

T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNDE  
P27<sup>Kip1</sup> VE P57<sup>Kip2</sup> PROTEİNİ VE ÖNEMİ

Dr. Sabahat BÜYÜKTURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T/23
Tasnif no: T47/3/P/8123/

2010

KIRIKKALE 2010

**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:

Prof.Dr.Önder BOZDOĞAN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD  
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Pınar ATASOY  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Şebnem KÜPANA AYVA  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD  
Üye

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de yetişme ve gelişmeye katkıda bulunan bölüm başkanımız, danışman hocam sayın Prof. Dr.Önder Bozdoğan'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimini bizimle paylaşan ve her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocamız Doç. Dr. Pınar Atasoy'a,

Meslek hayatına hazırlanmamızda emeğini ve sabrını esirgemeyerek özveri ile çalışan değerli hocamız Yrd.Doç.Dr. Şebnem Ayva'ya teşekkürlerimi sunarım.

Arkadaşlık, dayanışma ve paylaşmayı en güzel şekilde yaşadığımız asistan arkadaşlarım, Dr.Ayşenur Akatlı'ya, Dr.Nurdan Tatar'a ve Dr.Sami Turan'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince verdikleri teknik destek ve uyumlu çalışma ortamına katkıları nedeniyle Uğur Esen'e, Selahattin Gönaylı'ya, Özlem Çakıroğlu'na ve Sinem Özdemir'e teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmam sırasında immünohistokimya konusundaki yardımlarından dolayı Hatice Keleş'e teşekkür ederim.

Her zaman hoşgörü, sabır ve desteği ile yanımda olan eşim, kızım ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr Sabahat BÜYÜKTURAN

## ÖZET

**Büyükturan S., Melanom Dışı Deri Kanserlerinde p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> Proteini ve Önemi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, KIRIKKALE, 2010.** Derinin bazal hücreli kanserleri insanlarda görülen en sık malign tümördür ve tüm deri kanserlerinin yaklaşık % 65-70 ini oluşturur. Bazal hücreli kanserler ciddi invazyon kapasitelerine rağmen çok düşük oranda metastaz yaparlar. Skuamöz hücreli

karsinom, beyaz ırkta ikinci sıklıkta görülen deri kanseridir. Metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle BHK'lardan ayrılır. P27<sup>Kip1</sup> ve P57<sup>Kip2</sup> hücre döngüsünün kontrolünde yer alan iki önemli siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı bu iki proteinin melanom dışı deri kanserlerindeki önemini ve onkogeneze katkısını araştırmaktır.

Bu araştırmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nde tanı almış 50 bazal hücreli karsinom, 9 skuamöz hücreli karsinom ve 7 normal deri olgusuna ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde immünohistokimyasal olarak P27<sup>Kip1</sup> ve P57<sup>Kip2</sup> ekspresyonları incelenmiştir. Her olguda tümörü temsil eden bir parafin blok seçilerek klasik işaretli septavidin biyotin peroksidaz yöntemi kullanılarak P27<sup>Kip1</sup> Ab-1(Labvision Ltd.) ve P57<sup>Kip2</sup> Ab-3 (Labvision Ltd. KP-39) primer antikorları uygulandı. Her iki antikor için de hem sitoplazmik hem nükleer boyanma pozitif kabul edildi. P27<sup>Kip1</sup>, 50 bazal hücreli karsinom olgusunun %74'ünde pozitif ve P57<sup>Kip2</sup> ise %70'inde pozitif olarak saptandı. Skuamöz hücreli karsinomların tümünde boyanma izlendi. Her iki protein de bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda komşuluktaki deriye ve normal deriye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az eksprese olmaktadır. p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin tümör komşuluğundaki deride, normal deriye göre daha fazla eksprese olduğu saptandı.

Bazal hücreli ve Skuamöz hücreli karsinomlarda P27<sup>Kip1</sup> ve P57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunun komşuluktaki normal deriye oranla belirgin azalma gösterdiği dikkati çekmiştir. Hücre çoğalmasını denetleyen mekanizmada özel bir görevi olan bu proteinlerin düzeyinin

**ABSTRACT**

**Büyükturan S, Importance of p27<sup>Kip1</sup> and p57<sup>Kip2</sup> proteins in Non-Melanoma Skin Cancers. University of KIRIKKALE, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Specialization Thesis, KIRIKKALE, 2010.**

The basal cell cancers (BHC) of skin is the most common malign tumor on humans and it accounts for nearly 65-70 % of all skin cancers. Despite basal cell cancers having serious invasion potential, they made metastasis to a small degree. Squamous cell carcinoma is the second common form of skin cancer in white race. It differs from BHC due to having high risk metastasis. P27<sup>Kip1</sup> and P57<sup>Kip2</sup> are two important cyclin-dependent kinase inhibitors in the control of cell cycle. The purpose of this study is to investigate the importance of these two proteins in non-melanoma skin cancer and their contribution to oncogenesis.

In this study, P27<sup>Kip1</sup> and P57<sup>Kip2</sup> expressions were investigated immunohistochemically in paraffin block incisions prepared from 50 basal cell carcinoma, 9 squamous cell carcinoma and 7 normal skin case which are diagnosed in the pathology department of Medicine Faculty of Kırıkkale University. In all cases, by choosing a paraffin block representing tumor and using classical marked streptavidin biotin peroxidase method, P27<sup>Kip1</sup>Ab-1(Labvision Ltd.) and P57<sup>Kip2</sup> Ab-3 (Labvision Ltd. KP-39) primer antibodies were applied. For both antibodies, cytoplasmic and nuclear staining were accepted as positive. P27<sup>Kip1</sup> was determined as positive in 74 % of 50 basal cell carcinoma while P57<sup>Kip2</sup> 70 %. In all squamous cell carcinomas, staining was observed. Both of the proteins were statistically less expressive in squamous cell carcinoma when compared to neighboring skin and normal skin. In tumor neighboring skin, p27<sup>Kip1</sup> and p57<sup>Kip2</sup> proteins were determined as more expressive compared to normal skin. In basal cell and squamous cell carcinomas, it attracted attention that P27<sup>Kip1</sup> and P57<sup>Kip2</sup> expressions showed significant reduction when compared to normal skin. It is thought that the reduction in the levels of these proteins having a special function in

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
RESİMLER VE ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.Normal deri	3
2.2. BHK Tanımı ve Tarihçesi	4
2.2.1.Epidemiyoloji ve insidans	5
2.2.2.Risk Faktörleri	6
2.2.3.Patogenez	8
2.2.4.Klinik görünüm	10
2.2.5.Nevoid Bazal Hücreli Karsinom (Bazal Hücreli Nevüs) Sendromu	12
2.2.6. BHK Histopatolojisi	13
2.3. BHK' LARIN SINIFLANDIRILMASI:	
2.3.1.Süperfisyel BHK	14
2.3.2.Nodüler BHK	14
2.3.3.Mikronodüler BHK	15
2.3.4.Morfeiform BHK	16
2.3.5.İnfiltratif büyüyen BHK' lar	17
2.3.6.Metatipikal BHK	17
2.3.7.Farklılaşmış BHK' lar	17
2.3.8.Keratotik BHK	18
2.3.9.İnfundibulokistik BHK	18
2.3.10.Foliküler BHK	19
2.3.11.Pleomorfik BHK	19

<b>2.3.12.Ter bezi farklılaşması gösteren BHK</b>	<b>19</b>
<b>2.3.13.Sebasöz farklılaşma gösteren BHK</b>	<b>20</b>
<b>2.3.14.Pinkus Fibroepitelyoması</b>	<b>20</b>
<b>2.3.15.Tekrarlayan BHK</b>	<b>22</b>
<b>2.3.16.Metastatik Bazal Hücreli Karsinoma (MBCC)</b>	<b>22</b>
<b>2.3.17.Perinöral ve Perivasküler tutulum</b>	<b>23</b>
<b>2.3.18.Prognoz</b>	<b>23</b>
<b>2.3.19.Tedavi</b>	<b>24</b>
<b>2.3.20.Skuamöz Hücreli Karsinoma</b>	<b>25</b>
<b>2.4.Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri</b>	<b>29</b>
<b>2.4.1. P21<sup>Cip1</sup></b>	<b>31</b>
<b>2.4.2. P27<sup>Kip1</sup></b>	<b>32</b>
<b>2.4.3. P57<sup>Kip2</sup></b>	<b>34</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>36</b>
<b>3.1.Olgü Seçimi</b>	<b>36</b>
<b>3.2.İmmunohistokimya</b>	<b>38</b>
<b>3.2.1. p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> saptanması</b>	<b>38</b>
<b>3.2.2. p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> değerlendirilmesi</b>	<b>40</b>
<b>3.3.İstatiksel Yöntem</b>	<b>48</b>
<b>3.4.Etik kurul kararı</b>	<b>48</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>56</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>67</b>

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>BHK</b>	: Bazal Hücreli Karsinoma
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>SHK</b>	: Skuamoz Hücreli Karsinoma
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>Shh</b>	: Hedgehog protein
<b>SMO</b>	: Smoothened
<b>PTCH</b>	: Drosophila Patched geni
<b>MBCC</b>	: Metastatik Bazal Hücreli Karsinoma
<b>CDKS</b>	: Siklin bağımlı Kinazlar
<b>CDKİ</b>	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri
<b>MTS1</b>	: Multitümör supresör 1
<b>BWS</b>	: Beckwith-Wiedemann Syndrome
<b>DAB</b>	: Diaminobenzidin
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>RB</b>	: Retinoblastom proteini
<b>H-E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>mRNA</b>	: "messenger" ribonükleik asit
<b>PBS</b>	: Fosfat tampon solüsyonu
<b>PCNA</b>	: Proliferating cell nuclear antigen
<b>TGF <math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör beta
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>KİP</b>	: Kinaz inhibitör protein
<b>IGF-II</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü II
<b>BCNS</b>	: Bazal Hücreli Nevüs Sendromu
<b>INK4</b>	: İnhibitor of cdk4
<b>HER-2</b>	: Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2
<b>PIN</b>	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>Ark</b>	: Arkadaşları



## RESİMLER VE ŞEKİLLER

Resim no:	Sayfa no:
<b>Resim 2.1:</b> Bazal Hücreli Karsinoma'da sık görülen tipler. Olgularımızdan örnekler(x200).	21
<b>Resim 3.1:</b> P27 <sup>Kip1</sup> normal deri (x200)	41
<b>Resim 3.2:</b> P27 <sup>Kip1</sup> tümör komşuluğundaki deri (x200)	41
<b>Resim 3.3:</b> P27 <sup>Kip1</sup> Bazal Hücreli Karsinom(x200)	42
<b>Resim 3.4:</b> P27 <sup>Kip1</sup> Bazal Hücreli Karsinom(x200)	42
<b>Resim 3.5:</b> P57 <sup>Kip2</sup> normal deri(x200)	43
<b>Resim 3.6:</b> P57 <sup>Kip2</sup> tümör komşuluğundaki normal deri(x200)	43
<b>Resim 3.7:</b> P57 <sup>Kip2</sup> Bazal Hücreli Karsinoma(x200)	44
<b>Resim 3.8:</b> P57 <sup>Kip2</sup> Bazal Hücreli Karsinoma(x200)	44
<b>Resim:3.9:</b> P27 <sup>Kip1</sup> Skuamöz Hücreli Karsinoma (x400)	45
<b>Resim 3.10:</b> P57 <sup>Kip2</sup> Skuamöz Hücreli Karsinoma (x400)	45
<b>Resim 3.11:</b> Yoğun inflamasyon gösteren olgulardan birinde tümör hücrelerinde p27 <sup>Kip1</sup> nin tama yakın kaybı (x200)	46
<b>Resim 3.12:</b> İnfiltratif özellikler gösteren bir BHK olgusunda p27 <sup>Kip1</sup> pozitifliği (x200)	46
<b>Resim 3.13:</b> Ter bezlerinde belirgin p27 <sup>Kip1</sup> pozitivitesi dikkati çekerken BHK tümör hücrelerinde tama yakın p27 <sup>Kip1</sup> kaybı (x200)	47
<b>Resim 3.14:</b> BHK'da sitoplazmik pozitivitenin eşlik ettiği zayıf p57 <sup>Kip2</sup> nükleer pozitivitesi (x200)	47

