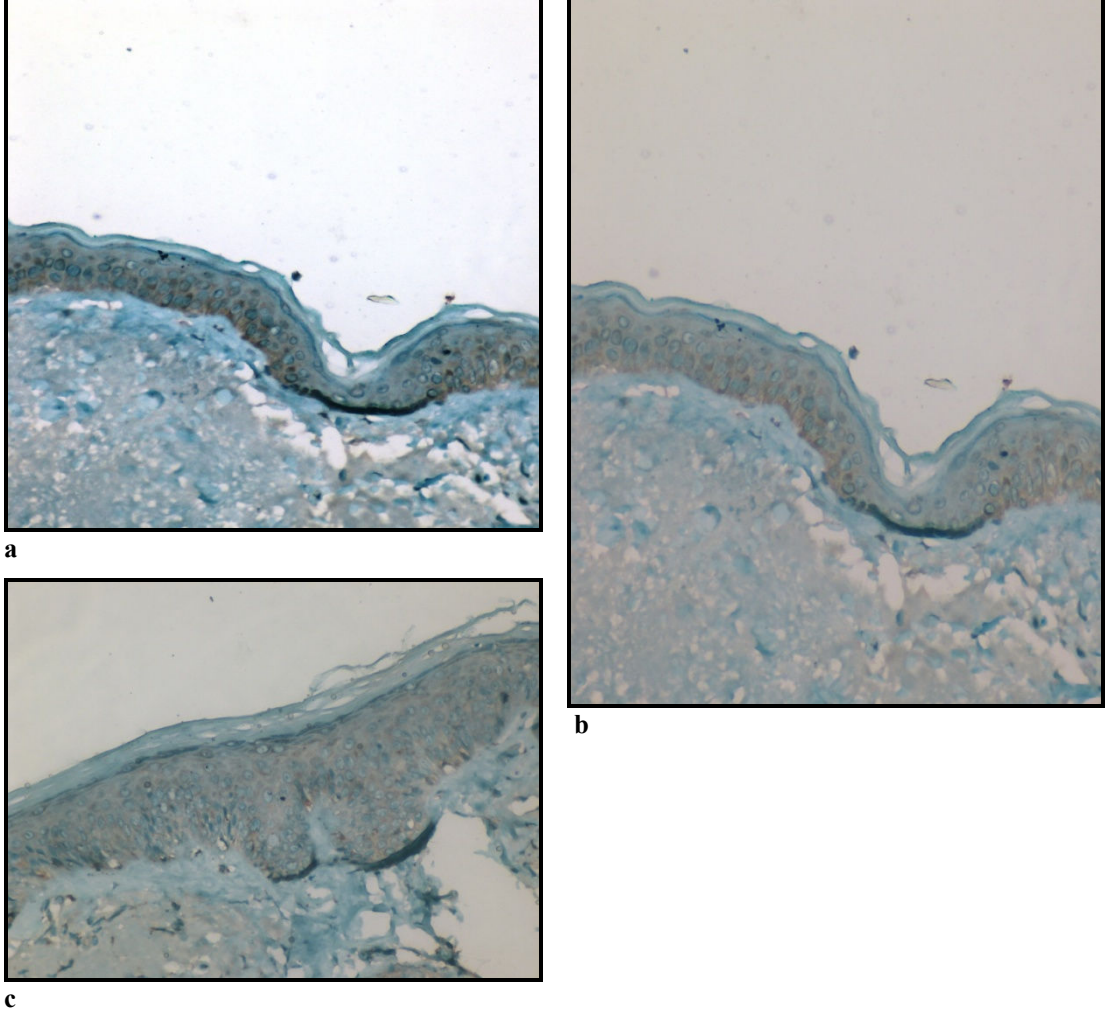
İmmünohistokimya için primer antikor SMAD1 (AB25837, Abcam, ABD), AREB6 (ZEB1) (AB87280, Abcam, ABD) ve GIT1 (AB153958, Abcam, ABD) kullanıldı. Yapılan ön çalışmalarda SMAD1 1/200, AREB6 1/250, GIT1 1/100 uygun konsantrasyonlar olarak saptandı ve bu dilüsyonlarda primer antikorlar uygulandı. Pozitif kontrol olarak SMAD1 için kolon karsinomu, AREB6 için meme karsinomu ve GIT1 için over karsinomu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için ilgili parafin doku bloklarından pozitif şarjlı lamlara 0,4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon amacıyla etüvide 70°C'de 1 saat bekletildi. Lamlar Ventana X Benchmark immünohistokimya cihazına yerleştirildi. 1 saat 45 dakika sonra belirli oranlarda dilüye edilen antikorlar lam sayısına göre hazırlanıp her lama 150 µm antikor damlatıldı. Boyama bittikten sonra dokular cihazdan alınarak bir kez distile su ve %96'lık alkole batırılıp cıkartıldı. Kuruduktan sonra ksilende bekletilip entellan ile kapatıldı.

3.5. İmmünohistopatolojik Değerlendirilme

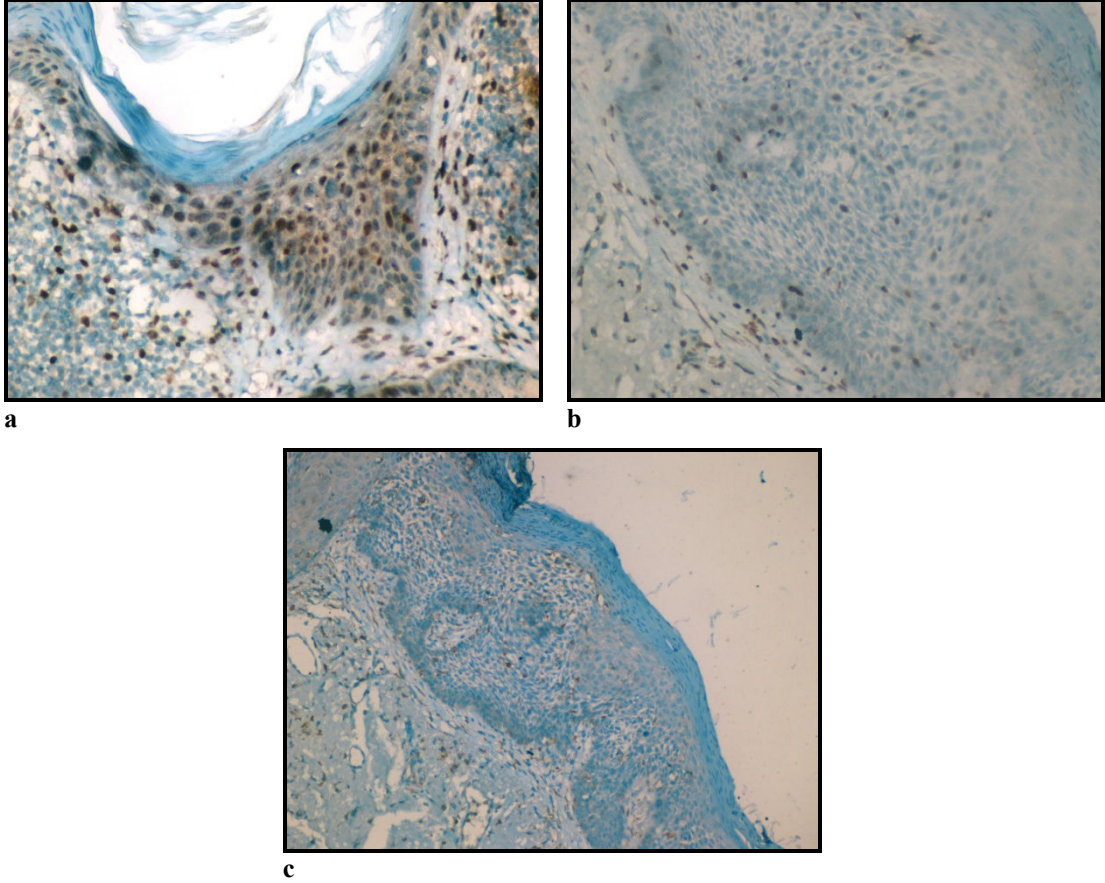
SMAD1 ve AREB6 için nükleer boyanma, GIT1 için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Mikroskop ile yaklaşık 800 hücre sayıldı. Boyanmanın mikroskoptaki değerlendirilmesinde modifiye immünohistokimyasal skor (H-SCORE) kullanıldı (236). Bu skorlama yöntemi i boyanma yoğunluğu ve Pi bu yoğunluktaki boyanan hücrelerin sayısı olmak üzere $HS = \sum (Pi \times i/100)$ formülüyle hesaplandı. H-Skor kullanılarak tüm preperatlarda SMAD1 ve AREB6 için nükleer boyanma, GIT1 için sitoplazmik boyanma olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

Normal deriye ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamalarına ait örnekler Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



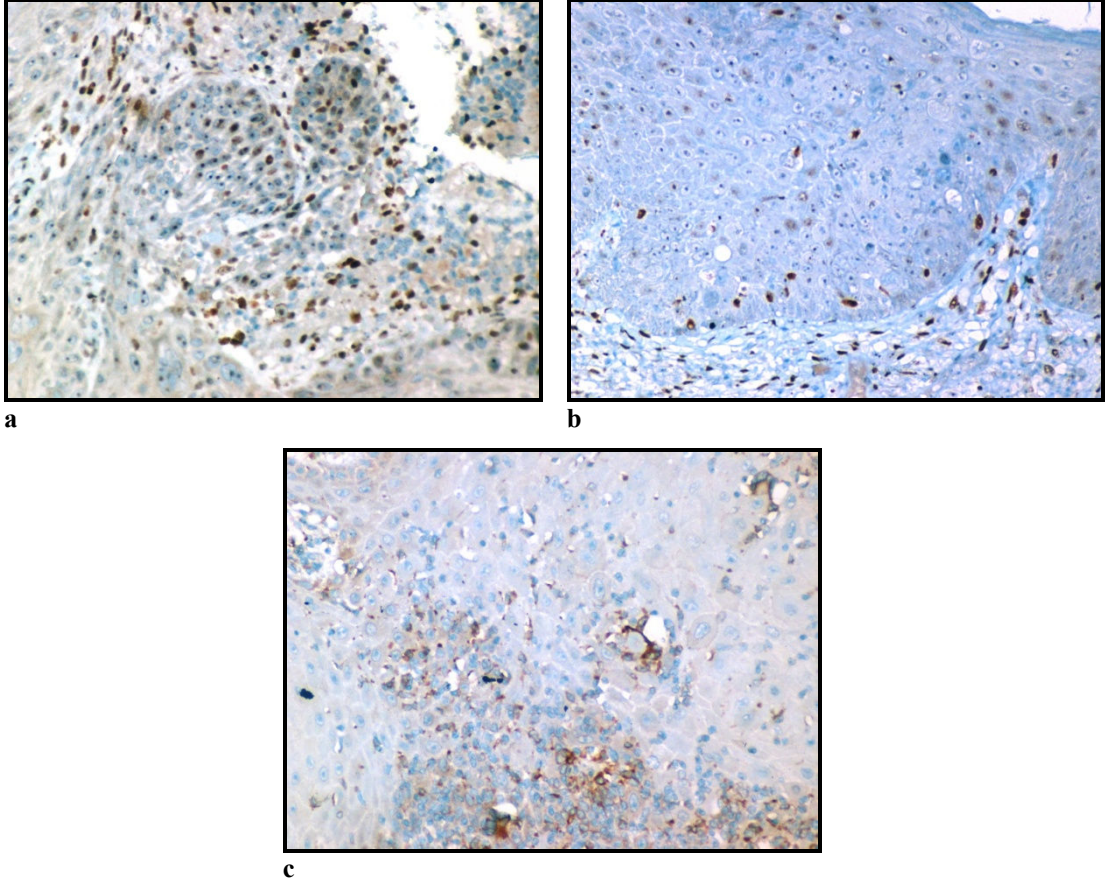
Şekil 3.1. Normal deriye kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile epidermiste birkaç hücrede hafif derecede pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile pozitif boyanma izlenmemektedir. c) GIT1 ile epidermiste az sayıda hücrede hafif düzeyde sitoplazmik boyanma görülmektedir.

Aktinik keratoza ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamalarına ait örnekler Şekil 3.2’de gösterilmektedir.