<b>Şekil 3.1:</b> Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	36
<b>Şekil 3.2:</b> Olguların cinsiyete göre dağılımı	36
<b>Şekil 4.1:</b> BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p27 <sup>Kip1</sup> sit. değerlerinin boxplot grafiği	48
<b>Şekil 4.2:</b> BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p27 <sup>Kip1</sup> nükleik değerlerinin boxplot grafiği	48
<b>Şekil 4.3:</b> BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p57 <sup>Kip2</sup> sit. değerlerinin boxplot grafiği	49
<b>Şekil 4.4:</b> BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p57 <sup>Kip2</sup> nükleik değerlerinin boxplot grafiği	49

**TABLolar**

<b>Tablo No:</b>	<b>Sayfa No:</b>
Tablo 2.1: Bazal Hücreli Karsinomalarla Birlikte Görülen Genetik Sendromlar	8
Tablo 2.2: Bazal ve Skuamöz hücreli karsinomaların evrelendirilmesi	28
Tablo 2.3: p27 <sup>Kip1</sup> proteini ile yapılan çalışmalardan örnekler	34
Tablo 2.4: p57 <sup>Kip2</sup> proteini ile yapılan çalışmalardan örnekler	35
Tablo 4.1: Bazal Hücreli Karsinom Alt tipleri ve İmmünohistokimya Sonuçlarının Dağılımı	47
Tablo 4.2: BHK, SHK ve Normal Deride İmmünohistokimya Sonuçlarının Dağılımı	48

## GİRİŞ

BHK (Bazal hücreli karsinoma) epidermis ve deri eklerinin bazal tabakasında yer alan pluripotent hücrelerinden köken alan, yavaş büyüyen, lokal olarak invaziv ancak nadiren metastaz yapabilen derinin malign epitelyal bir tümördür (1). İnsanlarda görülen en sık primer deri kanseridir ve melanom dışı deri kanserlerinin yaklaşık % 75 ini oluşturmaktadır (2). İnsidansı 1971 ile 1977 yılları arasında yaklaşık olarak % 20 oranında artmış, 1998 yılında ise Amerika da bir milyon yeni vakaya tanı konmuştur (3).

SHK, beyaz ırkta ikinci sıklıkta görülen deri kanseridir. Metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle BHK'lardan ayrılır. Bu kanser tipinin en yaygın sebebi UV ışınlarına maruziyettir(4).

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI), siklin bağımlı kinaz aktivitesini negatif olarak düzenler ve büyüme inhibitör uyarının ardından hücre siklusunu durdururlar (5). Fonksiyonlarına ve yapısal özelliklerine göre 2 sınıfa ayrılmışlardır. Bunlar CDK4 inhibitör ailesi (INK4) ve kinaz inhibitör protein (KİP) ailesidir. INK4 ailesi p15, p16, p18 ve p19 dan oluşur ve özellikle siklin D ile birlikte olan kinazları baskılar (6). Kinaz inhibitör protein (KIP) ailesinin üyeleri ise, siklin E ve siklin A komplekslerini bulunduran ve bağlayan p21<sup>Cip1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, p57<sup>Kip2</sup> den oluşur.

1993 yılında keşfedilen p27<sup>Kip1</sup>, 12p13 kromozomunda lokalizedir ve hücrenin ekstraselüler sinyallere karşı cevabının düzenlenmesinde temel işleve sahiptir (7). Çok sayıda çalışma, p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonunun değerlendirilmesinin kanser tanısı, önlenmesi ve tedavisinde yardımcı olacağını göstermiştir. Ayrıca akciğer, meme, kolon ve prostat gibi, yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte olan insan kanser türlerinin tedavisinde yol gösteren önemli bir prognostik faktördür. p27<sup>Kip1</sup> protein ekspresyonunda azalma, kanser gelişimi, kötü prognoz ve kanser progresyonunu ile korelasyon gösterir (7).

11p15.5 kromozomunda yer alan P57<sup>Kip2</sup>, ilginç bir protein olup kodlayan iki allelden sadece maternal gen aktiftir, paternal gen ise (sessizleşmiştir) imprintlenmiştir. Sinyal regülasyonundaki çalışmaların çoğu p21<sup>Cip1</sup> ve p27<sup>Kip1</sup> üzerine odaklanmıştır, p57<sup>Kip2</sup> hakkında bilinenler ise çok azdır (8). p57<sup>Kip2</sup>, çoğalan hücre nükleer antijenlerine bağlanmadan, DNA replikasyonu ve hücre transformasyonu engellemesine kadar birçok önemli fonksiyona sahiptir (8). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, laringeal karsinom, oral skuamoz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve pankreatik karsinom dahil birçok karsinomada p57<sup>Kip2</sup> azalması gösterilmiştir (9-13).

Çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalarda siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin tümör dokusunda normal dokuya oranla azalma gösterdiği saptanmıştır. Biz bu çalışmamızda melanom dışı deri kanserlerinden BHK ve SHK' da p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin onkogeneze katkısını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER:

### 2.1. Normal Deri:

Deri, fonksiyonel olarak birbiri ile bağlantılı iki tabakadan (epidermis ve dermis) oluşan, beslenme metabolizması, tamir özelliği, mekanik ve ışıktan koruyucu fonksiyonları olan, sayısız hücreden meydana gelmiş bir organdır (14). Vücudun en büyük organıdır ve yetişkinlerde total vücut ağırlığının yaklaşık %15 ini oluşturur (15).

Epidermal tabaka, temel olarak keratinositlerden (>% 90 ),daha az oranda ise Langerhans hücreleri, melanositler, nöroendokrin (Merkel) hücreler ve myelinize olmamış aksonlardan oluşur. Epidermal tabaka, derinin en üst tabakasıdır ve aşağıdan yukarıya doğru 5 kattan meydana gelmiştir:

- 1- Bazal tabaka (St. bazale)
- 2- Spinozum (Malpighi) tabakası (St. spinozum)
- 3- Granüler tabaka (St. granülozum)
- 4- Lusidum tabakası (St. lucidum): Sadece el içi ve ayak tabanında bulunur.
- 5- Korneum tabakası (St. korneum)

Yapısal olarak epidermal tabaka iki boyutlu kesitlerde, yüzeyden derine doğru dalgalı görünümde girintiler oluşturan reteler ve dermal papilla adı verilen iç içe geçmiş mezankimal koni şeklindeki yapılardan oluşmuştur (14).

Dermis, yapısal ve kimyasal karmaşık bir bazal membran ile epidermisten ayrılmıştır. Bir kollajen matriks ve glikozaminoglikan içerisinde sarılmış endotelial, nöral hücreler, destek elemanları, fibroblastlar dendritik veya nondendritik monosit/makrofajlar, faktör-8 ekspresyonu gösteren dermal dendrositler ve mast hücreleri ihtiva eder (14). Dermisin tamamında su, elektrolit, plazma proteinleri ve mukopolisakkaritlerden oluşan hücreler arası madde bulunur. Damarlar birbiri ile ilişkide ve epidermise paralel yüzeysel ve derin fleksuslar şeklinde ve lenfatikler de benzer şekilde ancak bunlardan bağımsız olarak yer alırlar (16).

Deri ekleri, çeşitli fonksiyonları olan kıl folikülleri, sebace glandlar, ekrin glandlar ve apokrin glandlardan oluşur (17). Ekrin ter bezleri vücudun soğutma mekanizmasıdır. Ter, dermisdeki kıvrımlı tübüllerde üretilir ve bir kanal vasıtasıyla epidermise taşınarak buradan sekrete edilir. Vücut yüzeyinde 2-3 milyon ekrin ter bezi vardır ve bu bezler her gün 10 litreden fazla ter üretebilir. Apokrin bezler koltukaltı ve genital bölgede yer alırlar. Ekrin glandlara benzer şekilde dermisdeki kıvrımlı tübüllerde üretilirler fakat farklı olarak önce kıl folikülüne oradan da deri yüzeyine açılırlar. Kıl, epidermis en üst tabakası (stratum korneum) ve tırnağı oluşturan keratin maddesi tarafından yapılır. Bir kıl folikülü ve birlikte olduğu sebace gland pilosebace ünit adı verilen yapıyı oluştururlar. Sebace glandlar sebum adı verilen yağlı maddeyi üretirler. En fazla saçlı deri, yüz ve gövdenin üst kısmındaki deride bulunur ancak el ve ayak tabanında ise bulunmazlar (18).

Subkutan tabaka, dermisin altında yer alan bir yastık şeklinde olup, ince septalarla ayrılmış, damarlar tarafından beslenen yağ tabakasından oluşmuştur (14).

## **2.2. Bazal Hücreli Karsinoma Tanımı ve Tarihçesi:**

BHK (Bazal hücreli karsinoma) epidermis ve deri eklerinin bazal tabakasında yer alan pluripotent hücrelerinden köken alan, yavaş büyüyen, lokal olarak invaziv ancak nadiren metastaz yapabilen derinin malign epitelyal bir tümörüdür (1). İnsanlarda görülen en sık primer deri kanseridir ve melanom dışı deri kanserlerinin yaklaşık % 75 ini oluşturmaktadır (2).

İlk olarak Jacob tarafından 1824 de tariflenmiştir. BHK, bazalyoma, bazal hücreli epitelyoma, rodent ülser ve Jacobs' Ülseri olarak da adlandırılır. Karsinoma terimi epitelyomaya tercih edilir çünkü metastazları nadir olsa da yaygın doku yıkımı yapabilirler. Özellikle yüzde gelişen bu lezyonlar burun ve göz çevresinde yaygın hasar oluşturarak santral sinir sistemine ilerleyebilirler (19).

### 2.2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans:

BHK beyaz ırkta en sık görülen kanserdir ve her geçen yıl insidansı artmaktadır (20). İnsidansı 1971 ile 1977 yılları arasında yaklaşık olarak % 20 oranında artmış, 1998 yılında ise Amerika da bir milyon yeni vakaya tanı konmuştur (3). Türkiye’de kanser kayıt sistemindeki yetersizlikler nedeniyle insidans ve prevalans istatistikleri güvenilir değildir. Bununla birlikte her yıl tedavi edilen BHK vakalarının sayısı göz önüne alındığında, bu kanser tipinin sayısında artış görülmektedir (21).

BHK, çoğunlukla 40-80 yaş aralığında görülür ve insidansı yaşla birlikte artar. Kadınlarda sıklığı son yıllarda artış göstermesine rağmen, serilerde erkeklerde daha fazla görülmektedir (20,22,19). Sıklıkla hastalar ileri yaş grubundan olmakla birlikte son yıllarda popülaritesi artan güneşlenme alışkanlığına bağlı genç yaş grubunda da görülmeye başlanmıştır. 40 yaşın altındaki hastaların çoğu kadınlardır. Bunun nedeni olasılıkla kadınlarda güneşlenme öyküsü ve sigara alışkanlığının birlikte daha sık bulunmasıdır (23). Yıl başına % 1 ve 2 arasında insidans oranı ile en yüksek BHK insidans artışı Avustralya’da raporlanmıştır, arkasından US ve Avrupa gelmektedir (24).

BHK, vücutta farklı dağılımlar göstermektedir. Bu tümörlerin çoğu güneşten etkilenen bölgelerde ortaya çıkar. Bununla birlikte daha korunmalı bölgeler olan postauriküler sulkus, nazolabiyal ve iç kantal bölgede de yerleşim görülmektedir. Bu bölgeler embriyonal birleşim bölgeleri ya da sebase bezlerin dağılım bölgeleridir. Primer BHK baş-boyun bölgesinde %86 oranında görülürken, gövde ve ekstremitelerde bu oran % 7 civarındadır. Baş-boyunda en sık bulunduğu yerler burun (% 25.5), yanak (% 16), periorbital alan (% 14), skalp (% 11), periauriküler alan (% 11)’dir (23). Anatomik dağılım, kadın ve erkeklerde farklıdır. BHK histolojik subtiplerinden bağımsız olarak, baş-boyun bölgesinde kadınlarda (%85,2) erkeklerden (%81) daha sık görülür. Süperfisyel BHK ise kadınlarda baş-boyun bölgesinde daha fazla görülürken (%44,8 ,%34,7 erkeklerde), erkeklerde gövdede daha



fazladır (%49,9, %42 kadınlarda) (25). Gözkapağında görülen en sık malign tümör bazal hücreli karsinomadır. % 67 sıklıkla alt kapakta ve % 10 sıklıkla iç kantusta ortaya çıkar (23). Diğer nadir lokalizasyonlar arasında vulva, penis, skrotum, perineum, meme, areola, umblikus, subungual bölge, avuç içi, aksilla, lakrimal kanal ve oral mukoza sayılabilir. Skrotum lezyonları yüksek metastaz oranı (%13) ile birlikte olduğu için oldukça önemlidir. Nadiren BHK venöz staz ülserleri yapabilir. Bunlar granülasyon dokusuna benzeyebildiği için ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır (19).

### **2.2.2. Risk faktörleri:**

Bazal hücreli karsinom gelişiminde iklim ve güneş ışınlarının büyük önemi bulunmaktadır. Tümörün gelişimi için 20 – 30 yıl güneşin birikici etkisine uğramış olmak gereklidir (23). Lezyon güneş ışığına maruz kalan alanlarda olduğu gibi, güneş görmeyen deride de ortaya çıkabilir. Fakat bu lokalizasyonlarda farklı biyoloji ve morfolojiye sahiptir (3).

Genellikle açık tenli, mavi gözlü, sarı veya kıvılcıklı saçlı kişiler risk altındadır. Afrikalı insanlarda BHK görülme oranının düşük olması deri pigmentasyonunun koruyucu rolünü desteklemektedir. BHK'nın Afrika kökenlilerde Kafkaslara göre 19 kez daha az görüldüğü bilinmektedir (24).

Ayrıca arsenik maruziyeti, kömür katran deriveleri, radyasyon da etyolojide yer alır. Özellikle UV ışığı lezyonun gelişimi ve progresyonunda en önemli risk faktörüdür (3).

BHK'lar, skuamöz hücreli karsinomalar gibi sinüslerin deriye açıldığı yerlerden, yanık skarlarından, ülserlerden ve kronik inflamasyon odaklarından gelişebilir (3). Bir çalışmada; 135 kronik ülserde % 27 oranında SHK ve %5-15 oranında BHK tespit edilmiştir (26).

İmmün yetmezlikli hastalarda başta SHK olmak üzere diğer melanom dışı deri kanserlerinin görülme sıklığı artmıştır (27). Genel popülasyonda BHK' un SHK' a oranı 4:1

iken, immün yetmezlikli transplant hastalarında bu oran 1:1,7 dir. Bu bulgulara göre, immün yetmezlik SHK patogenezinde, BHK' dan daha fazla rol oynamaktadır (23).Ancak AIDS' li hastalarda BHK gelişme olasılığı SHK' dan daha fazladır ve böyle olgularda gözlenen BHK' lar daha agresif seyreder, bu nedenle nüksler beklenenin üzerinde görülür (28)

Nevoid Bazal Hücreli Nevüs Sendromu, Kseroderma Pigmentoza, Rasmussen Sendromu, Rombo Sendromu, Bazex Sendromu, Albinizm ve Darrier's hastalığı gibi genodermatozlarda BHK görülme riski oldukça fazladır (3) . Bunlardan Bazex Sendromu, X'e bağlı dominant geçişlidir ve özellikle yüzde gelişen çok sayıda BHK, foliküler atrofoderma, dilate foliküler ostiumlar, hipotrikozis ve hipohidrozis ile karakterlidir. Rombo Sendromunda ise vermiculate atrofoderma, milia, hipertrikozis, trikoepitelyoma ve BHK'lar vardır ve periferik vazodilatasyon eşlik eder. Hipohidrozis ise görülmez (29). Bazal hücreli karsinomaların birlikte görüldüğü tüm sendromlar **Tablo-2.1**'de özetlenmiştir.

BHK' lar aynı anatomik lokalizasyonda farklı lezyonlar veya tümörlerle birlikte ortaya çıkabilir. Örneğin desmoplastik trikilemmoma, verruka, porokeratozis, nörofibrom, nevüs sebaceus, epidermal nevüs ve kondiloma akkümünata bunların arasında sayılabilir (3).Bir çalışmada, port wine (şarap lekesi) veya nevüs flammeus zemininden BHK geliştiği gösterilmiştir (30)

**Tablo-2.1 Bazal Hücreli Karsinomalarla Birlikte Görülen Genetik Sendromlar**

Sendrom	Genetik Geçiş	Gen Lokalizasyon	Klinik Bulgular
<b>Nevoid Bazal Hücreli Nevüs Sendromu</b>	Ot.Dom.	<b>9q22.3-q31</b>	BHK lar,odontojenik kistler,el ve ayak tabanında çukurluklar,intrakranial kalsifikasyon,makrosefali
<b>Bazex Sendromu</b>	X'e bağlı Dom.	<b>Xq24-q27</b>	Çok sayıda BHK, foliküler atrofoderma, dilate foliküler ostiumlar, hipotrikozis ve hipohidrozis
<b>Rombo Sendromu</b>	Ot.Dom.	<b>Bilinmiyor</b>	Vermikulat atrofoderma, multiple milia,telenjektaziler, hipertrikozis, trikoepityoma,akral eritem ve BHK lar
<b>Kseroderma Pigmentoza</b>	Ot.Res.	<b>3p25</b>	Erken yaşlarda ortaya çıkan deri kanserleri(BHK, SHK, Malign melanom)

Ot.Dom.= Otozomal dominant; Ot.Res.= Otozomal resesif

Tablonun hazırlanmasında 3, 29, 31 nolu kaynaklardan yararlanılmıştır.

### 2.2.3.Patogenez:

Bazal hücreli karsinoma patogenezinde ultraviyole ışığın (UV) rol aldığı düşünülmektedir. UV tayfı C (1 - 290), B (290 - 315), A (315 - 400) olmak üzere 3 kısımdan oluşmuştur. Güneşin UV ışınlarının % 95' i dünyaya UVA olarak ulaşır. Kalan % 5' lik kısım ise UVB olarak ulaşır. UVB akut güneş yanığı ve malign değişimden sorumludur. UVA ısınları UVB' nin karsinojenik etkilerini artırır (23). BHK oluşumunda kısa dalga boylu UVB ışınlarının, uzun dalga boylu UVA ışınlarından daha fazla rol oynadığına inanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda artan kloroflorokarbon konsantrasyonuna bağlı olarak 1980'den bu yana stratosferik ozon tabakası her geçen gün azalmaktadır. Ozon tabakasındaki azalma ve UV radyasyonunun birikici etkilerinin deri kanseri riskini artırabildiği bildirilmiştir (32).

UV ışınları SHK' dan farklı bir etki mekanizması ile BHK oluşumuna neden olabilir. BHK epidermis bazal tabakadan başlarken, SHK Malpighi tabakasından başlar. BHK' un

başlangıç hücreleri SHK' un başlangıç hücrelerinden daha aşağı bir zonda bulunan interfoliküler bazal hücreler, kıl folikülleri veya sebace glandlardan köken alır. Böylece SHK ile karşılaştırıldığında farklı dozlarda ve dalga boylarında UV ışığı maruziyeti gerektirebilir(23). Hayat boyunca güneş ışığının birikici etkisine maruz kalmak, SHK, aktinik keratoz ve daha az derecede de BHK gelişme riski ile birliktelik gösterir (32).

Karsinogenez basamaklı bir süreçtir. Başlangıçta genetik mutasyon meydana gelir. Daha sonra hücre içi ortamda değişiklik olur ve son olarak genetik veya epigenetik değişikliklerle malign transformasyon tamamlanır. UV ışınları Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı yaratır, ancak bu hasar genellikle hücresel tamir mekanizmaları ile düzeltilir. p53 geni DNA hasarının nasıl sonuçlanacağını karar veren önemli bir genidir. UV ışını bu gende mutasyona neden olursa koruyucu etki kalkacağından maligniteye dönüşüm şansı artar (23). Deri kanserlerinin gelişiminde, UVB ışınlarının p53 tümör supressör geninde mutasyon yaparak bu koruyucu genin etkisini ortadan kaldırdığı ve sonuçta deri kanserleri oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. p53 gen mutasyonları insan BHK' larının yaklaşık % 56'sında vardır (33) . Özellikle agresif büyüme paterni gösteren varyantlarda görülür (34,35,36). Sporadik BHK' ların agresif büyüyen varyantları stromal fibroplazi ve mutant p53 overekspresyonu ile birliktelik gösterir (3). Tümör stroma arasındaki etkileşim neoplastik sistemlerin çoğunda lezyonun patogenezinin temel ölçüsüdür. Tümör adaları etrafında bazal membran kaybı tümörlerin agresif büyüme göstererek ilerlemesine neden olur. Hipoteze göre transforme olan hücrelerin salgıladığı matriks metalloproteinleri aktive olur ve tümör adaları etrafındaki bazal laminayı sindirir. Reaktif sitokinlerin salınımı ile tümörlerin agresif büyümesi hızlanır. Morfeiform ve infiltratif BHK gibi agresif büyüyen BHK varyantları güneş gören alanlarda daha fazla görülürken, sakin büyüyen varyantlar güneş gören ve görmeyen alanlarda dağılım gösterirler (3) .

UVB ışını deriyle temas ettiğinde genellikle iki sitozin (C) birbirine komşu olduğunda veya bir sitozin bir timine (T) komşu olduğunda C' nin T'ye dönüştüğü bir mutasyona yol açar. Bu spesifik mutasyon tipi UVB' nin DNA üzerine etkisi için klasik bir örnektir (37,38).