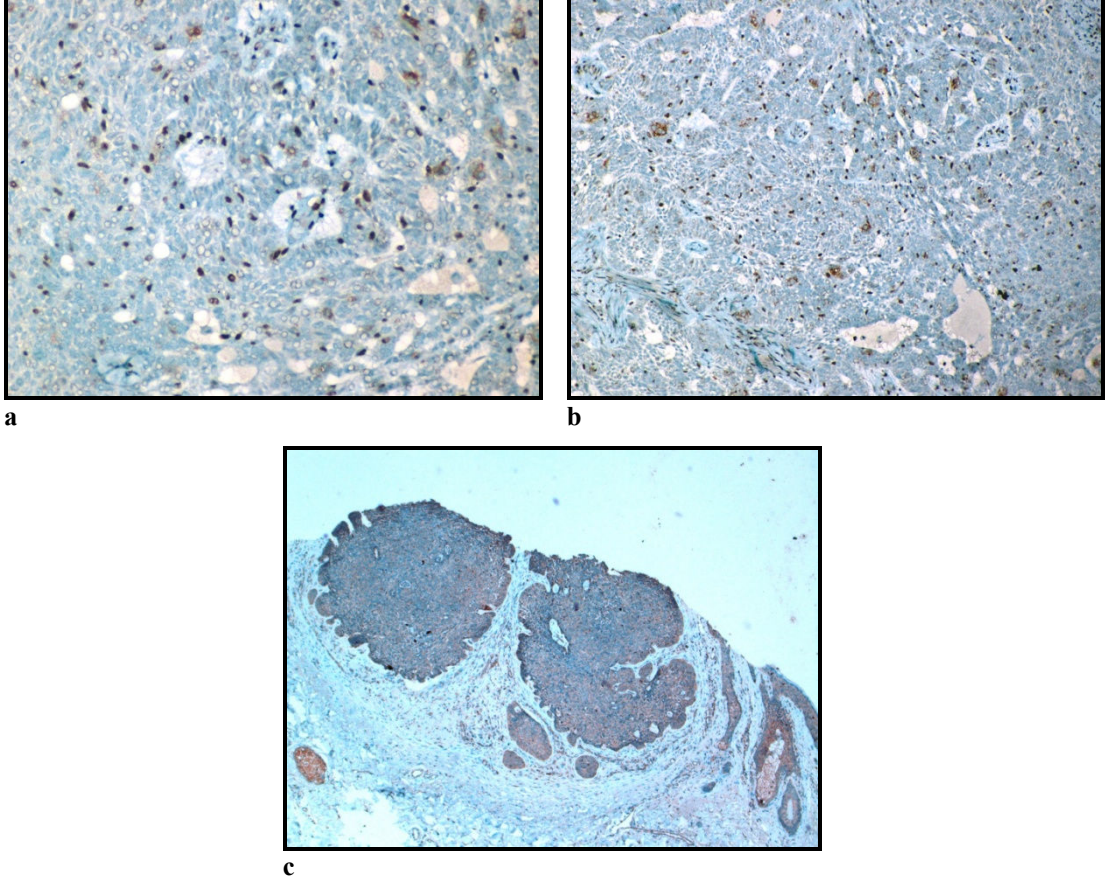
Şekil 3.2. Aktinik keratoza ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile epidermisteki atipik hücrelerde ve dermisteki inflamatuvar hücrelerde pozitif nükleer boyanma izlenmektedir. b) AREB6 ile epidermiste az sayıda hücrede pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile az sayıda hücrede pozitif boyanma görülmektedir.

Skvamöz hücreli karsinoma in situ olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamalarına ait örnekler Şekil 3.3'te gösterilmektedir.



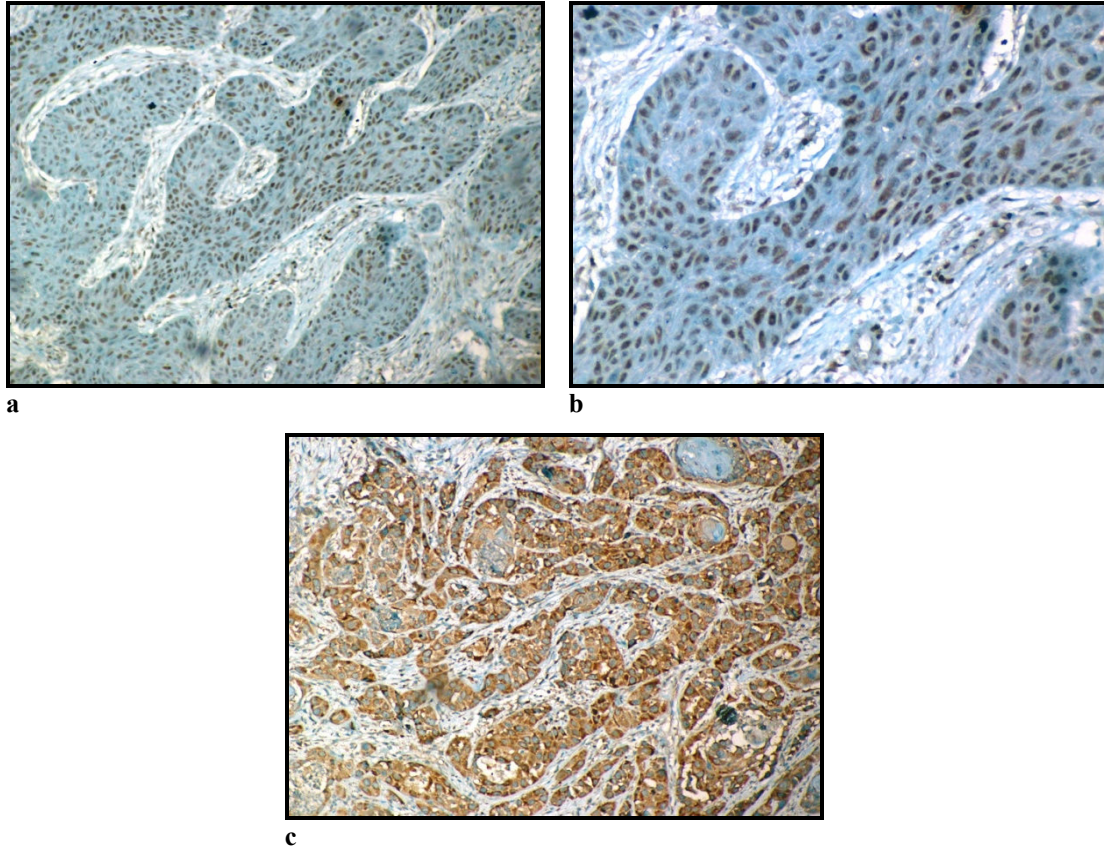
Şekil 3.3. Skvamöz hücreli karsinoma in situ olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile atipik hücrelerde pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile atipik hücrelerin ve üst dermiste stromal hücrelerin birkaçında pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile az sayıda hücrede pozitif boyanma izlenmektedir.

Bazal hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamalarına ait örnekler Şekil 3.4'te gösterilmektedir.



Şekil 3.4. Bazal hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile tümöre ait bazaloid hücrelerin bazılarında pozitif boyanma görülmektedir. b) AREB6 ile tümör hücrelerinde orta derecede pozitif boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile tümör odağında ve tümör çevresi stromal hücrelerde pozitif boyanma izlenmektedir.

Skvamöz hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamalarına ait örnekler Şekil 3.5'te gösterilmektedir.



Şekil 3.5. Skvamöz hücreli karsinoma olgularına ait kesitlerin immünohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen SMAD1, AREB6 ve GIT1 boyamaları. a) SMAD1 ile atipik skuamöz hücrelerde güçlü boyanma izlenmektedir. b) AREB6 ile atipik skuamöz hücrelerde güçlü boyanma görülmektedir. c) GIT1 ile skuamöz hücreli karsinom alanlarında pozitif boyanma görülmektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi "PASW Statics 17" programı kullanılarak yapıldı. Gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmasından dolayı Mann Whitney U testi ikili karşılaştırmalar yapıldı. Tip 1 hataları azlatmak için ikiden fazla karşılaştırmada Benferonni doğrulaması yapıldı. Gruplar arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Tüm testlerde $p \leq 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

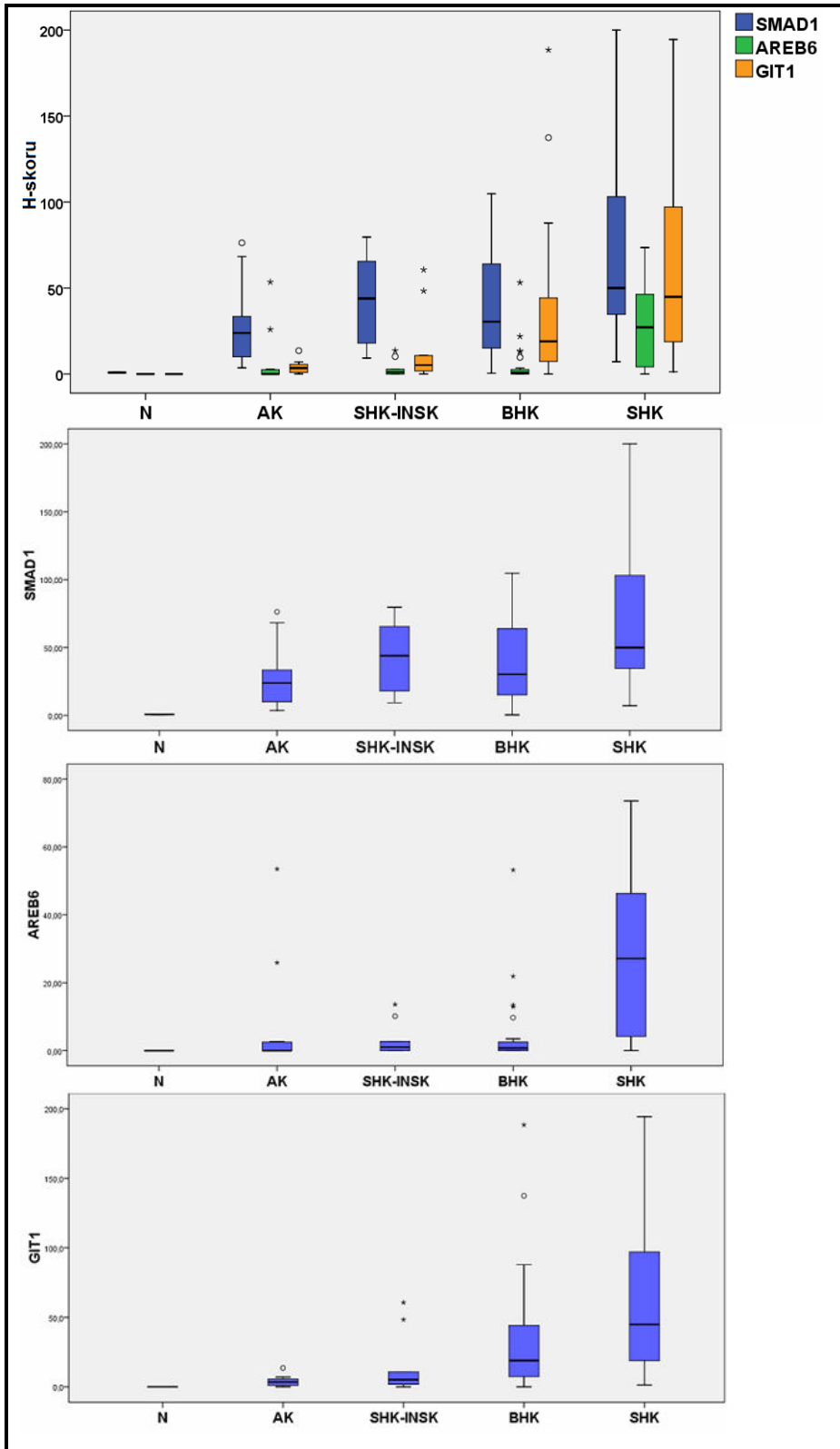
4.1. Ana Gruplarla İlgili Bulgular

Beş gruptaki bireylerin yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p < 0,001$, *Kruskal-Wallis Test*). İkili karşılaştırılmalarda; SHK ($p < 0,001$), BHK ($p < 0,001$), SHK-İNSK ($p < 0,001$), AK ($p < 0,001$) gruplarının yaş değerleri, kontrol grubunun yaş değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (*tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$ Mann-Whitney U Test*). Diğer ikili karşılaştırma sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grupların cinsiyet dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımları.

Grup	Cinsiyet		
		n	%
SHK	Kadın	11	29,7
	Erkek	26	70,3
BHK	Kadın	19	55,9
	Erkek	15	44,1
SHK-İNSK	Kadın	4	44,4
	Erkek	5	55,6
AK	Kadın	4	33,3
	Erkek	8	66,7
Kontrol	Kadın	4	57,1
	Erkek	3	42,9



Şekil 4.1. SHK, BHK, SHK-INSK, AK ve kontrol gruplarının SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skorlarını gösteren kutu grafikleri.

4.2. SMAD1

Beş gruptaki bireylerin SMAD1 H-skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p < 0,001$). İkili karşılaştırılmalarda; SHK, BHK, SHK-İNSK, AK gruplarının SMAD1 H-skor değerleri, normal deri SMAD H-skor değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). SHK grubunun SMAD1 H-skor değeri, AK ($p = 0,002$) değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

4.3. AREB6 (ZEB1)

Beş grubun AREB6 H-skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p = 0,001$). SHK grubunun AREB6 H-skor değerleri, BHK ($p < 0,001$) ve SHK-İNSK ($p = 0,001$) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. SHK grubunun AREB6 H-skor değerleri, AK grubunun AREB6 H-skor değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,002$). SHK grubunun AREB6 H-skoru değerleri, normal deriden ($p = 0,001$) yüksekti. benzer şekilde BHK, normal deriye göre daha yüksek AREB6 eksprese etmekteydi ($p = 0,028$).

4.4. GIT1

Beş gruptaki bireylerin GIT1 H-skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p = 0,001$). SHK ($p = 0,001$), BHK ($p = 0,001$), SHK-İNSK ($p = 0,008$) ve AK ($p = 0,002$) gruplarının GIT1 H-skor değerleri, normal deriden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. SHK grubunun GIT1 H-skor değerleri, BHK ($p = 0,007$) SHK-İNSK ($p = 0,002$) ve AK ($p < 0,001$) grubunun GIT1 H-skor değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

SHK olgularının aktinik keratoz, metastaz, perinöral invazyon, vasküler invazyon dağılımları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. SHK olgularının aktinik keratoz, metastaz, perinöral invazyon, vasküler invazyon sıklıkları.

	SHK Olguları		
		n	%
Aktinik Keratoz	Var	4	10,8
	Yok	33	89,2
Metastaz	Var	36	97,3
	Yok	1	2,7
Perinöral İnvazyon	Var	33	89,2
	Yok	4	10,8
Vasküler İnvazyon	Var	36	97,3
	Yok	1	2,7

4.5. Alt Gruplarla İlgili Bulgular

SHK-OD grubunun SMAD1 H-skoru değerleri SHK-ID grubunun SMAD1 H-skoru değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,039$).

SHK-OD grubunun AREB6 ve GIT1 H-skoru değerleri SHK-ID grubunun AREB6 ve GIT1 H-skoru değerlerinden anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

BHK-INF grubunun SMAD1, AREB6 ve GIT1 H-skoru değerleri ve BHK-nonINF grubunun SMAD1, AREB6 ve GIT1 H-skoru değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu.

SHK evre 1 ($p=0,017$) ve evre 2 ($p=0,007$) olgularının SMAD1 H-skoru değerleri, evre 0 (Noninvaziv grupAK+SHK-INST) olguların bu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. SHK evre 1 ile evre 2 gruplarının SMAD1 H-skoru değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

SHK evre 1 ($p=0,001$) ve evre 2 ($p=0,002$) olgularının ZEB1(AREB6) H-skoru değerleri, evre 0 olguların bu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. SHK evre 1 ile evre 2 gruplarının ZEB1 H-skoru değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

SHK evre 1 ($p=0,001$) ve evre 2 ($p=0,001$) olgularının GIT1 H-skoru değerleri, evre 0 olguların bu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. SHK evre 1 ile evre 2 gruplarının GIT1 H-skoru değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

SHK, BHK ve SHK-INSK/AK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri incelendiğinde; SHK’da tümör boyutu ile ZEB1(AREB6) H-skoru değerleri arasında zayıf negatif ilişki ($r=-0,350$, $p=0,034$) olduğu, diğer ikili ilişkilerin anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 4.18, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3. SHK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).

	SHK					
	SMAD1		ZEB1		GIT1	
	r	p	r	p	r	p
Cinsiyet	-0,033	0,845	-0,078	0,648	0,105	0,535
Yaş	0,202	0,229	-0,175	0,300	-0,062	0,716
Boyut	0,105	0,538	-0,350	0,034	<0,001	0,998
Derinlik	0,305	0,067	-0,201	0,232	0,041	0,811
Evre	0,108	0,524	-0,016	0,924	0,243	0,147
İnflamasyon	0,015	0,929	0,013	0,938	0,043	0,801
ZEB1	-0,112	0,511	-	-	-	-
GIT1	0,179	0,290	0,225	0,182	-	-

Tablo 4.4. BHK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).

	BHK					
	SMAD1		ZEB1		GIT1	
	r	p	r	p	R	p
Cinsiyet	-0,124	0,486	0,121	0,495	0,105	0,535
Yaş	-0,194	0,271	0,145	0,414	-0,062	0,716
Boyut	0,049	0,781	0,326	0,060	<0,001	0,998
Derinlik	0,091	0,609	0,238	0,175	0,041	0,811
ZEB1	0,045	0,802	-	-	-	-
GIT1	0,264	0,132	-0,119	0,502	-	-

Tablo 4.5. SHK-INSK/AK olgularında sosyodemografik ve klinik özellikler ile SMAD1, ZEB1 ve GIT1 H-skor değerlerinin ilişkileri (Spearman korelasyon tablosu).

	SHK-INSK/AK					
	SMAD1		ZEB1		GIT1	
	r	p	r	p	R	p
Cinsiyet	0,389	0,082	0,140	0,545	-0,130	0,574
Yaş	0,083	0,719	-0,151	0,514	0,168	0,467
Boyut	0,049	0,781	0,326	0,060	-0,263	0,249
ZEB1	0,112	0,630	-	-	-	-
GIT1	0,127	0,583	0,509	0,018	-	-

5. TARTIŞMA

EMT; embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve kanser hücreleri diferansiye hücrelerden daha invaziv/diferansiye olmamış tümöre dönüşümünü de kapsayan karsinogenez (202-204) sırasında gözlenen bir biyolojik sürecin sonucudur. EMT, olasılıkla büyük oranda transkripsiyonel düzeyde kontrol edilen ve en az 4000 genin ekspresyonundaki değişikliklerle karakterli bir durumdur (205).

EMT, tümör progresyonu ve metastaz sırasında oluşabilmektedir (2).

BMP'ler, TGF- β süper ailesine ait multifonksiyonel sitokinlerdir ve hücre diferansiasyon, proliferasyon, migrasyon ve apoptoziste kritik roller oynar (206). BMP'ler, tip I ve tip II serin/treonin kinaz reseptör heteromerik kompleksinin oluşması ile sinyal iletirler (207) ve BMP reseptör regüle edici Smad'lar (R-Smad'lar, Smad1/5/8) yoluyla işlev gösterirler (208). BMP/Smad sinyali, kanser hücresi metastazı ve büyümesinde MAPK aktivasyonuna aracılık eder (194,195). Pankreas kanser doku örneklerinde BMP tarafından indüklenen invazyon için Smad1'in gerektiği bulunmuştur (209). Meme kanseri hücrelerinden köken alan kemik metastazı dokularında, yoğun Smad1 fosforilasyonu ve Smad1/5/8 aktivasyonu olduğu gözlenmiştir (210). Smad1 ekspresyonu/protein düzeyi, baş boyun SHK olgularının prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Servikal lenf nodu metastazı olan baş ve boyun SHK tanısı konmuş bireylerin tümör dokularındaki Smad1 proteini ekspresyonu düzeylerinin, servikal lenf nodu metastazı olmayan baş ve boyun SHK tanısı konmuş bireylerin tümör dokularındaki Smad1 proteini ekspresyonu düzeylerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (6). Biz, SHK'deki Smad1 H-skoru değerlerinin sağlıklı deridekinden yüksek olduğunu bulduk. Bu durum, SHK'de EMT sürecinin işlediği lehine değerlendirilebilir. SHK'de evre düzeyinin ve diferansiasyonun metastaz, invazyon veya prognozla ilişkisi düşünüldüğünde, evre arttıkça ve diferansiasyon kötüleştikçe EMT sürecinin belirginleşmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda, evre I ve II SHK olgularının histopatolojik örneklerindeki Smad1 H-skoru değerleri evre 0 olan olgularinkinden yüksekti. Orta diferansiye SHK olgularının örneklerindeki Smad1 ekspresyonunu iyi diferansiye SHK'lardan yüksek bulmamıza karşın, SHK ile SHK-INSK tümör dokularındaki Smad1 ekspresyonu açısından fark bulmamamız şaşırtıcıdır. Ek

olarak, SHK olgularının deri örneklerinde Smad1 ekspresyonu değerleri ile tümör boyutu, derinliği ve evresi arasında anlamlı ilişki saptamamış olmamız şaşırtıcıdır. Bu bağlamda, bulgularımızın alan yazınla kısmen uyumlu olduğu söylenebilir.

BHK tümör dokularında, bazı Smad proteinlerinin ekspresyonunun hastaların sağlıklı derilerindeki ekspresyondan yüksek olduğunu gösteren bir çalışma vardır (7). Tersine, BHK tümör dokusunda Smad proteinlerinin ekspresyonunun azaldığı da gösterilmiştir (8). Alan yazında BHK tümör dokusunda Smad1 protein ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılamamıştır. Sonuçlarımız, BHK'de Smad1 ekspresyonunun kontrollerden yüksek olduğunu gösterdi. Bu durum, BHK'de de EMT'nin gerçekleştiğini düşündürmektedir. BHK-INF'teki EMT sürecinin BHK-nonINF'tekine göre daha yoğun olması beklenebilir. Ancak, biz bu iki grubun Smad1 ekspresyonu düzeyleri arasında anlamlı fark bulmadık. Ayrıca, BHK'de tümör boyutu ve derinliğinin Smad1 ekspresyonu ile ilişki göstermediğini bulduk.

AK'de, TGF- β 1 yolu ile ilişkili yola bağlı olarak Smad proteinlerinin ekspresyonunun değiştiğini gösteren bir çalışma vardır (8). Diğer bir çalışmada, AK dokusundaki bazı Smad proteini (Smad2, Smad7) ekspresyonlarının ve fosforilasyonunun farklı olmadığı bulunmuştur (211). Alan yazında, AK dokusunda Smad1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılamamıştır. Bulgularımız, AK'deki Smad1 ekspresyonunun kontrollerden yüksek olduğunu gösterdi. AK, SHK öncülü olduğu düşünülen bir lezyondur (212). Bu açıdan bakıldığında, SHK-INSK'deki Smad1 ekspresyonunun SHK'dekinden daha düşük olması beklenir. Fakat, biz, SHK ile SHK-INSK'deki Smad1 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulmadık.

ZEB proteinleri, insan kanserlerinde önemli rol oynamaktadır. ZEB1 ve ZEB2 transkripsiyon faktörleri CDH1 ekspresyonunu azaltarak EMT sürecini başlatmaktadır (213). ZEB1'in (ve ZEB2'nin) ekspresyonu over, mide, pankreas kolorektal tümörler, akciğer küçük hücreli kanseri, oral SHK, osteosarkom ve uterus kanserlerinin agresif davranışları ile ilişkilidir (214-224).

Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, özefagus SHK dokusunda ZEB1 ekspresyonunun bitişikteki kanseröz olmayan dokulardan daha yüksek olduğu; yüksek ZEB1 ekspresyon düzeyinin ileri tümör evresi, tümör derinliği ve yüksek

histolojik derece ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (17). Küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde ZEB1 ekspresyonu artışının invazyon ve migratuar kapasite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (221). Akciğer SHK dokularında ZEB1 protein ekspresyonunun normal akciğer dokusundan, metastaz saptanan olgularda saptanmayanlardan yüksek olduğu belirlenmiştir (225). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, metastatik deri SHK'sinde ZEB1'in yüksek düzeyde eksprese edildiği ve ZEB1 ile birlikte çeşitli belirteçlerdeki değişikliklerin *in vitro* ortamda dağınık migratuar patern ile ilişki gösterdiği gözlenmiştir (18). Sonuçlarımız, SHK'deki ZEB1 ekspresyonunun, SHK-INSK ve sağlıklı deridekinden yüksek olduğunu gösterdi. Bu durum, SHK'de EMT sürecinin işlediğini destekleyen bir bulgudur. SHK-INSK ile kontrol grubu arasında ZEB1 ekspresyonu açısından fark bulmamamız, SHK-INSK'de EMT sürecinin henüz belirgin düzeyde olmadığını düşündürmektedir. SHK'de evre arttıkça ve diferansiyasyon kötüleştikçe EMT sürecinin belirginleşmesi beklenebileceği daha önce de vurgulanmıştı. Çalışmamızda, evre 1 ve 2 SHK olgularının histopatolojik örneklerindeki ZEB1 H-skoru değerleri evre 0 olan olgularinkinden yüksekti. Evre 1 ve 2 SHK arasında ZEB1 ekspresyonu açısından fark yoktu. Orta diferansiye SHK olgularının örneklerindeki ZEB1 ekspresyonu, iyi diferansiye SHK olgularının örneklerinden anlamlı düzeyde farklı değildi. Bu sonuçlar, SHK'de ZEB1 ekspresyonunun daha ileri evre veya derecedeki olgularda yüksek düzeylere çıkabileceğini düşündürmektedir.

İngilizce kaynaklarda BHK dokularında ZEB1 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. Ancak, karsinogenezle ve tümörün agresif davranışları ile ilişkili olan “hedgehog” sinyalinin inhibisyonu EMT sürecini indüklemekte ve ZEB1 ekspresyonunda artışla kendini göstermektedir (19). İlerlemiş BHK'de “hedgehog pathway” inhibe olmuştur (20) ve bu nedenle ZEB1 ekspresyonunda artış beklenir. Sonuçlarımız, BHK'de ZEB1 ekspresyonunun kontrollerden yüksek olmadığını gösterdi. BHK-INF'teki EMT sürecinin BHK-nonINF'tekine göre daha yoğun olması bekleyebiliriz. Ancak, bu iki grubun ZEB1 ekspresyonu düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca, BHK'de tümör boyutu ve derinliğinin ZEB1 ekspresyonu ile ilişki göstermediğini bulduk.

AK'de ZEB1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. EMT'de CDH1 ekspresyonunun azalması metastaz formasyonu sürecinde de önemlidir (2,3). CDH1, kalsiyum bağımlı bir intrasellüler adhezyon molekülüdür ve epitelyal stabilitenin sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir (226). ZEB1, bir CDH1 baskılayıcısıdır (227). Baş ve boyun SHK hücre dizilerinde ZEB1 ve CDH1 ekspresyon düzeylerinin negatif ilişki gösterdiği gözlenmiştir (228, 229). AK'nin SHK'ye dönüşebileceği ile ilgili kanıtlar yetersizdir, fakat böyle bir risk olduğu görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (212). O zaman, AK'de de CDH1 ekspresyonunun azalması ve ZEB1 ekspresyonunun artması beklenen bir durumdur. Ancak, çalışmamızda değerlendirilen AK dokularında ZEB1 ekspresyonu kontrollerden yüksek fakat anlamlı düzeyde farklı değildi.

GIT1'in, insan karaciğer kanserinin büyümesinde ve metastazında etkili bir protein olduğu bildirilmiştir (230). Meme kanseri dokusunda, GIT1'in yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (231). Oral SHK tümör dokusundaki GIT1 ekspresyonunun normal oral dokudan daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur ve GIT1'in oral SHK için hem metastaz ve invazyonun predikte edilmesinde yardımcı olabileceği hem de prognostik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (15). Çalışmamızda, alan yazına paralel biçimde SHK ve SHK-INSK dokusundaki GIT1 ekspresyonunun kontrolden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk.

BHK ve AK'de GIT1 ekspresyonu düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşılamamıştır. Bizim sonuçlarımız, BHK ve AK dokularındaki GIT1 ekspresyonunun kontroldekinden daha yüksek olduğunu gösterdi.