Otozomal dominant geçişli, diğer klinik bulgularının yanı sıra erken yaşta ortaya çıkan çok sayıda BHK ile karakterli Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu' nun (Gorlin Sendromu), genetik özelliklerinin ve patogenezinin ortaya konması, BHK'ların patogenezinin aydınlanmasına yardımcı olmuştur. Sorumlu gen, *PATCHED* geni (*PTCH*) Hedgehog sinyal yolağının bir üyesidir ve kromozom 9q22.3q31 üzerinde yer alır (39). Bu gen *Drosophila* geninin insandaki homologudur ve bir tümör supresör gen gibi görev yapar. Hedgehog sinyal yolağında Hedgehog protein (*Shh*) için transmembran reseptör görevi görür. Uyarı geldiği zaman bu protein *PTCH* genine bağlanır ve *PTCH* geni kontrol altında tuttuğu Smoothened (*SMO*) adı verilen ikinci bir transmembran proteininin salınmasına neden olur (3). *SMO*' nun ilettiği hücre içi sinyal "Gli" adı verilen transkripsiyon faktörlerinin aktiflenmesi ile sonuçlanır. Daha sonra bu faktörler hücre siklusunu etkileyerek hücrelerin çoğalmasını tetikler. *PTCH* gen mutasyonu olması halinde, bu genin tümör supresör etkisi kaybolur ve Hedgehog sinyal sisteminde olan hedef genlerin (*SMO* ve *GLI*) aşırı aktivitesine neden olabilir. "Gli" transkripsiyon faktörlerinin tetiklenmesi sonucu hücre çekirdeğinde bulunan "beta katenin" adlı protein hücre çoğalmasını ve dolaylı olarak invazyonu artırabilir (37). Sporadik BHK vakalarının % 30-40 'ında *PTCH* gen değişiklikleri gösterilmiştir (3).

#### **2.2.4. Klinik Görünüm:**

Tipik BHK'lar, pembe veya etsi görünümde, telenjiekstatik papül şeklindedir. Lezyonlar yuvarlak sınırlı, şeffaf veya hafif eritematöz olabilir. Nadiren kanamalı, pullu veya kabuklu görünümde olurlar. Bazı durumlarda nodüler BHK yüzün santral bölgesindeki sebasöz deride genişlemiş porlar veya pitler şeklinde ortaya çıkabilir (40). Agresif gelişen tümörlerde sıklıkla ülserasyon olabilir ve gözde, kulaklarda, burunda lokal yıkım yapabilir. Farklı

histomorfolojik subgruplar spesifik klinikleri ile korelasyon gösterirler. Örneğin infiltratif ve morfeiform BHK gibi agresif büyüyen varyantlarda deprese olmuş skar benzeri plaklar varken, süperfisyel tip, alacalı depigmentasyon gösteren, etrafı atrofik veya skar benzeri görünümde olan, klinik olarak Bowen hastalığı, numuler ekzema ve diğer annuler dermatozlara benzer şekilde ortaya çıkabilir (3). Fibroepitelyoma genellikle tektir fakat nadiren çok sayıda, orta büyüklükte, pedinküllü ve üzeri kırmızımsı renkte olabilir. Klinik olarak fibromalara benzer (14). Etrafında hipo veya hiperpigmente bir alan olan BHK lar, “ Halo BHK” olarak adlandırılmıştır ve bu görünümü ağır band şeklinde lenfoid infiltrasyon gösteren histolojisi ile korelasyon gösterir. Süperfisyel tip sıklıkla multifokaldir. Lineer varyant çocukluk çağında veya adolosanda longitudinal dizilim göstererek ortaya çıkar (3). Pigmente BHK’lar, melanom gibi görünebilirler fakat inci benzeri komponentin olması ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Dermatoskopi pigmente BHK’ların melanositik tümörlerden ayırımında yardımcı olabilir (41).

Agresif BHK’ ların klinik görünüm ile yakından ilişkisi vardır. Klasik çalışmalar kötü prognozun çeşitli faktörlerle birlikte olduğunu göstermiştir: Tümörün büyüklüğü ( çapı 3 cm den büyük tümörler), uzun süredir devam eden veya ihmal edilen tümörler (başlangıcı ile başlangıç tedavisi arasında 5-10 yıldan fazla süre olan tümörler), derin invazyon ve yetersiz tedavi bunlar arasında sayılabilir. Yüzün orta hattında veya kulak lokalizasyonunda olan BHK’ lar daha agresif seyredir ve oldukça yüksek rekürrens oranı vardır. Bu, nazal ve orbital derinin kemik ve kıkırdağa yakın olmasından kaynaklanabilir ve bu durum perikondral ve periostal yayılıma izin verir (42). Agresif büyüyen tümörlerde perinöral infiltrasyona bağlı nadiren ağrı veya hassasiyet olabilir. Preaurikular ve yanak bölgesindeki lezyonlarda sensörimotor kayıp rapor edilmiştir (3).

Diğer BHK agresiflik kriterleri arasında; başlangıç çapının 1 cm den büyük olması, iki veya daha fazla rekürrens ve ekstrakutanöz yapılar içerisine uzanım sayılabilir. Geniş

subklinik yayılım, burun (morfeiform, bazoskuamöz, nodüler ve rekürren BHK lar için), yanak (morfeiform BHK için) lokalizasyonu ve tümör çapı( >2,5 cm ) ile korelasyon gösterir (42).

### **2.2.5.Nevoid Bazal Hücreli Karsinom (Bazal Hücreli Nevüs) Sendromu:**

Gorlin-Goltz sendromu olarak da bilinen Nevoid Bazal Hücreli Nevüs Sendromu, ilk olarak 1959 yılında Howell ve Caro tarafından tariflenmiştir. Otozomal dominant geçişlidir. % 30-50 vakada sporodik mutasyonlar gözlenmiştir. Vakaların çoğunda *Drosophila patched* geninin (*PTCH*) insandaki homologunda mutasyon gösterilmiştir (3).

#### **Klinik Bulgular:**

Nevoid BHK'da çok sayıda BHK vardır. Bunlar sporadik popülasyondaki gibidir, fakat nodüler, süperfisyel ve infundibulokistik tipler bir arada görülebilir. Hastalarda deride ve çenede kistler de vardır (3). Kistlerin çoğu mandibulanın molar ramus bölgesinde ortaya çıkar. Bu kistlerin diş tutulumu dahil, lokal invazyon yeteneği vardır ve tekrarlamaya eğilimlidir. Rekürrens oranı Basal Cell Nevüs Sendrom'lu hastalarda %60 oranında raporlanmıştır (43). Spinal ve kosta deformitelerini içeren iskelet anomalileri, kafatasının frontal bölgesinde aşırı ossifikasyon ve sella tursikada köprüleşme vardır. Falso serebride kalsifikasyon diğer bir bulgudur. Yaşamın 2. dekadı boyunca görülen palmoplantar pitler 2-3 mm çapında ve 1-2 mm derinliktedir. Nöropsikiyatrik sorunlar; şizofreni, anormal elektroensefalogram, mental retardasyon ve serebellar dejenerasyondur (3). Nevoid BHK sendromu'nda kardiak fibromalar ve ovaryan fibromalar normalden daha sık görülür (44).

#### **Histopatolojisi:**

Nevoid BHK Sendromu'nda görülen BHK' ların histolojisi, sporadik BHK lardan farklı değildir. Epidermal kistler, foliküler infundibulumdan köken alırlar ve steatokistomalardaki gibi belirgin keratohyalin granülleri olan, internal skuamöz epitel ile döşelidirler, fakat farklı olarak sebace glandları yoktur (3). Nevoid BHK Sendromu'ndaki lezyonlarda solid, adenoid,

kistik, keratotik, süperfisyel ve fibrotik formasyonlar bir arada görülebilir. Genellikle Nevoid BHK sendromu'nun tipik trikoepitelyomadan histolojik olarak ayrımı kolaydır, çünkü trikoepitelyomada keratotik kistler daha belirgindir. Bununla birlikte bazı trikoepitelyoma lezyonlarında bu kistler birkaç tane ile sınırlıdır. Bu tip vakalarda histolojik ayırım zordur ve klinik veriler gerekebilir (14).

### **2.2.6. Bazal Hücreli Karsinoma Histopatolojisi:**

BHK larda yaygın ortak görünüm, bazal hücre tipinin baskın olması, lezyonun etrafında palizadlanma yapmış hücre nükleusları, özelleşmiş stroma ve epitel ile stroma arasındaki ayrılma artefaktıdır (14). Genellikle apopitozis görülür. Apopitozis sonucu stromaya dağılan keratin amiloid birikimine yol açabilir (41). Ayrıca değişen derecelerde sitolojik atipi ve mitotik aktivite vardır. BHK' daki bazaloid hücreler geniş, oval veya uzamış nükleuslu, nispeten sitoplazması az hücrelerdir. Nükleusları epidermis bazal hücrelerine benzer fakat bu hücreler, bazal hücrelerden nükleositoplazma oranı artmış olması ve interselüler köprülerin olmaması ile ayrılır (14).

### **2.3. Bazal Hücreli Karsinomaların Sınıflandırılması:**

BHK 'lar klinik görünümü ve histolojik karakterine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılır.

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ-WHO) sınıflandırmasına göre BHK'lar:

- Süperfisyel BHK,
- Nodüler (solid) BHK,
- Mikronodüler BHK,
- İnfiltratif BHK,
- Fibroepitelyal BHK,
- Adneksial farklılaşma gösteren BHK,
- Bazoskuamoz Karsinoma,
- Keratotik BHK şeklinde sınıflandırılmıştır (41).



Büyüme paternlerine göre ise 2 sınıfa ayrılır:

**1) Sakin büyüyen tümörler;** Süperfisyel ve nodüler BHK,

**2) Saldırgan büyüyen tümörler;** İnfiltratif BHK, metatipikal (bazoskuamoz) BHK, morfeiform veya sklerozan BHK lardır (3).

Farklılaşma derecesi göz önüne alınarak yapılan histopatolojik sınıflamaya göre ise: adenoid, keratotik, pigmente, nodüler, ülseratif, infiltratif gibi farklı alt grupları bulunmaktadır (45). Yapılan bir çalışmada geniş, retrospektif bir seriye göre ardışık 1039 tümörden %21 i nodüler, %17,4 ü süperfisyel, %14,5 i mikronodüler, % 7,4 ü infiltratif ve % 1,1 i morfeiform tip BHK idi. Bütün tümörlerin yaklaşık 1/3 ü paternlerin karışımından oluşuyordu (46).

### ***2.3.1.Süperfisyel Bazal Hücreli Karsinoma :***

Süperfisyel BHK üzeri pullu, kırmızı yamalar şeklinde, gövde yerleşimli ve yavaş büyüyen bir BHK tipidir (19) . Bu görünümü ile egzema, aktinik keratoz, psöriazis veya fungal enfeksiyonlarla karışabilir. Güneşten korunan bölgeleri tercih eder ve nodüler tipten daha genç yaşta ortaya çıkar (25). Mikroskopik olarak epidermal yüzeye paralel atipik bazaloid hücre proliferasyonu ile karakterlidir ve palizadlanmış bazal hücreler altındaki stromada yarık benzeri retraksiyonlar oluşturur. Yarık benzeri alanlar sıklıkla bir stromal hücre ürünü olduğu varsayılan “alcian blue” pozitif mezenkimal mukoid materyal içerir. Mitoz nadirdir. Bazı vakalarda epitelde ve alttaki stromada bulunan histiyositlerde belirgin melanin pigmenti vardır. Sıklıkla, band tarzında, ağır lenfoid infiltrat görülür (3). Bazı tümörlerde nodüler, mikronodüler veya infiltratif komponent ile birlikte bulunabilir (41).