GIT1 düzeyleri ile Smad1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Kemik iyileşmesi hayvan modelinin değerlendirildiği bir çalışmada, GIT1 "knockout" farelerde Smad1/5/8 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (232). Alan yazında, GIT1 düzeyleri ile ZEB1 düzeylerinin ilişkisini değerlendiren çalışma ile karşılaşılamamıştır. Bir deri yara iyileşmesi hayvan modeli çalışmasının sonuçlarına dayanarak, Smad1 düzeyleri ile ZEB1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu söylenebilir (233). Bizim sonuçlarımız, SHK ve BHK gruplarında, Smad1, ZEB1 ve GIT1 ekspresyonlarının ilişkili olmadığını gösterdi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda normal deri, AK, SHK-INSK, BHK, SHK olgularında epitelyal mezenkimal geçiş ile ilişkili proteinler olan SMAD1, AREB6, GIT1 değerlerini araştırdık.
- SMAD1, AREB6 ve GIT1 değerlerini SHK, BHK, SHK-İNSK, AK'da kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı.
- SHK da bütün değerler diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptandı.
- BHK-INF, BHK-non INF grupları arasında hiçbir protein düzeylerinde farklılık saptanmadı.
- SHK-OD grubunun SMAD1 H-skoru değerleri SHK-ID grubunun SMAD1 H-skoru değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. AREB6 ve GIT1 proteinlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.
- BHK'da her ne kadar metastaz yapma yeteneği az olsa da SMAD1, AREB6 ve GIT1 değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptandı.
- Deri tümörlerinde EMT sürecinin aktif bir mekanizma olduğu görülmektedir. Daha saldırgan bir kanser tipi olan SHK'da BHK'ya göre daha belirgin olarak kontrol edildiği düşünülmüştür.
- Bu sonuçlar, SMAD1, AREB6 ve GIT1 ile ilişkili genlerin araştırılması non-melanotik deri tümörlerinde tedavi ve metastazın önlenmesi yeni bir moleküler hedef olarak faydalı olabileceğini akla getirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hay, E.D. and Zuk, A., *Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced*. Am J Kidney Dis, 1995; 26(4): pp. 678-90.
2. Thiery, J.P., *Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression*. Nat Rev Cancer, 2002; 2(6): pp. 442-54.
3. Thiery, J.P. and Sleeman, J.P., *Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006; 7(2): pp. 131-42.
4. Itoh, S., Itoh, F., Goumans, M.J., and Ten Dijke, P., *Signaling of transforming growth factor-beta family members through Smad proteins*. Eur J Biochem, 2000; 267(24): pp. 6954-67.
5. Peinado, H., Olmeda, D., and Cano, A., *Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype?* Nat Rev Cancer, 2007; 7(6): pp. 415-28.
6. Xu, T., Yu, C.Y., Sun, J.J., Liu, Y., Wang, X.W., Pi, L.M., Tian, Y.Q., and Zhang, X., *Bone morphogenetic protein-4-induced epithelial-mesenchymal transition and invasiveness through Smad1-mediated signal pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Arch Med Res, 2011; 42(2): pp. 128-37.
7. Gambichler, T., Skrygan, M., Kaczmarczyk, J.M., Hyun, J., Tomi, N.S., Sommer, A., Bechara, F.G., Boms, S., Brockmeyer, N.H., Altmeyer, P., and Kreuter, A., *Increased expression of TGF-beta/Smad proteins in basal cell carcinoma*. Eur J Med Res, 2007; 12(10): pp. 509-14.
8. Lange, D., Persson, U., Wollina, U., ten Dijke, P., Castelli, E., Heldin, C.H., and Funa, K., *Expression of TGF-beta related Smad proteins in human epithelial skin tumors*. Int J Oncol, 1999; 14(6): pp. 1049-56.
9. Hsu, R.M., Tsai, M.H., Hsieh, Y.J., Lyu, P.C., and Yu, J.S., *Identification of MYO18A as a novel interacting partner of the PAK2/betaPIX/GIT1 complex and its potential function in modulating epithelial cell migration*. Mol Biol Cell, 2010; 21(2): pp. 287-301.
10. Manabe, R., Kovalenko, M., Webb, D.J., and Horwitz, A.R., *GIT1 functions in a motile, multi-molecular signaling complex that regulates protrusive activity and cell migration*. J Cell Sci, 2002; 115(Pt 7): pp. 1497-510.
11. Hajdo-Milasinovic, A., van der Kammen, R.A., Moneva, Z., and Collard, J.G., *Rac3 inhibits adhesion and differentiation of neuronal cells by modifying GIT1 downstream signaling*. J Cell Sci, 2009; 122(Pt 12): pp. 2127-36.

12. Hoefen, R.J. and Berk, B.C., *The multifunctional GIT family of proteins*. J Cell Sci, 2006; 119(Pt 8): pp. 1469-75.
13. Schmalzigaug, R., Garron, M.L., Roseman, J.T., Xing, Y., Davidson, C.E., Arold, S.T., and Premont, R.T., *GIT1 utilizes a focal adhesion targeting-homology domain to bind paxillin*. Cell Signal, 2007; 19(8): pp. 1733-44.
14. Ren, Y., Yu, L., Fan, J., Rui, Z., Hua, Z., Zhang, Z., Zhang, N., and Yin, G., *Phosphorylation of GIT1 tyrosine 321 is required for association with FAK at focal adhesions and for PDGF-activated migration of osteoblasts*. Mol Cell Biochem, 2012; 365(1-2): pp. 109-18.
15. Huang, W.C., Chan, S.H., Jang, T.H., Chang, J.W., Ko, Y.C., Yen, T.C., Chiang, S.L., Chiang, W.F., Shieh, T.Y., Liao, C.T., Juang, J.L., Wang, H.C., Cheng, A.J., Lu, Y.C., and Wang, L.H., *miRNA-491-5p and GIT1 serve as modulators and biomarkers for oral squamous cell carcinoma invasion and metastasis*. Cancer Res, 2013; 74(3): pp. 751-64.
16. Sanchez-Tillo, E., Lazaro, A., Torrent, R., Cuatrecasas, M., Vaquero, E.C., Castells, A., Engel, P., and Postigo, A., *ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1*. Oncogene, 2010; 29(24): pp. 3490-500.
17. Yang, X., Wang, Q., Dai, W., Zhang, J., and Chen, X., *Overexpression of zinc finger E-box binding homeobox factor 1 promotes tumor invasiveness and confers unfavorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma*. Tumour Biol, 2014. [Epub ahead of print]
18. Toll, A., Masferrer, E., Hernandez-Ruiz, M.E., Ferrandiz-Pulido, C., Yebenes, M., Jaka, A., Tuneu, A., Jucgla, A., Gimeno, J., Baro, T., Casado, B., Gandarillas, A., Costa, I., Mojal, S., Pena, R., de Herreros, A.G., Garcia-Patos, V., Pujol, R.M., and Hernandez-Munoz, I., *Epithelial to mesenchymal transition markers are associated with an increased metastatic risk in primary cutaneous squamous cell carcinomas but are attenuated in lymph node metastases*. J Dermatol Sci, 2013; 72(2): pp. 93-102.
19. Maitah, M.Y., Ali, S., Ahmad, A., Gadgeel, S., and Sarkar, F.H., *Up-regulation of sonic hedgehog contributes to TGF-beta1-induced epithelial to mesenchymal transition in NSCLC cells*. PLoS One, 2011; 6(1): pp. e16068.
20. Von Hoff, D.D., LoRusso, P.M., Rudin, C.M., Reddy, J.C., Yauch, R.L., Tibes, R., Weiss, G.J., Borad, M.J., Hann, C.L., Brahmer, J.R., Mackey, H.M., Lum, B.L., Darbonne, W.C., Marsters, J.C., Jr., de Sauvage, F.J., and Low, J.A., *Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2009; 361(12): pp. 1164-72.
21. Snell, R., S., *Klinik anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998, pp. 4-7.
22. Toprak, M., *Anatomi*. İstanbul: Dizgi Ajans, 1992, pp. 678-95.

23. Eroschenko, V.P., *Histoloji atlası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2001.
24. Grabb, S., *Plastic Surgery*. New York: Lippincott-Raven, 1997, pp. 47-61.
25. Diepgen, T.L. and Mahler, V., *The epidemiology of skin cancer*. Br J Dermatol, 2002; 146 Suppl 61: pp. 1-6.
26. Katalinic, A., Kunze, U., and Schafer, T., *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*. Br J Dermatol, 2003; 149(6): pp. 1200-6.
27. William, J.D., Berger, T., and Elston, D., *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology (James, Andrew's Disease of the Skin)*. 10th ed., 2006.
28. Rubin, A.I., Chen, E.H., and Ratner, D., *Basal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005; 353(21): pp. 2262-9.
29. Glass, A.G. and Hoover, R.N., *The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer*. JAMA, 1989; 262(15): pp. 2097-100.
30. Rogers, H.W., Weinstock, M.A., Harris, A.R., Hinckley, M.R., Feldman, S.R., Fleischer, A.B., and Coldiron, B.M., *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. Arch Dermatol, 2010; 146(3): pp. 283-7.
31. Garbe, C., *Increasing incidence of malignant melanoma*. Hautarzt, 2000; 51(7): p. 518.
32. Garbe, C., McLeod, G.R., and Buettner, P.G., *Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe*. Cancer, 2000; 89(6): pp. 1269-78.
33. Terzioğlu, F.Y., *Melanom, bazal hücreli karsinom, displastik nevüs ve seboreik keratozlu olguların demografik ve dermoskopik özellikleri*, in *Dermatoloji Anabilim Dalı*. 2010, Gazi Üniversitesi: Ankara.
34. Owens, D.M. and Watt, F.M., *Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours*. Nat Rev Cancer, 2003; 3(6): pp. 444-51.
35. Roewert-Huber, J., Lange-Asschenfeldt, B., Stockfleth, E., and Kerl, H., *Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2007; 157 Suppl 2: pp. 47-51.
36. Bologna, J.L., Jorizzo, J.L., and Schaffer, J.V., *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
37. Temel, M., *Bazal hücreli karsinomda büyüme inhibe edici faktör-2'nin (ING-2) fonksiyonlarının araştırılması*, in *Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi*. 2011, Gaziantep Üniversitesi: Gaziantep.

38. Tilli, C.M., Van Steensel, M.A., Krekels, G.A., Neumann, H.A., and Ramaekers, F.C., *Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2005; 152(6): pp. 1108-24.
39. Moser, S., Borm, J., and Mihic-Probst, D., *Metastatic basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014; 117(2): pp. 79-82.
40. Miller, D.L. and Weinstock, M.A., *Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence*. J Am Acad Dermatol, 1994; 30(5 Pt 1): pp. 774-8.
41. Rogers, H.W., Weinstock, M.A., Harris, A.R., Hinckley, M.R., Feldman, S.R., Fleischer, A.B., and Coldiron, B.M., *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. Arch Dermatol, 146(3): pp. 283-7.
42. Baxter, J.M., Patel, A.N., and Varma, S., *Facial basal cell carcinoma*. BMJ, 2012; 345: p. e5342.
43. Goldsmith, L.A. and Fitzpatrick, T.B., *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
44. Staples, M., Marks, R., and Giles, G., *Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect?* Int J Cancer, 1998; 78(2): pp. 144-8.
45. Situm, M., Buljan, M., Bulat, V., Lugovic Mihic, L., Bolanca, Z., and Simic, D., *The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma*. Coll Antropol, 2008; 32 Suppl 2: pp. 167-70.
46. Madan, V., Hoban, P., Strange, R.C., Fryer, A.A., and Lear, J.T., *Genetics and risk factors for basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2006; 154 Suppl 1: pp. 5-7.
47. Naldi, L., DiLandro, A., D'Avanzo, B., and Parazzini, F., *Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study*. J Am Acad Dermatol, 2000; 42(3): pp. 446-52.
48. Netscher, D.T. and Spira, M., *Basal Cell Carcinoma: An Overview of Tumor Biology and Treatment*. Plast Reconstr Surg, 2004; 113: pp. 74e-94e.
49. Odom, R.B., James, W.D., and Berger, T.G., *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
50. Takahashi, C., Kanazawa, N., Yoshikawa, Y., Yoshikawa, R., Saitoh, Y., Chiyo, H., Tanizawa, T., Hashimoto-Tamaoki, T., and Nakano, Y., *Germline PTCH1 mutations in Japanese basal cell nevus syndrome patients*. J Hum Genet, 2009; 54(7): pp. 403-8.

51. Musani, V., Cretnik, M., Situm, M., Basta-Juzbasic, A., and Levanat, S., *Gorlin syndrome patient with large deletion in 9q22.32-q22.33 detected by quantitative multiplex fluorescent PCR*. *Dermatology*, 2009; 219(2): pp. 111-8.
52. Fine, J.D., Johnson, L.B., Weiner, M., Li, K.P., and Suchindran, C., *Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006*. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60(2): pp. 203-11.
53. Lehmann, A.R., McGibbon, D., and Stefanini, M., *Xeroderma pigmentosum*. *Orphanet J Rare Dis*, 2011; 6: pp. 70.
54. Sijmons, R.H., *Encyclopaedia of tumour-associated familial disorders. Part I: from AIMA to CHIME syndrome*. *Hered Cancer Clin Pract*, 2008; 6(1): pp. 22-57.
55. Nikolaou, V., Stratigos, A.J., and Tsao, H., *Hereditary nonmelanoma skin cancer*. *Semin Cutan Med Surg*, 2012; 31(4): pp. 204-10.
56. Athar, M., Tang, X., Lee, J.L., Kopelovich, L., and Kim, A.L., *Hedgehog signalling in skin development and cancer*. *Exp Dermatol*, 2006; 15(9): pp. 667-77.
57. de Zwaan, S.E. and Haass, N.K., *Genetics of basal cell carcinoma*. *Australas J Dermatol*, 51(2): pp. 81-92; quiz 93-4.
58. Tostar, U., Malm, C.J., Meis-Kindblom, J.M., Kindblom, L.G., Toftgard, R., and Unden, A.B., *Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development*. *J Pathol*, 2006; 208(1): pp. 17-25.
59. Nilsel, İ., A.P., Ayşe, D., Gülen, A., and Gürer., M.A., *Melanom Dışı Deri Kanserlerinde bcl-2 ve p53 Protein Ekspresyonu*. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*, 2001; 11: s. 191-94.
60. McGuire, J.F., Ge, N.N., and Dyson, S., *Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior*. *Am J Otolaryngol*, 2009; 30(2): pp. 121-33.
61. Saldanha, G., Fletcher, A., and Slater, D.N., *Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update*. *Br J Dermatol*, 2003; 148(2): pp. 195-202.
62. Firnhaber, J.M., *Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma*. *Am Fam Physician*, 2012; 86(2): pp. 161-8.
63. Carr, R.A., Taibjee, S.M., and Sanders, D.S.A., *Basaloid skin tumours: Basal cell carcinoma*. *Current Diagnostic Pathology*, 2007; 13: pp. 252-72.

64. Sellheyer, K., Nelson, P., Kutzner, H., and Patel, R.M., *The immunohistochemical differential diagnosis of microcystic adnexal carcinoma, desmoplastic trichoepithelioma and morpheaform basal cell carcinoma using BerEP4 and stem cell markers*. J Cutan Pathol, 2013; 40(4): pp. 363-70.
65. Kim, H.S., Kim, T.W., Mun, J.H., Song, M., Ko, H.C., Kim, B.S., and Kim, M.B., *Basal cell carcinoma-mimicking lesions in korean clinical settings*. Ann Dermatol, 2014; 26(4): pp. 431-6.
66. Hussain, M. and Earley, M.J., *The incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit*. Ir Med J, 2003; 96(1): pp. 18-20.
67. Roozeboom, M.H., Arits, A.H., Nelemans, P.J., and Kelleners-Smeets, N.W., *Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials*. Br J Dermatol, 2012; 167(4): pp. 733-56.
68. Mosterd, K., Krekels, G.A., Nieman, F.H., Ostertag, J.U., Essers, B.A., Dirksen, C.D., Steijlen, P.M., Vermeulen, A., Neumann, H., and Kelleners-Smeets, N.W., *Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up*. Lancet Oncol, 2008; 9(12): pp. 1149-56.
69. Paoli, J., Daryoni, S., Wennberg, A.M., Molne, L., Gillstedt, M., Miocic, M., and Stenquist, B., *5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma*. Acta Derm Venereol, 91(6): pp. 689-93.
70. Peikert, J.M., *Prospective trial of curettage and cryosurgery in the management of non-facial, superficial, and minimally invasive basal and squamous cell carcinoma*. Int J Dermatol, 2011; 50(9): pp. 1135-8.
71. Moesen, I., Duncan, M., Cates, C., Taylor, A., Wintle, R.V., Ismail, A., Lim, D.K., and Tyers, A.G., *Nitrous oxide cryotherapy for primary periocular basal cell carcinoma: outcome at 5 years follow-up*. Br J Ophthalmol, 2011; 95(12): pp. 1679-81.
72. El-Tonsy, M.H., El-Domyati, M.M., El-Sawy, A.E., El-Din, W.H., Anbar Tel, D., and Raouf, H.A., *Continuous-wave Nd:Yag laser hyperthermia: a successful modality in treatment of basal cell carcinoma*. Dermatol Online J, 2004; 10(2): p. 3.
73. Nouri, K., Chang, A., Trent, J.T., and Jimenez, G.P., *Ultrapulse CO₂ used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome*. Dermatol Surg, 2002; 28(3): pp. 287-90.

74. Lazareth, V., *Management of non-melanoma skin cancer*. Semin Oncol Nurs, 2013; 29(3): pp. 182-94.
75. Love, W.E., Bernhard, J.D., and Bordeaux, J.S., *Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review*. Arch Dermatol, 2009; 145(12): pp. 1431-8.
76. Dauden, E., *Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 25(11): pp. 1304-10.
77. McCusker, M., Basset-Seguin, N., Dummer, R., Lewis, K., Schadendorf, D., Sekulic, A., Hou, J., Wang, L., Yue, H., and Hauschild, A., *Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease*. Eur J Cancer, 2014; 50(4): pp. 774-83.
78. Ionescu, D.N., Arida, M., and Jukic, D.M., *Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation*. Arch Pathol Lab Med, 2006; 130(1): pp. 45-51.
79. Szewczyk, M.P., Pazdrowski, J., Danczak-Pazdrowska, A., Golusinski, P., Majchrzak, E., Luczewski, L., Marszalek, S., Silny, W., and Golusinski, W., *Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma*. Postepy Dermatol Alergol, 2014; 31(3): pp. 146-51.
80. Netscher, D.T., Leong, M., Orengo, I., Yang, D., Berg, C., and Krishnan, B., *Cutaneous malignancies: melanoma and nonmelanoma types*. Plast Reconstr Surg, 2011; 127(3): pp. 37e-56e.
81. Behshad, R., Garcia-Zuazaga, J., and Bordeaux, J.S., *Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature*. Br J Dermatol, 2011; 165(6): pp. 1169-77.
82. Weinberg, A.S., Ogle, C.A., and Shim, E.K., *Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update*. Dermatol Surg, 2007; 33(8): pp. 885-99.
83. Alam, M. and Ratner, D., *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2001; 344(13): pp. 975-83.
84. Harvey, I., Frankel, S., Marks, R., Shalom, D., and Nolan-Farrell, M., *Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study*. Br J Cancer, 1996; 74(8): pp. 1302-7.
85. Zanetti, R., Rosso, S., Martinez, C., Nieto, A., Miranda, A., Mercier, M., Loria, D.I., Osterlind, A., Greinert, R., Navarro, C., Fabbrocini, G., Barbera, C., Sancho-Garnier, H., Gafa, L., Chiarugi, A., and Mossotti, R., *Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study*. Br J Cancer, 2006; 94(5): pp. 743-51.

86. Yanofsky, V.R., Mercer, S.E., and Phelps, R.G., *Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review*. J Skin Cancer, 2011; 2011: p. 210813.
87. de Gruijl, F.R., van Kranen, H.J., and Mullenders, L.H., *UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer*. J Photochem Photobiol B, 2001; 63(1-3): pp. 19-27.
88. Armstrong, B.K. and Krickler, A., *The epidemiology of UV induced skin cancer*. J Photochem Photobiol B, 2001; 63(1-3): pp. 8-18.
89. Tsai, K.Y. and Tsao, H., *The genetics of skin cancer*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2004; 131C(1): pp. 82-92.
90. Rosso, S., Zanetti, R., Martinez, C., Tormo, M.J., Schraub, S., Sancho-Garnier, H., Franceschi, S., Gafa, L., Perea, E., Navarro, C., Laurent, R., Schrameck, C., Talamini, R., Tumino, R., and Wechsler, J., *The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin*. Br J Cancer, 1996; 73(11): pp. 1447-54.
91. Schmitt, J., Seidler, A., Diepgen, T.L., and Bauer, A., *Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2011; 164(2): pp. 291-307.
92. Nijsten, T.E. and Stern, R.S., *The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study*. J Invest Dermatol, 2003; 121(2): pp. 252-8.
93. Lindelof, B., Sigurgeirsson, B., Tegner, E., Larko, O., Johannesson, A., Berne, B., Ljunggren, B., Andersson, T., Molin, L., Nylander-Lundqvist, E., and Emtestam, L., *PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study*. Br J Dermatol, 1999; 141(1): pp. 108-12.
94. Stern, R.S., *The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study*. J Am Acad Dermatol, 2012; 66(4): pp. 553-62.
95. Lever, L.R. and Lawrence, C.M., *Nonmelanoma skin cancer associated with use of a tanning bed*. N Engl J Med, 1995; 332(21): pp. 1450-1.
96. Karagas, M.R., Stannard, V.A., Mott, L.A., Slattery, M.J., Spencer, S.K., and Weinstock, M.A., *Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers*. J Natl Cancer Inst, 2002; 94(3): pp. 224-6.
97. Wehner, M.R., Shive, M.L., Chren, M.M., Han, J., Qureshi, A.A., and Linos, E., *Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2012; 345: p. e5909.

98. Guo, H.R., Yu, H.S., Hu, H., and Monson, R.R., *Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC)*. *Cancer Causes Control*, 2001; 12(10): pp. 909-16.
99. Karagas, M.R., Stukel, T.A., Morris, J.S., Tosteson, T.D., Weiss, J.E., Spencer, S.K., and Greenberg, E.R., *Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study*. *Am J Epidemiol*, 2001; 153(6): pp. 559-65.
100. Kishikawa, M., Koyama, K., Iseki, M., Kobuke, T., Yonehara, S., Soda, M., Ron, E., Tokunaga, M., Preston, D.L., Mabuchi, K., and Tokuoka, S., *Histologic characteristics of skin cancer in Hiroshima and Nagasaki: background incidence and radiation effects*. *Int J Cancer*, 2005; 117(3): pp. 363-9.
101. Karagas, M.R., Nelson, H.H., Sehr, P., Waterboer, T., Stukel, T.A., Andrew, A., Green, A.C., Bavinck, J.N., Perry, A., Spencer, S., Rees, J.R., Mott, L.A., and Pawlita, M., *Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin*. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98(6): pp. 389-95.
102. Struijk, L., Bouwes Bavinck, J.N., Wanningen, P., van der Meijden, E., Westendorp, R.G., Ter Schegget, J., and Feltkamp, M.C., *Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma*. *J Invest Dermatol*, 2003; 121(6): pp. 1531-5.
103. Iftner, A., Klug, S.J., Garbe, C., Blum, A., Stancu, A., Wilczynski, S.P., and Iftner, T., *The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors*. *Cancer Res*, 2003; 63(21): pp. 7515-9.
104. Hall, L., Struijk, L., Neale, R.E., and Feltkamp, M.C., *Re: Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin*. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98(19): pp. 1425-6.
105. Paradisi, A., Waterboer, T., Sampogna, F., Tabolli, S., Simoni, S., Pawlita, M., and Abeni, D., *Seropositivity for human papillomavirus and incidence of subsequent squamous cell and basal cell carcinomas of the skin in patients with a previous nonmelanoma skin cancer*. *Br J Dermatol*, 2011; 165(4): pp. 782-91.
106. Jensen, P., Hansen, S., Moller, B., Leivestad, T., Pfeffer, P., Geiran, O., Fauchald, P., and Simonsen, S., *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40(2 Pt 1): pp. 177-86.

107. Berg, D. and Otley, C.C., *Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management*. J Am Acad Dermatol, 2002; 47(1): pp. 1-17; quiz 18-20.
108. Kempf, W., Mertz, K.D., Hofbauer, G.F., and Tinguely, M., *Skin cancer in organ transplant recipients*. Pathobiology, 2013; 80(6): pp. 302-9.
109. Fortina, A.B., Piaserico, S., Caforio, A.L., Abeni, D., Alaibac, M., Angelini, A., Iliceto, S., and Peserico, A., *Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients*. Arch Dermatol, 2004; 140(9): pp. 1079-85.
110. Silverberg, M.J., Leyden, W., Warton, E.M., Quesenberry, C.P., Jr., Engels, E.A., and Asgari, M.M., *HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer*. J Natl Cancer Inst, 2013; 105(5): pp. 350-60.
111. Zwald, F.O. and Brown, M., *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 2011; 65(2): pp. 263-79; quiz 280.
112. Brewer, J.D., Colegio, O.R., Phillips, P.K., Roenigk, R.K., Jacobs, M.A., Van de Beek, D., Dierkhising, R.A., Kremers, W.K., McGregor, C.G., and Otley, C.C., *Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant*. Arch Dermatol, 2009; 145(12): pp. 1391-6.
113. Ramsay, H.M., Reece, S.M., Fryer, A.A., Smith, A.G., and Harden, P.N., *Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients*. Transplantation, 2007; 84(3): pp. 437-9.
114. Lindelof, B., Sigurgeirsson, B., Gabel, H., and Stern, R.S., *Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation*. Br J Dermatol, 2000; 143(3): pp. 513-9.
115. Love, R.L. and Breidahl, A.F., *Acute squamous cell carcinoma arising within a recent burn scar in a 14-year-old boy*. Plast Reconstr Surg, 2000; 106(5): pp. 1069-71.
116. Friedman, R., Hanson, S., and Goldberg, L.H., *Squamous cell carcinoma arising in a Leishmania scar*. Dermatol Surg, 2003; 29(11): pp. 1148-9.
117. Robert, C., Arnault, J.P., and Mateus, C., *RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma*. Curr Opin Oncol, 2011; 23(2): pp. 177-82.
118. Black, A.P. and Ogg, G.S., *The role of p53 in the immunobiology of cutaneous squamous cell carcinoma*. Clin Exp Immunol, 2003; 132(3): pp. 379-84.

119. Nakane, H., Takeuchi, S., Yuba, S., Saijo, M., Nakatsu, Y., Murai, H., Nakatsuru, Y., Ishikawa, T., Hirota, S., Kitamura, Y., and et al., *High incidence of ultraviolet-B-or chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum group A gene*. *Nature*, 1995; 377(6545): pp. 165-8.
120. Tu, Y., Bates, S., and Pfeifer, G.P., *Sequence-specific and domain-specific DNA repair in xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome cells*. *J Biol Chem*, 1997; 272(33): pp. 20747-55.
121. Cleaver, J.E., Thompson, L.H., Richardson, A.S., and States, J.C., *A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy*. *Hum Mutat*, 1999; 14(1): pp. 9-22.
122. Johnson, R.E., Kondratick, C.M., Prakash, S., and Prakash, L., *hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum*. *Science*, 1999; 285(5425): pp. 263-5.
123. Kraemer, K.H., Lee, M.M., Andrews, A.D., and Lambert, W.C., *The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm*. *Arch Dermatol*, 1994; 130(8): pp. 1018-21.
124. Kiprono, S.K., Chaula, B.M., and Beltraminelli, H., *Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review*. *BMC Cancer*, 2014; 14: p. 157.
125. Majewski, S. and Jablonska, S., *Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion*. *Cancer Res*, 1997; 57(19): pp. 4214-6.
126. Hussain, S.K., Sundquist, J., and Hemminki, K., *The effect of having an affected parent or sibling on invasive and in situ skin cancer risk in Sweden*. *J Invest Dermatol*, 2009; 129(9): pp. 2142-7.
127. Milan, T., Verkasalo, P.K., Kaprio, J., Koskenvuo, M., and Pukkala, E., *Malignant skin cancers in the Finnish Twin Cohort: a population-based study, 1976-97*. *Br J Dermatol*, 2002; 147(3): pp. 509-12.
128. Kharazmi, E., Fallah, M., Sundquist, K., and Hemminki, K., *Familial risk of early and late onset cancer: nationwide prospective cohort study*. *BMJ*, 2012; 345: p. e8076.
129. Cowen, E.W., Nguyen, J.C., Miller, D.D., McShane, D., Arron, S.T., Prose, N.S., Turner, M.L., and Fox, L.P., *Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole*. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62(1): pp. 31-7.