### ***2.3.2.Nodüler Bazal Hücreli Karsinoma :***

En yaygın görülen BHK tipidir. Güneşe maruz kalan alanlarda ve erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür (25). Klinik olarak bu tip BHK, yarı şeffaf, yuvarlak sınırlı, telenjektatik inci görünümünde papül veya nodül şeklindedir (3). Ülsere veya kistik

görünümde de olabilir. Hemorajik lezyonlar pigmente olduğu zaman hemanjiomalara veya melanomalara benzeyebilir. Nodüler BHK'lar sıklıkla baş bölgesinde ortaya çıkar (41). Mikroskopik olarak, papiller veya retiküler dermiste, stromada yarı benzeri retraksiyonların eşlik ettiği, şişkin veya esnek, fibroblastlara benzemeyen, ayrı ayrı küçük veya geniş adalar şeklinde bazaloid hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin geniş, oval veya elonge nükleusları vardır ve sitoplazması nispeten azalmıştır. İnterselüler köprüleşme görülmez (14). Farklılaşmış elementlerin herhangi biri (ekrin, sebase v.b.) nodüler tümörlerde görülebilir ve vakaların yaklaşık üçte biri süperfisyel komponent ile bir arada olabilir. Süperfisyel ve nodüler BHK'ların her ikisi de güneşe maruz kalan ve güneşten korunan deride görülebilir, dermiste solar elastoz olabilir ve bu bazen belirginleşebilir. Etrafındaki stromada mikzoid değişiklik, nadiren fibrozis, tümör adalarının içerisinde veya komşu stromada kalsifikasyon olabilir (3). Mitoz ve tek hücre nekrozu yaygın değildir. Nadir görülen metastatik BHK larda bile atipik mitoz gözlenmez (14). Yaygın yarı benzeri retraksiyonların varlığı tümör adalarının stromadan ayrılmasına neden olur ve bu ayrılma sonucunda orta ve derin dermiste yuvarlak konturlu, boş alanlar oluşur. Bu bulgu nodüler ve /veya infiltratif büyüme paternlerinin tanısını koymada önemli bir ipucudur (3).

Tümör hücrelerinde melanin pigmentasyonu ve komşu stromada histiyositler görülebilir. Nodüler BHK' da, mikronodüler ve diğer agresif büyüme formlarına geçiş görülebilir (3).

### **2.3.3. Mikronodüler Bazal Hücreli Karsinoma:**

Mikronodüler BHK, düzensiz sınırlı, plak şeklinde indurasyon gösteren bir lezyondur. En yaygın yerleşim yeri sırt bölgesidir (41). Lezyonun çıkarılması zor olabilir ve bu yüzden rekürrens insidansı yüksektir. Mikronodüler BHK da tümör adaları, nodüler BHK da olduğu gibi aynı şekil ve konturludur, fakat daha yaygın ve daha küçük olduğu için dermis ve/veya subkutan tabakada derine doğru asimetrik dağılım gösterir (3). Bu monoton, küçük, yuvarlak tümör adaları, infiltratif büyüyen BHK gibi stromal proliferasyon ile birlikte. Retraksiyon

alanları yaygın değildir. Etrafındaki stromada mikzoid ve kollajenize morfoloji gösteren bu lezyonlar, nodüler ve agresif büyüyen tipler arasında bir ara basamak olabilir. Mikronodüler BHK' larda, lokal rekürrens insidansı yüksektir ve daha derine, retiküler dermis ve subkutan bölgeye penetrasyon gösterebilir (3). Perinöral yayılım görülebilir (41).

### ***Saldırgan Büyüyen Bazal Hücreli Karsinomalar :***

Saldırgan büyüyen BHK'ların prototipi, morfeiform BHK, infiltratif BHK ve metatipikal (bazoskuamoz) BHK'lardır (3).

### ***2.3.4.Morfeiform Bazal Hücreli Karsinoma :***

Morfeiform veya sklerozan BHK etrafında skar dokusu olan bir plak şeklinde görülür. Ülserasyon nadirdir ve deride minimal kalınlaşma vardır. Tedavisi oldukça zordur çünkü klinik inspeksiyon veya palpasyon ile sınırların saptanması imkansızdır (23). Morfeiform BHK'lar, tüm BHK'ların yaklaşık %1-5 inde görülür. Esnek fibroblastlar içeren, dens kollajenize stroma içerisinde bir-iki hücre kalınlığında bazaloid hücre sütunları ile karakterlidir. 5 hücreden fazla kalınlığı olan, yapısal olarak keskin açılanmalar gösteren kordonlar da olabilir (3) . Tümör adaları etrafında periferik palizadlanma yoktur (42) . Tümör uçları etrafında fibrozis ve stromal fibroplazi bildirilmiştir. Elektron mikroskopunda bir bazal lamina yoktur. Tek hücre nekrozu ve mitotik aktivite, tümör hacmi ve tümörün kötü sınırlı olması göz önüne alındığında nispeten fazladır, retiküler dermise invazyon ve subkutan dokuya penetrasyon görülür. Nodüler ve süperfisyal varyantlara göre, stromada yarı benzeri retraksiyonlar daha az görülür . Bu tümörler diğer morfolojik olarak agresif büyüyen varyantlarla bir arada olabilir (3).

### ***2.3.5.İnfiltratif Büyüyen Bazal Hücreli Karsinomalar:***

İnfiltratif büyüyen BHK' lar ışık mikroskopunda, etrafında keskin açılanmalar gösteren, irregüler şekilli tümör hücre adaları, nadir yarı benzeri retraksiyon odakları, sık mitotik aktivite ve tek hücre nekrozu bulunduran tümöral hücrelerden oluşur. Stroma şişkin, esnek

fibroblastlarla birlikte sıklıkla fibrotiktir. Tümör adaları çeşitli boyut ve şekillerdedir. Tipik olarak infiltratif büyüyen komponentin uzamış tümör hücre dizisi 5-8 hücre kalınlığındadır(3). Palizadlanma belirgin olmayıp, lezyon makroskopik olarak plak şeklinde ve düzensiz sınırlıdır (23). Vakaların yaklaşık üçte biri nodüler komponent ile birlikte dir. Morfeiform varyant gibi bu tümörler de subkutan dokuya ve komşu yapılar a invazyon gösterebilirler (3).

### **2.3.6. Metatipikal Bazal Hücreli Karsinoma :**

Metatipikal BHK (bazı yazarlar tarafından bazoskuamöz karsinom ile aynı kabul edilen) agresif büyüyen bir BHK varyantıdır (41) . Lenf nodu ve uzak metastaz eğilimi vardır. Tedavide negatif marjınli cerrahi eksizyon ve uzun süreli takip gereklidir. Bununla birlikte lenfatik ve/veya perinöral invazyonu olan, çapı 2 cm den büyük yüksek riskli tümörlerde sentinal lenf nodu biyopsisi ve adjuvan radyasyon tedavisi gereklidir (47). Mikroskopide belirgin perifer al palizadlanma ve bazaloid morfoloji göstermeyen, sivri uçlu tümör hücre dizileri ile interselüler köprü formasyonu ve/veya sitoplazmik keratinizasyon gösteren diğer alanların birlikte bulunduğu tümörler şeklinde görülürler(3). Nükleus veziküler kromatinlidir ve pleomorfizm vardır (41). Nodüler veya süperfisyel komponentin bir arada bulunması tanıyı destekler (3).

### **2.3.7. Farklılaşmış Bazal Hücreli Karsinomalar:**

BHK' larda prognozu etkilemeyen çeşitli spesifik hücre farklılaşmaları görülebilir. Bunlar arasında keratotik BHK, infundibulokistik BHK, foliküler BHK, pleomorfik BHK, ekrin farklılaşma ile birlikte olan BHK' lar, sebasöz farklılaşma gösteren BHK, Pinkus fibroepitelyoması ve myoepitelyal farklılaşma gösteren BHK' lar sayılabilir. Fakat farklılaşmalar bunlarla sınırlı değildir (3).

### **2.3.8.Keratotik Bazal Hücreli Karsinoma :**

Pilar BHK olarak da bilinen bu BHK tipi, santral keratinizasyon ve dejenerasyon gösteren, yuvarlak, belirgin geniş bazaloid tümör hücre adalarından oluşur ve pilosebase hat boyunca farklılaşma gösterir. Santral kistin tipik olarak granüler tabakası yoktur ve içi keratin ve parakeratotik debri ile doludur. Granüler tabakası olan bazı vakalarda ise kistler santral kalsifikasyon gösterir ve etrafı bazaloid hücre adaları tarafından sarılmıştır (3). Keratotik BHK ile trikoepitelyoma birlikte olduğu zaman keratin kistleri nedeniyle tanıda zorluk yaşanabilir. Lezyonun bir keratotik BHK mu, yoksa bir trikoepitelyoma mı olduğuna karar vermek için klinik verilerden yararlanmak gerekebilir. Keratin kistleri, SHK daki keratin incileri ile karıştırılmamalıdır (14). Diğer BHK vakalarında olduğu gibi stroma ne esnek ne de fazla miktarda kollajenizedir. Mitotik aktivite tek hücre nekrozu varlığı gibi minimaldir. Gerçek kıl oluşumu yoktur (3).

### **2.3.9.İnfundibulokistik Bazal Hücreli Karsinoma :**

Bu varyant tipik olarak yaşlılarda yüz bölgesinde görülür ve esasen foliküler farklılaşma gösteren bir BHK' dır ( 19).

İnfundibulokistik BHK, epidermis altında, granüler tabakası belirgin stratifiye epitel ile döşeli, içerisinde keratin bulunduran yapıları çevreleyen bazaloid hücre proliferasyonu ile karakterli uzun yuvarlak adalardan oluşur (3) . Bu lezyon bazaloid foliküler hamartomadan ve trikoepitelyomadan ayrılmalıdır (19). Trikoepitelyomada sıklıkla görülen foliküler çıkıntılar, dermal papilla ve papiller mezenkimal cisimlerdeki gerçek foliküler farklılaşma bunlarda görülmez. Kıl shaftı oluşumu yoktur. Bununla birlikte etrafındaki stromada fibroblastik kökenli olduğu farzedilen şişkin hücreler ve minimal mikzoid değişiklik görülür. Ne trikoepitelyomadaki yuvarlak, iyi sınırlı, farklılaşmış stroma ne de infiltratif büyüyen BHK lardaki gibi desmoplastik stromal reaksiyon vardır. Bu ayırıcı tanıda önemli bir

bulgudur. Gorlin ve Goltz Nevoid BHK Sendromlu hastalarda infundibulokistik BHK ların “skin tag” benzeri polipoid büyüme paterni gösterdiği bilinmektedir (3).

### **2.3.10.Foliküler Bazal Hücreli Karsinoma :**

Nadiren bir BHK, pilomatrommaya benzer şekilde, “shadow “(gölge) hücreleri komşuluğunda proliferen bazaloid hücre adaları bulunduran matriks farklılaşması gösterir. “Shadow” hücrelerinin anükleat morfolojisi ve eozinofilik sitoplazmaları vardır ve sıklıkla bunlara bir kalsifikasyon zonu eşlik eder. Bu tip BHK larda mitoz, apoptotik hücre ve yüksek dereceli nükleer atipi görülmez (3). Ayırıcı tanıda Pilomatromma göz önüne alınmalıdır (19).