130. McCarthy, K.L., Playford, E.G., Looke, D.F., and Whitby, M., *Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy*. Clin Infect Dis, 2007; 44(5): pp. e55-6.
131. Vanacker, A., Fabre, G., Van Dorpe, J., Peetermans, W.E., and Maes, B., *Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma associated with prolonged voriconazole therapy in a renal transplant patient*. Am J Transplant, 2008; 8(4): pp. 877-80.
132. Epaulard, O., Saint-Raymond, C., Villier, C., Charles, J., Roch, N., Beani, J.C., and Leccia, M.T., *Multiple aggressive squamous cell carcinomas associated with prolonged voriconazole therapy in four immunocompromised patients*. Clin Microbiol Infect, 2010; 16(9): pp. 1362-4.
133. Brunel, A.S., Fraisse, T., Lechiche, C., Pinzani, V., Mauboussin, J.M., and Sotto, A., *Multifocal squamous cell carcinomas in an HIV-infected patient with a long-term voriconazole therapy*. AIDS, 2008; 22(7): pp. 905-6.
134. Kaae, J., Boyd, H.A., Hansen, A.V., Wulf, H.C., Wohlfahrt, J., and Melbye, M., *Photosensitizing medication use and risk of skin cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010; 19(11): pp. 2942-9.
135. Jensen, A.O., Thomsen, H.F., Engebjerg, M.C., Olesen, A.B., Sorensen, H.T., and Karagas, M.R., *Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study*. Br J Cancer, 2008; 99(9): pp. 1522-8.
136. Chen, A.C., Halliday, G.M., and Damian, D.L., *Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention*. Pathology, 2013; 45(3): pp. 331-41.
137. Hantschmann, P. and Kurzl, R., *Regulation of apoptosis in squamous cell carcinoma of the vulva*. J Reprod Med, 2000; 45(8): pp. 633-42.
138. Tan, K.B. and Lee, Y.S., *Immunoexpression of Bcl-x in squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: differences in pattern and correlation with pathobiology*. Histopathology, 2009; 55(3): pp. 338-45.
139. Dallaglio, K., Petrachi, T., Marconi, A., Truzzi, F., Lotti, R., Saltari, A., Morandi, P., Puviani, M., Maiorana, A., and Pincelli, C., *Expression of nuclear survivin in normal skin and squamous cell carcinoma: a possible role in tumour invasion*. Br J Cancer, 2014; 110(1): pp. 199-207.
140. Bastiaens, M.T., ter Huurne, J.A., Kielich, C., Gruis, N.A., Westendorp, R.G., Vermeer, B.J., and Bavinck, J.N., *Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair*. Am J Hum Genet, 2001; 68(4): pp. 884-94.
141. English, D.R., Armstrong, B.K., Krickler, A., Winter, M.G., Heenan, P.J., and Randell, P.L., *Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study*. Int J Cancer, 1998; 76(5): pp. 628-34.

142. Brenn, T. and McKee, P.H., *Tumors of the Surface Epithelium*, in *Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 2*, P.H. McKee, E. Calonje, and S.R. Granter, Editors. China: Elsevier Limited, 2005, pp. 1153-240.
143. Kirkham, N., *Tumors and Cysts of the Epidermis*, in *Lever's Histopathology of the Skin*, E. David, Editor. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 805-66.
144. Lajer, C.B., Nielsen, F.C., Friis-Hansen, L., Norrild, B., Borup, R., Garnaes, E., Rossing, M., Specht, L., Therkildsen, M.H., Nauntofte, B., Dabelsteen, S., and von Buchwald, C., *Different miRNA signatures of oral and pharyngeal squamous cell carcinomas: a prospective translational study*. *Br J Cancer*, 2011; 104(5): pp. 830-40.
145. Zargaran, M. and Baghaei, F., *A clinical, histopathological and immunohistochemical approach to the bewildering diagnosis of keratoacanthoma*. *J Dent (Shiraz)*, 2014; 15(3): pp. 91-7.
146. Qaisi, M., Vorrasi, J., Lubek, J., and Ord, R., *Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014; 72(8): pp. 1511-6.
147. Asato, Y., Taira, K., Yamamoto, Y., and Uezato, H., *Detection of human papillomavirus type 11 in a case of Buschke-Lowenstein tumor*. *Eur J Dermatol*, 2008; 18(3): pp. 329-31.
148. Braga, J.C., Nadal, S.R., Stiepcich, M., Framil, V.M., and Muller, H., *Buschke -Loewenstein tumor: identification of HPV type 6 and 11*. *An Bras Dermatol*, 2012; 87(1): pp. 131-4.
149. Leiter, U., Eigentler, T., and Garbe, C., *Epidemiology of skin cancer*. *Adv Exp Med Biol*, 2014; 810: pp. 120-40.
150. Brantsch, K.D., Meisner, C., Schonfisch, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Rocken, M., and Breuninger, H., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. *Lancet Oncol*, 2008; 9(8): pp. 713-20.
151. Mateus, C., *Cutaneous squamous cell carcinoma*. *Rev Prat*, 2014; 64(1): pp. 45-52.
152. Shea, J.M., *How is Skin Cancer Treated*, in *Frequently Asked Questions About Skin Cancer*, J.M. Shea, Editor. New York: The Rosen Publishing Group, 2013, pp. 39-50.
153. Lim, J.L. and Asgari, M. 2014 (cited 15/12/2014); Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-scc#H575170>.

154. Polyak, K. and Weinberg, R.A., *Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits*. Nat Rev Cancer, 2009; 9(4): pp. 265-73.
155. Mani, S.A., Guo, W., Liao, M.J., Eaton, E.N., Ayyanan, A., Zhou, A.Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C.C., Shipitsin, M., Campbell, L.L., Polyak, K., Brisken, C., Yang, J., and Weinberg, R.A., *The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells*. Cell, 2008; 133(4): pp. 704-15.
156. Carver, E.A., Jiang, R., Lan, Y., Oram, K.F., and Gridley, T., *The mouse snail gene encodes a key regulator of the epithelial-mesenchymal transition*. Mol Cell Biol, 2001; 21(23): pp. 8184-8.
157. Kong, W., Li, S., Liu, C., Bari, A.S., Longaker, M.T., and Lorenz, H.P., *Epithelial-mesenchymal transition occurs after epidermal development in mouse skin*. Exp Cell Res, 2006; 312(19): pp. 3959-68.
158. Jamora, C., Lee, P., Kocieniewski, P., Azhar, M., Hosokawa, R., Chai, Y., and Fuchs, E., *A signaling pathway involving TGF-beta2 and snail in hair follicle morphogenesis*. PLoS Biol, 2005; 3(1): p. e11.
159. Franci, C., Takkunen, M., Dave, N., Alameda, F., Gomez, S., Rodriguez, R., Escriva, M., Montserrat-Sentis, B., Baro, T., Garrido, M., Bonilla, F., Virtanen, I., and Garcia de Herreros, A., *Expression of Snail protein in tumor-stroma interface*. Oncogene, 2006; 25(37): pp. 5134-44.
160. Jiang, R., Lan, Y., Norton, C.R., Sundberg, J.P., and Gridley, T., *The Slug gene is not essential for mesoderm or neural crest development in mice*. Dev Biol, 1998; 198(2): pp. 277-85.
161. Perez-Losada, J., Sanchez-Martin, M., Rodriguez-Garcia, A., Sanchez, M.L., Orfao, A., Flores, T., and Sanchez-Garcia, I., *Zinc-finger transcription factor Slug contributes to the function of the stem cell factor c-kit signaling pathway*. Blood, 2002; 100(4): pp. 1274-86.
162. Sanchez-Martin, M., Perez-Losada, J., Rodriguez-Garcia, A., Gonzalez-Sanchez, B., Korf, B.R., Kuster, W., Moss, C., Spritz, R.A., and Sanchez-Garcia, I., *Deletion of the SLUG (SNAI2) gene results in human piebaldism*. Am J Med Genet A, 2003; 122A(2): pp. 125-32.
163. Parent, A.E., Newkirk, K.M., and Kusewitt, D.F., *Slug (Snai2) expression during skin and hair follicle development*. J Invest Dermatol, 2010; 130(6): pp. 1737-9.
164. Nakamura, M., Sugita, K., and Tokura, Y., *Expression of Snail1 in the vimentin-expressing squamous cell carcinoma mimicking atypical fibroxanthoma: possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010; 24(11): pp. 1365-6.

165. Helwig, E.B., *Atypical fibroxanthoma*. Tex J Med, 1963; 59: pp. 664-7.
166. Gray, Y., Robidoux, H.J., Farrell, D.S., and Robinson-Bostom, L., *Squamous cell carcinoma detected by high-molecular-weight cytokeratin immunostaining mimicking atypical fibroxanthoma*. Arch Pathol Lab Med, 2001; 125(6): pp. 799-802.
167. Iwata, H., Aoyama, Y., Kamiya, H., Ichiki, Y., and Kitajima, Y., *Spindle cell squamous cell carcinoma showing epithelial-mesenchymal transition*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009; 23(2): pp. 214-5.
168. Hoot, K.E., Lighthall, J., Han, G., Lu, S.L., Li, A., Ju, W., Kulesz-Martin, M., Bottinger, E., and Wang, X.J., *Keratinocyte-specific Smad2 ablation results in increased epithelial-mesenchymal transition during skin cancer formation and progression*. J Clin Invest, 2008; 118(8): pp. 2722-32.
169. Nakamura, M. and Tokura, Y., *Epithelial-mesenchymal transition in the skin*. J Dermatol Sci, 2011; 61(1): pp. 7-13.
170. Herfs, M., Hubert, P., Suarez-Carmona, M., Reschner, A., Saussez, S., Berx, G., Savagner, P., Boniver, J., and Delvenne, P., *Regulation of p63 isoforms by snail and slug transcription factors in human squamous cell carcinoma*. Am J Pathol, 2010; 176(4): pp. 1941-9.
171. Herfs, M., Hubert, P., Kholod, N., Caberg, J.H., Gilles, C., Berx, G., Savagner, P., Boniver, J., and Delvenne, P., *Transforming growth factor-beta1-mediated Slug and Snail transcription factor up-regulation reduces the density of Langerhans cells in epithelial metaplasia by affecting E-cadherin expression*. Am J Pathol, 2008; 172(5): pp. 1391-402.
172. Papanikolaou, S., Bravou, V., Gyftopoulos, K., Nakas, D., Repanti, M., and Papadaki, H., *ILK expression in human basal cell carcinoma correlates with epithelial-mesenchymal transition markers and tumour invasion*. Histopathology, 2010; 56(6): pp. 799-809.
173. De Craene, B., van Roy, F., and Berx, G., *Unraveling signalling cascades for the Snail family of transcription factors*. Cell Signal, 2005; 17(5): pp. 535-47.
174. Yin, Y., Grabowska, A.M., Clarke, P.A., Whelband, E., Robinson, K., Argent, R.H., Tobias, A., Kumari, R., Atherton, J.C., and Watson, S.A., *Helicobacter pylori potentiates epithelial: mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7*. Gut, 2010; 59(8): pp. 1037-45.
175. Ponnusamy, M.P., Lakshmanan, I., Jain, M., Das, S., Chakraborty, S., Dey, P., and Batra, S.K., *MUC4 mucin-induced epithelial to mesenchymal transition: a novel mechanism for metastasis of human ovarian cancer cells*. Oncogene, 2010; 29(42): pp. 5741-54.