### **2.3.11.Pleomorfik Bazal Hücreli Karsinoma :**

Mitotik aktivite, apoptozis, selüler pleomorfizm ve dev hücre formasyonu gözlenen BHK lardır fakat bu morfolojik bulguların prognostik önemi yoktur. Pleomorfik BHK, nadir bir varyanttır ve çok sayıda mononükleer ve multinükleer dev hücrelerden oluşur. İntranükleer sitoplazmik girintiler olabilir, intrasitoplazmik bazofilik ve eozinofilik inklüzyonlar bazen görülebilir (19).

### **2.3.12.Ter Bezi Farklılaşması Gösteren Bazal Hücreli Karsinoma :**

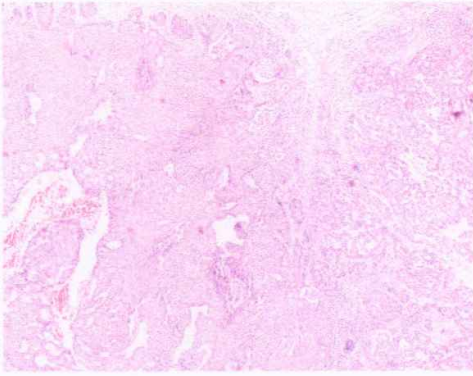
Tipik olarak nodüler BHK' ların % 1'inde ekrin, bazen apokrin ter bezi farklılaşması görülür. Bu BHK tipinde mikroskopik olarak, santralinde atılmış tipik bazaloid tümör hücre adaları bulunan bir internal eozinofilik kütikül ile birlikte, küboidal epitelin döşediği tubuller vardır (3). Nadiren lümina sekretuar görünümdeki hücreler tarafından çevrelenmiştir ve kolloidal bir madde veya amorf granüler bir materyal ile dolu olabilir. Fakat lümeni döşeyen bu hücrelerin sekretuar aktivitesi histokimyasal metodlarla bile gösterilemeyebilir. Çünkü bu hücreler düşük dereceli farklılaşma gösterdiği için, hem ekrin hemde apokrin farklılaşmayı gösteren histokimyasal reaksiyonları negatiftir(14). İnternal eozinofilik kütikül döşemesi karsinoembriyonik antijen (CEA) ve epitelyal membran antijen (EMA) ile pozitif boyanır (3).

### **2.3.13. Sebasöz Farklılaşma Gösteren Bazal Hücreli Karsinoma :**

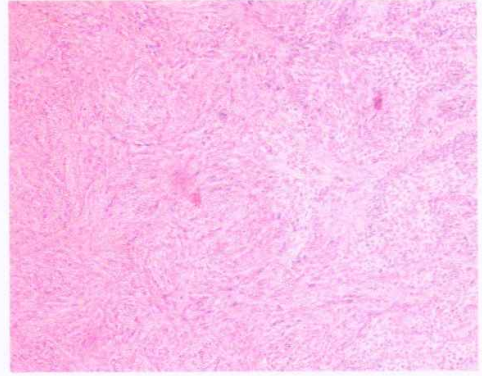
Sebasöz farklılaşma gösteren BHK, sebasöz adenomdan farklılaşmış, tümör transvers çapının % 50 den fazlasını işgal eden germinatif hücre bileşenine sahip, yarık benzeri retraksiyon alanları ile birlikte belirgin yuvarlak morfoloji gösteren, mitoz ve apoptotik debrinin eşlik ettiği bir BHK' dır (3). Bazaloid hücreler gibi dağınık sebasöz hücre agregatları görülür (48). Bunun yanı sıra bazaloid hücre ile sebasöz hücre arasında geçiş hücreleri de bulunur. Bu hücrelerin Sudan III ve diğer lipid boyaları ile boyanan granülleri vardır (14). Sebasöz karsinomadan farklı olarak bu tümörlerde, epidermis altında pagetoid yayılım, düzensiz infiltratif büyüme morfolojisi, desmoplastik stromal reaksiyon ve komşu yapılara invazyon görülmez (3).

### **2.3.14. Pinkus Fibroepitelyoması:**

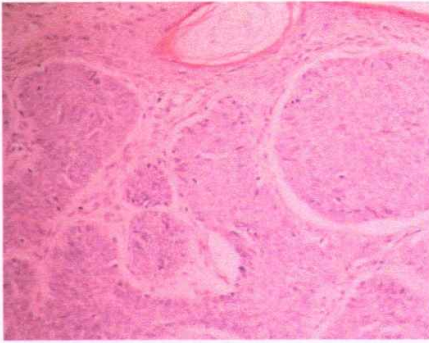
Pinkus tarafından 1953 yılında, intergluteal sulkus veya gövdenin alt kısmından gelişen, seboreik keratozu akla getiren, inferior marjini daralmış, pembe veya etsi görünümde bir nodül olarak tariflenmiştir (3). Lezyonlar genelde yüzeysel olup, fibroma benzeri görünüm gösterebilirler. Eksizyon veya küretaj tedavi için yeterli sayılır. Son çalışmalarda bu tümör bir trikoblastoma varyantı olarak sınıflandırılmıştır (49). Histolojik olarak, belirgin yarık benzeri retraksiyonlarla stromadan ayrılmış, zeminde abondan kollajen ile birlikte proliferatif hücreler ve mikzoid matriks içine gömülmüş, uzamış bazaloid epitelyal hücre dizileri vardır. Tümör epidermis ile birçok noktada bağlantılıdır (3). Genellikle oldukça yüzeyledir ve alttan iyi sınırlıdır. Fibroepitelyoma memenin intrakanaliküler fibroadenomu, seboreik keratozun retikületede tipi ve BHK'nın süperfisyel tipi ile benzer görünümde (14) . Eğer lezyon iyi sınırlı ise, yanlardan ve alttan itilerek sınırlandırılmış ise tamamen eksize edilir. Ayırıcı tanıda ekrin siringofibroadenoma göz önünde tutulmalıdır. Bu lezyon akrall eğilimli, iyi tanımlanmış kütikülü olan, santral ekrin duktal hücreler içeren, uzamış bazaloid hücre dizilerinden oluşmuştur (3) .



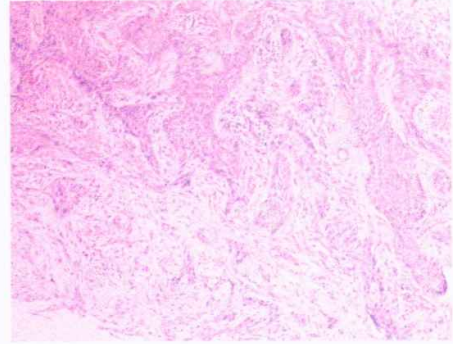
**Nodüler/adenoid tip BHK**



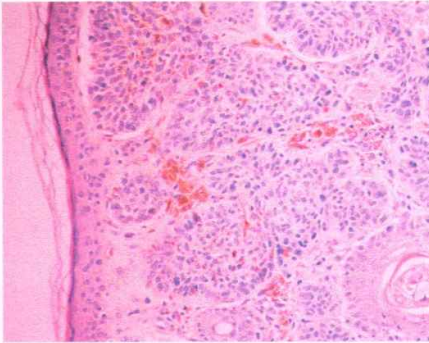
**Nodüler/infiltratif tip BHK**



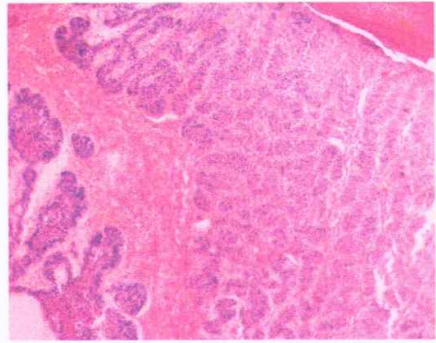
**Nodüler tip BHK**



**İnfiltratif tip BHK**



**Nodüler pigmente BHK**



**Adenoid tip BHK**

**Resim-2.1** Bazal Hücreli Karsinoma'da sık görülen tipler. Olgularımızdan örnekler(x200).



### **2.3.15. Tekrarlayan Bazal Hücreli Karsinoma :**

Geleneksel yöntemlerle, cerrahi olarak eksize edilen ya da koter ile lezyon tabanından kürete edilen BHK ların yaklaşık % 10'u bazı noktalarda tekrar görülür. Rekürren vakaların %90 dan fazlası baş boyun bölgesinde ortaya çıkar (50). Rekürrens oranı, cerrahi eksizyondan sonra marjin pozitifliği olanlarda ve bazı histolojik tiplerde, özellikle agresif büyüyen varyantlarda en yüksek (örneğin infiltratif BHK da %26 oranında), yavaş büyüyen varyantlarda en düşük (örneğin nodüler ve süperfisyel BHK larda % 3,6 oranında) olarak tespit edilmiştir (3). Dellon ve ark.nın yaptığı bir çalışmada BHK rekürrensinde prognostik göstergelerden birinin de periferik palizadik dizilimin irregülaritesi olduğu bildirilmiştir. %75'ten fazla periferik palizad diziliminde irregülarite olması durumunda 4 kat fazla tümör rekürrens riski görülmüştür (51).

Rekürrenslerin çoğu orijinal cerrahi prosedürü izleyen ilk 3 yıl içinde ortaya çıkar. % 20 vakada cerrahi prosedürden sonra 6-10 yıl arasında rekürrens görülür.

Rekürren BHK klinik olarak, bilinen ilk BHK' un operasyon alanında sertlik, eritem, ülserasyon veya kanama ile karakterlidir (3).

### **2.3.16. Metastatik Bazal Hücreli Karsinoma (MBCC):**

Metastazları nadirdir, risk faktörleri arasında, yıllarca devam eden inatçı bazal hücreli karsinom vakaları ve genç erişkinlik çağında veya lokalize kanser tedavisi için daha önceden radyasyon almış, klasik tedaviye dirençli vakalar sayılabilir (40) . Lattes and Kessler MBCC tanısı için bazı kriterler belirlemişler. Bunlar:

- 1) Primer tümör muköz membrandan değil deriden köken almalı,
- 2) Metastazlar primer tümörden uzak bir bölgede olmalı,
- 3) Primer ve metastatik lezyonlar benzer histolojik subtipler olmalı (52).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar metastazların, orjinal tümörün histolojik subtipinden çok, tümörün büyüklüğü ve derinliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Metastaz ve/veya

ölüm insidansı, tümör çapı 3 cm den büyük ise % 1-2 iken, 5 cm den büyük tümörlerde % 20-25, 10 cm den büyük tümörlerde ise % 50 civarındadır. Eğer BHK genç bir kişiden gelişmiş ise (35 yaş altı), bu da agresif klinik sebebidir (3). Metastaz, en sık bölgesel lenf nodları, kemik, akciğer ve karaciğere olur. Metastatik hastalığın prognozu kötüdür, ortalama yaşam süresi 8 ay ile 3,6 yıl arasındadır (37).

### **2.3.17.Perinöral ve Perivasküler tutulum:**

Perinöral infiltrasyon, deri kanserlerinde nadir görülen bir bulgudur ve sıklıkla klinik olarak agresif bir tümörü işaret eder. Bütün BHK' larda perinöral yayılım oranı %0,18 ile %3 arasındadır ve daha sık olarak derin spesmenlerde bulunur. Agresif BHK ların % 10 dan fazlasında perinöral invazyon bulunur. Direnci düşük sinir kılıfında perinöral yayılım hızlıdır ve "skip" alanlar sinir boyunca yaygındır. Sinir liflerinin proksimal veya distali tutulabilir (42). Perinöral yayılım çoğu zaman asemptomatiktir. Bazen ağrı, parestezi, diplopi ve yüz felci gibi belirtiler olabilir (53).

BHK' larda artmış tümör vaskülaritesi agresif vakalarla korelasyon gösterir. Perivasküler invazyon, lokal veya uzak yayılım için geniş kanallar açarak tümör kitlesine kan akımını artırır ve tümörün genişlemesine katkıda bulunabilir (42).

### **2.3.18.Prognoz:**

BHK' lar, lokal invaziv tümörlerdir ve bu tümörlerin metastazları 10.000' de 1 den daha az görülür (41). Metastaz yapan birçok BHK subtipi tariflenmiştir fakat MBCC'a eğilimi olan primer BHK subtipleri arasında bir fikir birliği sağlanamamıştır. Buna rağmen keratotik odak içeren agresif görünümlü vakaların %39 unda ve bazoskuamoz karsinomaların %78' inde metastaz gözlenmiştir (54).

Morbidite, derin yerleşimli tümörlerde, özellikle yüzde görülen tümörlerde artmıştır. Aynı zamanda dev bazal hücreli karsinom adı verilen ve çapı 10 cm den büyük olan, ihmal edilmiş tümörlerde de morbidite artmıştır. Baş bölgesinde multiple rekürrenslerle birlikte olan derin

rezidüel tümörler, kraniuma penetrasyon gösterebilen bazal hücreli karsinomlar morbiditeyi artıran diğer sebeplerdir (41). Sırt bölgesindeki BHK lar lokal destrüksiyondan dolayı, omurgada kompresyona neden olabirler (27).

BHK, burun, nazolabial çukıntılar ve preaurikular bölge gibi anatomik füzyon bölgelerinde daha agresif seyreder (27). Ayrıca bu bölgelerde rekürrens daha sık görülür. Bunun nedeni cerrahi sınırların tamamen çıkarılamamasına bağlı olabilir. Radyoterapiden sonra tekrarlayan tümörler genellikle agresif ve infiltratiftir. Genellikle büyük, ülsere derine infiltre ve rekürren tümörler metastaz yaparlar. Erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri ve gövde yerleşimli primer tümörlerde de risk artmıştır. Merkezi sinir sistemine ilerleyen ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara sebep olan, yüzde yerleşen primer infiltratif BHK larda nadiren perinöral invazyon görülür (41). Perinöral yayılım riski yaklaşık % 0,2 oranındadır. Bazı raporlara göre % 3,8 e yükselebilmektedir (53).

Çocuklarda gelişen BHK'larda, Bazal Hücreli Nevüs Sendromu ihtimali göz önüne alınmalıdır. Aileler *PTCHI* gen mutasyonu açısından taranmalıdır. İnfiltratif, skerozan/morfeik paternli, klinik olarak agresif BHK' lar, süperfisyel ve nodüler tümörler ile karşılaştırıldığında düşük Bcl-2 protein ekspresyonu gösterirler (41).

### **2.3.19. Tedavi:**

Tedavi yöntemleri arasında küretaj, elektrodessikasyon, kriyoterapi, lazer, fototerapi, radyoterapi, interferon - alfa, kemoterapi (5 - FU, retinoid, imikuimod), Mohs' un cerrahisi ve cerrahi eksizyon bulunmaktadır. Bunların içinde en güvenilir ve aynı zamanda tanının da konduğu yöntem cerrahi eksizyon yöntemidir (55, 56, 35). Özellikle baş-boyun bölgesi BHK larında altın standart tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Bununla birlikte eksizyon esnasında cerrahi sınırların iyi ayarlanması gerekir (57).

### 2.3.20.Skuamöz Hücreli Karsinoma (SHK):

Skuamöz hücreli karsinom, beyaz ırkta ikinci sıklıkta görülen deri kanseridir. Metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle BHK'lardan ayrılır. Bu kanser tipinin en yaygın sebebi UV ışınlarına maruziyettir(4). Çocukluk çağı boyunca güneş ışığı maruziyeti ve güneş yanığı hikayesi en önemli risk faktörüdür. Laboratuar çalışmaları göstermiştir ki, bu etkilerden primer olarak solar spektrumun UV-B bölgesi (290nm -320 nm arası) sorumludur. UV ışınları, genellikle p53 tümör supresör geninde timidin dimerleri yaparak DNA' da mutasyona neden olurlar. Bu mutasyonların tamirindeki yetersizlik tümör oluşumu ile sonuçlanabilir (4). Bunun dışında kutanöz radyasyon iyi bilinen bir karsinojendir. PUVA ile tedavi edilen hastalarda genel popülasyona göre 30 kat daha fazla SHK gelişir (65).

Diğer risk faktörleri arasında;

- 50 yaş üzerinde olmak,
- Erkek cinsiyet,
- Açık tenli olmak,
- Güneşten kolay etkilenen deriye sahip olmak (Fitzpatrick I ve II deri tipi),
- Daha önce melanom dışı deri kanseri hikayesinin olması,
- Kimyasal ajanlara (arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi) maruziyet,
- Coğrafya,
- Organ transplantasyonu yapılan hastalar,
- Uzun süreli ülserler,
- Osteomyelit,
- Sinüs traktları,
- Radyasyon dermatiti
- Aşı skarları gibi kronik deri hastalıkları
- HPV enfeksiyonu sayılabilir (58-64).

Ayrıca çeşitli vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda sigara ile deri SHK'u arasında ilişki raporlanmıştır. BHK ile sigara arasında ise böyle bir ilişki görülmemiştir (45).

Kseroderma pigmentosa ve okülokütanöz albinizm SHK görülme insidansı yüksek olan iki herediter hastalıktır. Kseroderma pigmentosada, UV ışınlarına bağlı DNA hasarının tamirinde yetersizlik vardır ve otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Okulokütanöz albinizimli hastalarda ise zararlı UV ışınlarına karşı koruyucu olan melanin pigment üretimi yetersizdir(65).

Çoğunlukla aktinik keratoz gibi güneş ışığından etkilenmiş bölgelerde ortaya çıkar(14). SHK in situ (Bowen Hastalığı) ve aktinik keratoz invaziv SHK' nın prekürsör lezyonları olarak kabul edilmişlerdir. Aktinik keratozun malign transformasyon sonucunda 1 yıl içerisinde SHK oluşturma riski % 0,1 olarak tahmin edilmektedir (66).Güneş ışınlarının hasar yaptığı deriden gelişen karsinomalarda metastaz oranı %0,5 civarındadır. Buna karşın deri SHK' lı hastaların genel olarak metastaz oranı %2-3 dür (14).

SHK, en yaygın olarak yüz, kulaklar, ellerin ekstensör yüzleri, kol ve bacaklar gibi kronik güneş ışığına maruz kalan bölgelerde görülür. BHK' a göre daha hızlı büyüyebilir, genellikle asemptomatiktir, fakat bazen ağrı ve hassasiyet ile birlikte olabilir. Tümör keratotik papül, eritematöz plak veya bir eritematöz nodül şeklinde ortaya çıkabilir. Lezyon pürülan bir zeminde ülser veya kabuklu olabilir (45).

SHK ların histolojik olarak çeşitli subtipleri vardır. Bunlar:

- Basit/Klasik tip SHK,
- Adenoid/akantolitik tip SHK,
- Bowenoid tip SHK,
- Spindle/pleomorfik/sarkomatoid tip SHK,
- Verrüköz tip SHK,
- Küçük hücreli SHK olarak sayılabilir (14).

Histolojik olarak epidermal hücrelerden oluşmuş irregüler kitleler dermise doğru proliferasyon gösterir. İnvazyon yapan tümör kitleleri, çeşitli oranlarda normal skuamöz hücreler ve atipik skuamöz hücrelerden oluşmuştur. Atipik skuamöz hücrelerin sayısı az differansiye tümörlerde daha fazladır. Bu hücreler, çeşitli boyut ve şekillerde, hiperplazi ve hiperkromazi gösteren nükleusa sahip, interselüler köprülerin kaybolduğu, tek hücre nekrozu ve atipik mitozun bulunduğu hücrelerdir (14). Broder's klasifikasyonuna göre tümörler nükleer pleomorfizm ve sitoplazmik matürite temel alınarak 4 sınıfa ayrılmaktadır:

- İyi differansiye (<%25 in altında indifferansiye hücreler)
- Orta-iyi differansiye (<%50 nin altında indifferansiye hücreler)
- Az differansiye (<%75 in altında indifferansiye hücreler)
- Anaplastik/ pleomorfik (%75 in üzerinde indifferansiye hücreler)

Az differansiye tümörlerde, iyi differansiye tümörlere göre yaklaşık 3 kat daha fazla rekürrens oranı vardır (65). Evrelemede ise TNM sistemi kullanılmaktadır (**Tablo-2.2**).

**Tablo 2.2: Amerikan Birleşik Komitesi, Bazal ve Skuamöz Hücreli Karsinomaların Evrelemesi:**

<b>BAZAL VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMALARIN EVRELENDİRİLMESİ</b>		
<b>Stage</b>	<b>TNM</b>	<b>Özellikleri</b>
<b>Stage 0</b>	Tis N0 M0	Tümör sadece epidermisedir, dermise yayılım yoktur. Bowen Hastalığı da denilen Skuamöz Karsinoma insitu.
<b>Stage I</b>	T1 N0 M0	Tümör 2 cm den küçüktür. Kas dokusuna, kıkırdağa, kemiğe, lenf nodu veya herhangi bir organa yayılım yoktur.
<b>Stage II</b>	T2 T3 N0 veya N0 M0 M0	Tümör 2 cm den büyüktür. Kas dokusuna, kıkırdağa, kemiğe, lenf nodu veya herhangi bir organa yayılım yoktur.
<b>Stage III</b>	T4 T* N0 veya N1 M0 M0	Tümör deri altına (kas, kemik, kıkırdak gibi) ve/veya bölgesel lenf nodlarına yayılmıştır. Bu evrede tümörün akciğer veya beyin gibi diğer organlara yayılımı görülmez.
<b>Stage IV</b>	T* N M1	Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir, bölgesel lenf nodu tutulumu olabilir veya olmayabilir fakat diğer organlara örneğin akciğer veya beyine yayılım vardır.

\*Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir.

Klinik olarak SHK'un ayırıcı tanısında nevüsler ve seboreik keratoz gibi benign oluşumlar da vardır. SHK ve süperfisyel BHK, psöriazis veya egzematöz dermatit gibi pullu dermatolojik lezyonlar ile karışabilir. Hipertrofik aktinik keratozun erken SHK' dan ayrımı histolojik değerlendirme olmadan zor olabilir. Ayırıcı tanıdaki diğer lezyonlar ise pyojenik granülom, verruka, malign melanom, lupus eritematozis ve Merkel Hücreli Karsinoma'dır (45).

Primer skuamöz hücreli karsinomaların çoğunda prognoz son derece iyidir. Metastatik hastalıkta ise uzun dönemde oldukça kötüdür. Bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda 10 yıllık sürvi oranı %20 den az iken, uzak metastazı olan hastalarda % 10 dan daha azdır(4).