176. Martinez-Estrada, O.M., Lettice, L.A., Essafi, A., Guadix, J.A., Slight, J., Velecela, V., Hall, E., Reichmann, J., Devenney, P.S., Hohenstein, P., Hosen, N., Hill, R.E., Munoz-Chapuli, R., and Hastie, N.D., *Wt1 is required for cardiovascular progenitor cell formation through transcriptional control of Snail and E-cadherin*. Nat Genet, 2010; 42(1): pp. 89-93.
177. Song, L.B., Li, J., Liao, W.T., Feng, Y., Yu, C.P., Hu, L.J., Kong, Q.L., Xu, L.H., Zhang, X., Liu, W.L., Li, M.Z., Zhang, L., Kang, T.B., Fu, L.W., Huang, W.L., Xia, Y.F., Tsao, S.W., Li, M., Band, V., Band, H., Shi, Q.H., Zeng, Y.X., and Zeng, M.S., *The polycomb group protein Bmi-1 represses the tumor suppressor PTEN and induces epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal epithelial cells*. J Clin Invest, 2009; 119(12): pp. 3626-36.
178. Feng, Q., Di, R., Tao, F., Chang, Z., Lu, S., Fan, W., Shan, C., Li, X., and Yang, Z., *PDK1 regulates vascular remodeling and promotes epithelial-mesenchymal transition in cardiac development*. Mol Cell Biol, 2010; 30(14): pp. 3711-21.
179. Zhou, B.P., Deng, J., Xia, W., Xu, J., Li, Y.M., Gunduz, M., and Hung, M.C., *Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition*. Nat Cell Biol, 2004; 6(10): pp. 931-40.
180. Xu, Y., Lee, S.H., Kim, H.S., Kim, N.H., Piao, S., Park, S.H., Jung, Y.S., Yook, J.I., Park, B.J., and Ha, N.C., *Role of CK1 in GSK3beta-mediated phosphorylation and degradation of snail*. Oncogene, 2010; 29(21): pp. 3124-33.
181. Zhu, M.L. and Kyprianou, N., *Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells*. FASEB J, 2010; 24(3): pp. 769-77.
182. Mak, P., Leav, I., Pursell, B., Bae, D., Yang, X., Taglienti, C.A., Gouvin, L.M., Sharma, V.M., and Mercurio, A.M., *ERbeta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1alpha and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading*. Cancer Cell, 2010; 17(4): pp. 319-32.
183. Ye, Y., Xiao, Y., Wang, W., Yearsley, K., Gao, J.X., Shetuni, B., and Barsky, S.H., *ERalpha signaling through slug regulates E-cadherin and EMT*. Oncogene, 2010; 29(10): pp. 1451-62.
184. Novak, A., Hsu, S.C., Leung-Hagesteijn, C., Radeva, G., Papkoff, J., Montesano, R., Roskelley, C., Grosschedl, R., and Dedhar, S., *Cell adhesion and the integrin-linked kinase regulate the LEF-1 and beta-catenin signaling pathways*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998; 95(8): pp. 4374-9.
185. Wu, C., Keightley, S.Y., Leung-Hagesteijn, C., Radeva, G., Coppolino, M., Goicoechea, S., McDonald, J.A., and Dedhar, S., *Integrin-linked protein*

- kinase regulates fibronectin matrix assembly, E-cadherin expression, and tumorigenicity.* J Biol Chem, 1998; 273(1): pp. 528-36.
186. Somasiri, A., Howarth, A., Goswami, D., Dedhar, S., and Roskelley, C.D., *Overexpression of the integrin-linked kinase mesenchymally transforms mammary epithelial cells.* J Cell Sci, 2001; 114(Pt 6): pp. 1125-36.
 187. Hannigan, G., Troussard, A.A., and Dedhar, S., *Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK.* Nat Rev Cancer, 2005; 5(1): pp. 51-63.
 188. Dai, D.L., Makretsov, N., Campos, E.I., Huang, C., Zhou, Y., Huntsman, D., Martinka, M., and Li, G., *Increased expression of integrin-linked kinase is correlated with melanoma progression and poor patient survival.* Clin Cancer Res, 2003; 9(12): pp. 4409-14.
 189. Bravou, V., Klironomos, G., Papadaki, E., Taraviras, S., and Varakis, J., *ILK over-expression in human colon cancer progression correlates with activation of beta-catenin, down-regulation of E-cadherin and activation of the Akt-FKHR pathway.* J Pathol, 2006; 208(1): pp. 91-9.
 190. McPhee, T.R., McDonald, P.C., Oloumi, A., and Dedhar, S., *Integrin-linked kinase regulates E-cadherin expression through PARP-1.* Dev Dyn, 2008; 237(10): pp. 2737-47.
 191. Nieto, M.A., *The snail superfamily of zinc-finger transcription factors.* Nat Rev Mol Cell Biol, 2002; 3(3): pp. 155-66.
 192. Tan, C., Costello, P., Sanghera, J., Dominguez, D., Baulida, J., de Herreros, A.G., and Dedhar, S., *Inhibition of integrin linked kinase (ILK) suppresses beta-catenin-Lef/Tcf-dependent transcription and expression of the E-cadherin repressor, snail, in APC-/- human colon carcinoma cells.* Oncogene, 2001; 20(1): pp. 133-40.
 193. Yook, J.I., Li, X.Y., Ota, I., Hu, C., Kim, H.S., Kim, N.H., Cha, S.Y., Ryu, J.K., Choi, Y.J., Kim, J., Fearon, E.R., and Weiss, S.J., *A Wnt-Axin2-GSK3beta cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells.* Nat Cell Biol, 2006; 8(12): pp. 1398-406.
 194. Kang, M.H., Oh, S.C., Lee, H.J., Kang, H.N., Kim, J.L., Kim, J.S., and Yoo, Y.A., *Metastatic function of BMP-2 in gastric cancer cells: the role of PI3K/AKT, MAPK, the NF-kappaB pathway, and MMP-9 expression.* Exp Cell Res, 2011; 317(12): pp. 1746-62.
 195. Qiu, T., Grizzle, W.E., Oelschlager, D.K., Shen, X., and Cao, X., *Control of prostate cell growth: BMP antagonizes androgen mitogenic activity with incorporation of MAPK signals in Smad1.* EMBO J, 2007; 26(2): pp. 346-57.
 196. Comijn, J., Berx, G., Vermassen, P., Verschueren, K., van Grunsvan, L., Bruyneel, E., Mareel, M., Huylebroeck, D., and van Roy, F., *The two-handed*

- E box binding zinc finger protein SIP1 downregulates E-cadherin and induces invasion.* Mol Cell, 2001; 7(6): pp. 1267-78.
197. Eger, A., Aigner, K., Sonderegger, S., Dampier, B., Oehler, S., Schreiber, M., Berx, G., Cano, A., Beug, H., and Foisner, R., *DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells.* Oncogene, 2005; 24(14): pp. 2375-85.
 198. Aigner, K., Dampier, B., Descovich, L., Mikula, M., Sultan, A., Schreiber, M., Mikulits, W., Brabletz, T., Strand, D., Obrist, P., Sommergruber, W., Schweifer, N., Wernitznig, A., Beug, H., Foisner, R., and Eger, A., *The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity.* Oncogene, 2007; 26(49): pp. 6979-88.
 199. Shirakihara, T., Saitoh, M., and Miyazono, K., *Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by deltaEF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF-beta.* Mol Biol Cell, 2007; 18(9): pp. 3533-44.
 200. WMA, *Declaration Of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, in 59th WMA General Assembly*, W.M. Association, Editor. Seoul: October 2008.
 201. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 1995.
 202. Dvorak, H.F., *Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing.* N Engl J Med, 1986; 315(26): pp. 1650-9.
 203. Savagner, P., *Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition.* Bioessays, 2001; 23(10): pp. 912-23.
 204. Fuchs, I.B., Lichtenegger, W., Buehler, H., Henrich, W., Stein, H., Kleine-Tebbe, A., and Schaller, G., *The prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer.* Anticancer Res, 2002; 22(6A): pp. 3415-9.
 205. Zavadil, J., Bitzer, M., Liang, D., Yang, Y.C., Massimi, A., Kneitz, S., Piek, E., and Bottinger, E.P., *Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor-beta.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001; 98(12): pp. 6686-91.
 206. Ye, L., Lewis-Russell, J.M., Kyanaston, H.G., and Jiang, W.G., *Bone morphogenetic proteins and their receptor signaling in prostate cancer.* Histol Histopathol, 2007; 22(10): pp. 1129-47.

207. Cao, X. and Chen, D., *The BMP signaling and in vivo bone formation*. *Gene*, 2005; 357(1): pp. 1-8.
208. Bleuming, S.A., He, X.C., Kodach, L.L., Hardwick, J.C., Koopman, F.A., Ten Kate, F.J., van Deventer, S.J., Hommes, D.W., Peppelenbosch, M.P., Offerhaus, G.J., Li, L., and van den Brink, G.R., *Bone morphogenetic protein signaling suppresses tumorigenesis at gastric epithelial transition zones in mice*. *Cancer Res*, 2007; 67(17): pp. 8149-55.
209. Gordon, K.J., Kirkbride, K.C., How, T., and Blobe, G.C., *Bone morphogenetic proteins induce pancreatic cancer cell invasiveness through a Smad1-dependent mechanism that involves matrix metalloproteinase-2*. *Carcinogenesis*, 2009; 30(2): pp. 238-48.
210. Katsuno, Y., Hanyu, A., Kanda, H., Ishikawa, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Ogata, E., Ehata, S., Miyazono, K., and Imamura, T., *Bone morphogenetic protein signaling enhances invasion and bone metastasis of breast cancer cells through Smad pathway*. *Oncogene*, 2008; 27(49): pp. 6322-33.
211. Xu, D., Yuan, R., Gu, H., Liu, T., Tu, Y., Yang, Z., and He, L., *The effect of ultraviolet radiation on the transforming growth factor beta 1/Smads pathway and p53 in actinic keratosis and normal skin*. *Arch Dermatol Res*, 2013; 305(9): pp. 777-86.
212. Feldman, S.R. and Fleischer, A.B., Jr., *Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications*. *Cutis*, 2011; 87(4): pp. 201-7.
213. Peinado, H., Portillo, F., and Cano, A., *Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis*. *Int J Dev Biol*, 2004; 48(5-6): pp. 365-75.
214. Elloul, S., Elstrand, M.B., Nesland, J.M., Trope, C.G., Kvalheim, G., Goldberg, I., Reich, R., and Davidson, B., *Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma*. *Cancer*, 2005; 103(8): pp. 1631-43.
215. Elloul, S., Silins, I., Trope, C.G., Benshushan, A., Davidson, B., and Reich, R., *Expression of E-cadherin transcriptional regulators in ovarian carcinoma*. *Virchows Arch*, 2006; 449(5): pp. 520-8.
216. Rosivatz, E., Becker, I., Specht, K., Fricke, E., Lubber, B., Busch, R., Hofler, H., and Becker, K.F., *Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer*. *Am J Pathol*, 2002; 161(5): pp. 1881-91.
217. Jia, B., Liu, H., Kong, Q., and Li, B., *Overexpression of ZEB1 associated with metastasis and invasion in patients with gastric carcinoma*. *Mol Cell Biochem*, 2012; 366(1-2): pp. 223-9.

218. Pena, C., Garcia, J.M., Silva, J., Garcia, V., Rodriguez, R., Alonso, I., Millan, I., Salas, C., de Herreros, A.G., Munoz, A., and Bonilla, F., *E-cadherin and vitamin D receptor regulation by SNAIL and ZEB1 in colon cancer: clinicopathological correlations*. Hum Mol Genet, 2005; 14(22): pp. 3361-70.
219. Pena, C., Garcia, J.M., Garcia, V., Silva, J., Dominguez, G., Rodriguez, R., Maximiano, C., Garcia de Herreros, A., Munoz, A., and Bonilla, F., *The expression levels of the transcriptional regulators p300 and CtBP modulate the correlations between SNAIL, ZEB1, E-cadherin and vitamin D receptor in human colon carcinomas*. Int J Cancer, 2006; 119(9): pp. 2098-104.
220. Zhang, G.J., Zhou, T., Tian, H.P., Liu, Z.L., and Xia, S.S., *High expression of ZEB1 correlates with liver metastasis and poor prognosis in colorectal cancer*. Oncol Lett, 2013; 5(2): pp. 564-568.
221. Liu, Y., Zhang, N., Wang, Y., Xu, M., Liu, N., Pang, X., Cao, J., Ma, N., Pang, H., Liu, L., and Zhang, H., *Zinc finger E-box binding homeobox 1 promotes invasion and bone metastasis of small cell lung cancer in vitro and in vivo*. Cancer Sci, 2012; 103(8): pp. 1420-8.
222. Shen, A., Zhang, Y., Yang, H., Xu, R., and Huang, G., *Overexpression of ZEB1 relates to metastasis and invasion in osteosarcoma*. J Surg Oncol, 2012; 105(8): pp. 830-4.
223. Spoelstra, N.S., Manning, N.G., Higashi, Y., Darling, D., Singh, M., Shroyer, K.R., Broaddus, R.R., Horwitz, K.B., and Richer, J.K., *The transcription factor ZEB1 is aberrantly expressed in aggressive uterine cancers*. Cancer Res, 2006; 66(7): pp. 3893-902.
224. Maeda, G., Chiba, T., Okazaki, M., Satoh, T., Taya, Y., Aoba, T., Kato, K., Kawashiri, S., and Imai, K., *Expression of SIP1 in oral squamous cell carcinomas: implications for E-cadherin expression and tumor progression*. Int J Oncol, 2005; 27(6): pp. 1535-41.
225. Zhang, J., Lu, C., Kang, J., Cao, C., and Li, M., *Involvement of ZEB1 and E-cadherin in the invasion of lung squamous cell carcinoma*. Mol Biol Rep, 2013; 40(2): pp. 949-56.
226. Chiles, M.C., Ai, L., Zuo, C., Fan, C.Y., and Smoller, B.R., *E-cadherin promoter hypermethylation in preneoplastic and neoplastic skin lesions*. Mod Pathol, 2003; 16(10): pp. 1014-8.
227. Matsushima, K., Isomoto, H., Kohno, S., and Nakao, K., *MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma*. Digestion, 2010; 82(3): pp. 138-44.
228. Tamagawa, S., Beder, L.B., Hotomi, M., Gunduz, M., Yata, K., Grenman, R., and Yamanaka, N., *Role of miR-200c/miR-141 in the regulation of epithelial-*

mesenchymal transition and migration in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Mol Med, 2014; 33(4): pp. 879-86.

229. Dohadwala, M., Wang, G., Heinrich, E., Luo, J., Lau, O., Shih, H., Munaim, Q., Lee, G., Hong, L., Lai, C., Abemayor, E., Fishbein, M.C., Elashoff, D.A., Dubinett, S.M., and St John, M.A., *The role of ZEB1 in the inflammation-induced promotion of EMT in HNSCC*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010; 142(5): pp. 753-9.
230. Peng, H., Dara, L., Li, T.W., Zheng, Y., Yang, H., Tomasi, M.L., Tomasi, I., Giordano, P., Mato, J.M., and Lu, S.C., *MAT2B-GIT1 interplay activates MEK1/ERK 1 and 2 to induce growth in human liver and colon cancer*. Hepatology, 2013; 57(6): pp. 2299-313.
231. Chan, S.H., Huang, W.C., Chang, J.W., Chang, K.J., Kuo, W.H., Wang, M.Y., Lin, K.Y., Uen, Y.H., Hou, M.F., Lin, C.M., Jang, T.H., Tu, C.W., Lee, Y.R., Lee, Y.H., Tien, M.T., and Wang, L.H., *MicroRNA-149 targets GIT1 to suppress integrin signaling and breast cancer metastasis*. Oncogene, 2014; 33(36): pp. 4496-507.
232. Sheu, T.J., Zhou, W., Fan, J., Zhou, H., Zuscik, M.J., Xie, C., Yin, G., and Berk, B.C., *Decreased BMP2 signal in GIT1 knockout mice slows bone healing*. Mol Cell Biochem, 2014; 397(1-2): pp. 67-74.
233. Suh, H.N. and Han, H.J., *Sonic hedgehog increases the skin wound healing ability of mouse embryonic stem cells through micro RNA 200 family*. Br J Pharmacol, 2014; doi: 10.1111/bph.12947. [Epub ahead of print].

EKLER

EK 1:

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tam	Lokalizasyon	Boyut	Derinlik
1	K	72	SHK	Baş boyun	4 mm	2 mm
2	E	63	SHK	Baş boyun	16 mm	6 mm
3	K	92	SHK	Baş boyun	6 mm	3 mm
4	E	43	SHK	Baş boyun	7 mm	4 mm
5	E	80	SHK	Baş boyun	3 mm	2 mm
6	E	53	SHK	Baş boyun	7 mm	3 mm
7	K	82	SHK	Baş boyun	3 mm	3 mm
8	E	70	SHK	Baş boyun	6 mm	2 mm
9	E	51	SHK	Baş boyun	4 mm	3 mm
10	E	59	SHK	Baş boyun	10 mm	4 mm
11	K	62	SHK	Baş boyun	7 mm	4 mm
12	E	81	SHK	Baş boyun	5 mm	3 mm
13	E	64	SHK	Baş boyun	3 mm	3 mm
14	K	71	SHK	Baş boyun	7 mm	7 mm
15	E	59	SHK	Üst ekst	4 mm	3 mm
16	K	74	SHK	Baş boyun	14 mm	4 mm
17	E	83	SHK	Baş boyun	9 mm	5 mm
18	E	96	SHK	Baş boyun	15 mm	5 mm
19	E	70	SHK	Baş boyun	6 mm	3 mm
20	E	70	SHK	Baş boyun	25 mm	9 mm
21	E	82	SHK	Baş boyun	21 mm	8 mm
22	E	63	SHK	Baş boyun	13 mm	5 mm
23	E	87	SHK	Baş boyun	10 mm	9 mm
24	E	84	SHK	Baş boyun	35 mm	9 mm
25	E	66	SHK	Baş boyun	11 mm	7 mm
26	K	94	SHK	Üst ekst	24 mm	11 mm
27	K	74	SHK	Baş boyun	25 mm	12 mm
28	E	71	SHK	Üst ekst	32 mm	6 mm
29	E	61	SHK	Üst ekst	7 mm	3 mm
30	E	76	SHK	Baş boyun	8 mm	6 mm

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tam	Lokalizasyon	Boyut	Derinlik
31	E	83	SHK	Üst ekst	11 mm	3 mm
32	E	59	SHK	Baş boyun	7 mm	3 mm
33	E	68	SHK	Baş boyun	15 mm	5 mm
34	K	85	SHK	Baş boyun	5 mm	3 mm
35	K	63	SHK	Baş boyun	18 mm	2 mm
36	K	83	SHK	Baş boyun	8 mm	6 mm
37	E	82	SHK	Baş boyun	9 mm	5 mm
38	K	69	BHK	Baş boyun	7 mm	3 mm
39	E	59	BHK	Baş boyun	3 mm	3 mm
40	K	90	BHK	Baş boyun	7 mm	4 mm
41	K	79	BHK	Alt ekstr	48 mm	6 mm
42	K	79	BHK	Baş boyun	28 mm	8 mm
43	K	79	BHK	Baş boyun	15 mm	2 mm
44	E	37	BHK	Baş boyun	5 mm	2 mm
45	K	67	BHK	Baş boyun	7 mm	2 mm
46	K	65	BHK	Baş boyun	6 mm	1 mm
47	K	70	BHK	Baş boyun	17 mm	4 mm
48	E	59	BHK	Baş boyun	10 mm	4 mm
49	K	66	BHK	Baş boyun	3 mm	2 mm
50	K	93	BHK	Baş boyun	6 mm	3 mm
51	E	50	BHK	Baş boyun	8 mm	2 mm
52	K	51	BHK	Baş boyun	5 mm	2 mm
53	K	70	BHK	Baş boyun	4 mm	2 mm
54	E	68	BHK	Baş boyun	7 mm	3 mm
55	E	46	BHK	Baş boyun	8 mm	3 mm
56	E	83	BHK	Baş boyun	6 mm	4 mm
57	K	79	BHK	Baş boyun	8 mm	3 mm
58	E	82	BHK	Baş boyun	6 mm	4 mm
59	K	60	BHK	Baş boyun	9 mm	2 mm
60	E	83	BHK	Baş boyun	3 mm	1 mm
61	K	89	BHK	Baş boyun	3 mm	3 mm
62	K	94	BHK	Baş boyun	5 mm	3 mm
63	K	62	BHK	Baş boyun	9 mm	1 mm
64	E	67	BHK	Baş boyun	13 mm	6 mm

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tam	Lokalizasyon	Boyut	Derinlik
65	K	50	BHK	Baş boyun	2 mm	1mm
66	E	48	BHK	Baş boyun	7 mm	4 mm
67	E	45	BHK	Alt ekstr	9 mm	1 mm
68	K	63	BHK	Baş boyun	4 mm	3 mm
69	E	41	BHK	Baş boyun	8 mm	2 mm
70	E	77	BHK	Baş boyun	13 mm	3 mm
71	E	72	BHK	Baş boyun	8 mm	4 mm
72	E	80	AK	Baş boyun	4 mm	
73	E	40	AK	Alt ekstr	1 mm	
74	E	67	AK	Baş boyun	1 mm	
75	E	70	AK	Baş boyun	2 mm	
76	E	65	AK	Baş boyun	3 mm	
77	E	81	AK	Baş boyun	5 mm	
78	K	70	AK	Baş boyun	2 mm	
79	K	86	AK	Baş boyun	3 mm	
80	K	65	AK	Baş boyun	5 mm	
81	K	75	AK	Baş boyun	2 mm	
82	E	73	AK	Baş boyun	2 mm	
83	E	74	AK	Baş boyun	2 mm	
84	E	73	SHK-İn situ	Baş boyun	4 mm	
85	E	74	SHK-İn situ	Baş boyun	3 mm	
86	K	82	SHK-İn situ	Gövde	4 mm	
87	E	76	SHK-İn situ	Baş boyun	2 mm	
88	K	88	SHK-İn situ	Baş boyun	3 mm	
89	E	74	SHK-İn situ	Baş boyun	2 mm	
90	K	79	SHK-İn situ	Alt ekstr	15 mm	
91	K	86	SHK-İn situ	Gövde	19 mm	
92	E	86	SHK-İn situ	Baş boyun	5 mm	
93	K	35	Normal	Üst ekst		
94	K	56	Normal	Alt ekstr		
95	E	26	Normal	Üst ekst		
96	K	36	Normal	Baş boyun		
97	E	45	Normal	Baş boyun		
98	K	41	Normal	Meme		
99	E	39	Normal	Kulak arkası		

EK 2:

Biyopsi no	Tam	Aktinik keratoz	TNM	Evre	Metastaz	Perinöral invazyon	Vask. invazyon	İnflamasyon	SMAD	AREB6	GIT1
1	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	45,27	67,98	45,3
2	SHK	+	T2N0MX	2	-	-	-	2	34,65	55,27	73,7
3	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	42,69	0	44,87
4	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	42,61	24,42	32,52
5	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	1	35,25	51,19	38,86
6	SHK	-	T1N0MX	1	-	+	-	2	23,24	41	4,27
7	SHK	+	T1N0MX	1	-	-	-	3	45,13	55,4	95,94
8	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	24	31,6	27,1
9	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	2	108	54,79	137,9
10	SHK	-	T2N0MX	2	-	+	-	3	37,6	36,49	97,14
11	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	103,13	7,16	80,7
12	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	84,74	39,7	105,584
13	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	90,21	17,86	40,37
14	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	85,22	46,34	48,91
15	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	99,34	49,89	52,8
16	SHK	+	T1N0MX	1	-	-	-	2	200	7,9	4,48
17	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	160,7	40	21,31
18	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	111,5	4,12	1,32
19	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	2	149,37	28,26	3,4
20	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	2	50	27,57	17

Biyopsi no	Tam	Aktinik keratoz	TNM	Evre	Metastaz	Perinöral invazyon	Vask. invazyon	İnflamasyon	SMAD	AREB6	GIT1
21	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	3	40	38,38	3,81
22	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	3	110,2	27,17	8076
23	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	98,74	64,33	135,31
24	SHK	-	T2N1MX	2	+	+	-	2	117,3	0,8	150,958
25	SHK	-	T1N1MX	2	-	-	-	1	131,6	1,38	194,48
26	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	+	2	119,22	19,8	129,15
27	SHK	-	T2N0MX	2	-	+	-	3	54,9	0	37,1
28	SHK	-	T2N0MX	2	-	-	-	2	21,39	12	12
29	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	2	7,12	73,56	71,3
30	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	2	59,66	0	16,76
31	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	2	58,07	16,29	177,49
32	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	10,1	0	37,06
33	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	33,96	3,81	34,36
34	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	8,2	0	13,35
35	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	2	25,5	17,2	126,2
36	SHK	-	T1N0MX	1	-	-	-	1	9,7	59,48	99,26
37	SHK	+	T1N0MX	1	-	-	-	2	49,8	4,2	18,8
38	BHK	+				-	-		25,78	1,54	188,47
39	BHK					-	-		11,17	0	40,21
40	BHK					-	-		42,89	53,21	48,8
41	BHK					-	-		64	2,46	87,8
42	BHK					-	-		11,26	2	0,34

Biyopsi no	Tam	Aktinik keratoz	TNM	Evre	Metastaz	Perinöral invazyon	Vask. invazyon	İnflamasyon	SMAD	AREB6	GIT1
43	BHK					-	-		12,6	2,58	7,32
44	BHK					-	-		88,62	0	44,64
45	BHK					-	-		76,94	1,2	35,4
46	BHK					-	-		11,25	0	29,93
47	BHK					-	-		35,2	2,1	15,7
48	BHK					-	-		52,93	3,49	69,32
49	BHK					-	-		88,47	3,39	44,21
50	BHK					-	-		104,8	0	137,44
51	BHK					-	-		34,71	21,9	0,68
52	BHK					-	-		87,47	0	1,22
53	BHK					-	-		59,43	0	12,03
54	BHK					-	-		24,49	0	5,16
55	BHK					-	-		65,57	2,01	36,7
56	BHK					-	-		50,15	0	20,25
57	BHK					-	-		24,28	9,72	17,66
58	BHK					-	-		89,99	0	55,64
59	BHK					-	-		17,08	0	37,33
60	BHK					-	-		0,72	0	51,1
61	BHK					-	-		0,64	2,91	10,4
62	BHK					-	-		0,44	0	15,57
63	BHK					-	-		25,4	0	12,94
64	BHK					-	-		26	0	10

Biyopsi no	Tam	Aktinik keratoz	TNM	Evre	Metastaz	Perinöral invazyon	Vask. invazyon	İnflamasyon	SMAD	AREB6	GIT1
65	BHK					-	-		12	0,36	30
66	BHK					-	-		24,5	0	6,03
67	BHK					-	-		74	1,62	4,14
68	BHK					-	-		28,54	2,12	24,6
69	BHK					-	-		32,3	0	16,41
70	BHK					-	-		15,13	12,933	0
71	BHK					-	-		53,86	13,44	3,57
72	AK			0		-	-		13,26	0	5,46
73	AK			0		-	-		3,6	0	0
74	AK			0		-	-		6,86	0	0,37
75	AK			0		-	-		4,59	0	1,57
76	AK			0		-	-		68,3	25,92	5,75
77	AK			0		-	-		30,16	0	3,44
78	AK			0		-	-		76,29	0	0
79	AK			0		-	-		24,84	1,85	3,89
80	AK			0		-	-		27,27	53,51	1,72
81	AK			0		-	-		36,76	2,3	7
82	AK			0		-	-		15,9	2,76	3,47
83	AK			0		-	-		22,89	0	13,58
84	SHK-in situ			0		-	-		43,95	2,76	3,47
85	SHK-in situ			0		-	-		65,51	0	5,68
86	SHK-in situ			0		-	-		17,32	10,18	10,76

Biyopsi no	Tam	Aktinik keratoz	TNM	Evre	Metastaz	Perinöral invazyon	Vask. invazyon	İnflamasyon	SMAD	AREB6	GIT1
87	SHK-in situ			0		-	-		21,45	13,62	60,64
88	SHK-in situ			0		-	-		17,97	1,07	5,17
89	SHK-in situ			0		-	-		60	2,7	48,35
90	SHK-in situ			0		-	-		79,64	0	1,77
91	SHK-in situ			0		-	-		77,5	0	0
92	SHK-in situ			0		-	-		9,32	0	0
93	Normal					-	-		1,1	0	0
94	Normal					-	-		0,7	0	0
95	Normal					-	-		1,1	0	0
96	Normal					-	-		0,8	0	0
97	Normal					-	-		0,7	0	0
98	Normal					-	-		0,5	0	0
99	Normal					-	-		1,1	0	0