#### 2.4.Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri:

Hücre bölünmesi kanser gelişiminde önemli bir mekanizmadır. Bu mekanizmada ortaya çıkan bozukluklar sıklıkla onkogenezi destekler. Normal hücrelerde ise hücre siklusu sıkı denetim altındadır. Hücre siklusu 4 fazdan oluşur. Bu fazlar sırasıyla G1, S, G2, M' dir (67). Normal siklus bu şekilde devam eder. Alternatif olarak bir hücre G1 fazında sikludan ayrılır ve G0 'a geçerek bölünmesini durdurur. G1 periyodu sakin bir periyottan sonra proliferasyon veya G0 fazına geçişe karar verilen önemli bir fazdır. Bu fazda büyüme gerçekleşir ve hücrenin metabolik gereksinimleri en üst seviyededir. Süresi oldukça değişkendir. S fazından itibaren, G2 ve M süresi daha sabittir, G1 ise hücre siklusunun en uzun fazıdır. Hızlı bölünen dokularda total hücre siklusunun süresi 24 saat olarak kabul edilirse, G1 fazı yaklaşık 11 saat sürer. S fazında DNA replikasyonu ortaya çıkar ve yaklaşık 8 saat sürer. G2 fazı G1 e göre daha pasif bir geçiş fazıdır. Yaklaşık 4 saat sürer. Bu fazda hücre büyümesi devam eder ve mitoz için gerekli proteinler sentezlenir. M fazı, memeli hücrelerinde, total hücre siklusu süresinin % 5'inden daha az yani 30 dk ile 1 saat arası sürer ve hücre bölünmesinin olduğu fazdır (6).

Hücre siklusunun ilerlemesi siklin bağımlı kinazlar (CDK) tarafından fosforilasyon, siklinlerin bağlanması ile aktivasyon ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile inhibisyon yapılarak düzenlenir (5). CDK'lar sürekli salınır ve hedef proteinleri fosforlayarak hücre siklusunu harekete geçirirler. Hücre siklusu boyunca seçici şekilde yıkılan veya sentez edilen siklinlerin bağlanması ile siklin bağımlı kinaz aktivitesi düzenlenir. Hücre siklusunun 2 önemli kontrol noktasından biri olan G1-S geçişinde, Siklin D-CDK4 kompleksi retinoblastom proteinini (RB) fosforlayarak hücre siklusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. RB; DNA'nın çoğalmasında bir "aç-kapa" düğmesi gibi çalışır ve G1-S kısıtlama noktasını kontrol eder. Hücre siklusundaki diğer önemli karar noktası G2-M geçişidir. SiklinA-CDK2 ve siklin-B-CDK1 kompleksi mikrotübül kararlılığını azaltır, sentrozom



ayrışmasını tetikler ve kromozom yoğunlaşmasını artırır. Bunlar mitozaya giriş için önemli aşamalardır (68) .

**Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI)**, siklin bağımlı kinaz aktivitesini negatif olarak düzenler ve büyüme inhibitör uyarının ardından hücre siklusunu durdururlar(5). Fonksiyonlarına ve yapısal özelliklerine göre 2 sınıfa ayrılmışlardır. Bunlar CDK4 inhibitör ailesi (INK4) ve kinaz inhibitör protein (KİP) ailesidir.

INK4 ailesi p15, p16, p18 ve p19 dan oluşur ve özellikle siklin D ile birlikte olan kinazları baskılar (6). INK4 ailesinin önemli bir üyesi olan **P16**, ilk olarak birçok insan kanser türünde ve tümör derivesi hücre dizilerinde mutasyona veya delesyona uğramış multitümör supresör 1 (MTS1) gen ürünü gibi tanımlanmıştır (5). 9p21 kromozomunda lokalizedir ve siklin bağımlı kinaz 4/siklin D aktivitesini inhibe eder. Bu yüzden önemli bir hücre siklusu negatif düzenleyicisidir. **P16'** nin retinoblastom fosforilasyonunu önlediği ve hücre siklusunu G1 fazında durdurduğu gösterilmiştir. P16 aktivitesindeki değişikliklerin, malign mezotelyoma, melanoma, mesane, akciğer, baş ve boyun, özefagus, pankreatik kanserler, lösemiler gibi birçok kanser türünden elde edilen hücre dizilerinde gösterildiği raporlanmıştır (69).

**p15**, G1 arrestinde rol oynar ve onun kaybı kanserde proliferasyon dengesinin bozulmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle p15 ve p16 nin her ikisi de tümör supresörler gibi fonksiyon görür (5). P15 de nokta mutasyonları nadiren ortaya çıkar. Tümörlerin çoğunda, p15 ve p16' nin her ikisinde veya sadece p16 lokusunda benzer delesyonlar vardır. P15 sekanslarındaki spesifik delesyonlar ise birkaç lösemi ve lenfoma vakasında tespit edilmiştir (8) .

**p18'** in, hücre farklılaşması sırasında CDK4 ve CDK6 komplekslerinin inhibisyonunda aracı rolü olduğu raporlanmıştır (70).

**p19** hücre siklusu sırasında periyodik olarak eksprese olan, S fazına girişte hücrede maksimum seviyeye ulaşan INK4 ailesinin yeni bir üyesidir. Ekspresyon olduğu zaman p19 siklin D bağımlı kinaz aktivitesini *invivo* olarak inhibe eder ve siklusu G1 fazında durdurur (71).

Kinaz inhibitör protein (KIP) ailesinin üyeleri, siklin E ve siklin A komplekslerini bulunduran ve bağlayan **p21<sup>Cip1</sup>**, **p27<sup>Kip1</sup>**, **p57<sup>Kip2</sup>** den oluşur. **p21<sup>Cip1</sup>**, p53 bağımlı siklusun durdurulmasında görev alırken, **p27<sup>Kip1</sup>** düzeyleri kontakt inhibisyon ve TGF-Beta gibi antimitotik uyarılara bağlı olarak artar. **p57<sup>Kip2</sup>** ise terminal differansiasyondaki hücrelerde eksprese edilir ve bu gelişme doku paterninin oluşmasında rol alır. Bu grup inhibitörler siklusun her aşamasında görev yapar (5).

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, hücre döngüsündeki ve tümör baskılanmasındaki işlevlerinden dolayı, kanser gelişiminde birer genetik değişiklik hedefidirler (5). Kanser hücrelerinde, p21<sup>Cip1</sup>, p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> CDKI' leri gibi hücre döngüsünün negatif kontrolünden ve tümör baskılanmasından sorumlu moleküllerin fonksiyonlarının saptanması ve bu fonksiyonların neoplastik süreçteki etkilerinin belirlenmesi, klinik tanı, tedavi ve prognoz belirlenmesinde faydalı olmaktadır (72).

#### **2.4.1.P21 (Cip1/WAF1):**

Bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan P21(Cip1/WAF1) strese cevap olarak, p53 bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla hücre siklusunu durdurur. Hücrede yaşlanmaya ve farklılaşmaya yol açar (46). G1 siklin/CDK komplekslerine ve çoğalan hücrelerin nükleer antijenlerinin N ve C terminal uçlarına bağlanarak hücre siklusunun ilerlemesini durdurur. (73). P21<sup>Cip1</sup> ekspresyonu genellikle sakin hücrelerde azalmış veya yoktur. Primer olarak proliferen hücrelerin cdk aktivitesinin kontrolünde ve DNA hasarı sonucu oluşan tamir mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynar (74).

p21<sup>Cip1</sup>, mRNA ve protein seviyelerindeki anormallik, melanomlar ve akciğer, over, pankreas, kolon karsinomaları dahil birçok insan tümörlerinde raporlanmıştır. P21<sup>Cip1</sup> azalması, az differansiye melanoma ve kolorektal karsinomalarda, metastaz gelişimi ve tümör progresyonu ile korelasyon gösterir (75).

Son zamanlarda sitoplazmik p21<sup>Cip1</sup>'in apoptozise karşı koruyucu bir rolü olduğu öne sürülmüştür (76). Nükleer p21(Cip1/WAF1), monositler içindeki U937 hücrelerin farklılaşmasından sonra sitoplazma içine lokalize olur ve bu yer değiştirme ile çeşitli apoptotik stimuluslara karşı direnç oluşturur (77).

#### 2.4.2.P27<sup>Kip1</sup>:

1993 yılında keşfedilen p27<sup>Kip1</sup>, 12p13 kromozomunda lokalizedir ve hücrenin ekstraselüler sinyallere karşı cevabının düzenlenmesinde temel işleve sahiptir (7). İlk olarak epitelyal hücrelerde kontakt inhibisyon veya TGF Beta ile tedavi sırasında G1 fazında hücre siklusunu durdurması sonucunda tariflenmiştir (78). 27kDa ağırlığında, ısıya dayanıklı bir protein olan, kinaz inhibitör protein-1 (p27<sup>Kip1</sup>), inaktif siklin E-CDK2 kompleksine eşlik eder. Aynı zamanda p27<sup>Kip1</sup>, farklı siklin-CDK komplekslerinden, majör olarak da siklin D-CDK4 kompleksinden elde edilen hücrelerle immünpresipitat yapar (79). P27<sup>Kip1</sup> overekspresyonu proliferatif hücreleri G1 fazında durdurur, bu onun siklin-CDK ların negatif düzenleyicisi olduğunun bir göstergesidir. Sonraki araştırmalar, artmış endojen p27<sup>Kip1</sup> seviyesi ile hücre siklus arresti ve antiproliferatif sinyal veya kimyasal ajanlara cevapsızlık arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (72).

P27<sup>Kip1</sup> proteini hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve apoptozis gibi hücrenin temel olaylarında önemli rol oynar. Normal epitelyal dokuların çoğunda (örneğin meme, prostat, akciğer ve over gibi), terminal farklılaşma gösteren oral ve kutanöz epiteldeki gibi yüksek p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu vardır. Buna karşın p27<sup>Kip1</sup> seviyesi çoğalan dokularda daha düşük seviyede veya yoktur (78). Normal hücrelerde kontakt inhibisyon veya

büyümenin durması ve TGF-beta tarafından artırılmış p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu dolayısı ile G1 duraklaması indüklenmiştir. Bundan başka Melanoma hücrelerindeki IL-6, insan gastrik hücrelerindeki IFN-beta, meme epitelyal hücrelerinde IFN-gama, T lenfositlerdeki Rapamisin, makrofajlardaki CAMP agonistleri tarafından artırılmış p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu aracılığıyla da G1 duraklaması indüklenmiştir. p21<sup>Cip1</sup> ise tam tersine ekspresyonu genellikle sakin hücrelerde azalmış ya da kaybolmuştur (7).

Çok sayıda çalışma, p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonunun değerlendirilmesinin kanser tanısı, önlenmesi ve tedavisinde yardımcı olacağını göstermiştir. Ayrıca akciğer, meme, kolon ve prostat gibi, yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte olan insan kanser türlerinin tedavisinde yol gösteren önemli bir prognostik faktördür. p27<sup>Kip1</sup> protein ekspresyonunda azalma, kanser gelişimi, kötü prognoz ve kanser progresyonunu ile korelasyon gösterir. Azalmanın gösterilmesinde immünohistokimyasal yöntemler kullanılabilir (7). Kanserlerdeki p27<sup>Kip1</sup> protein seviyesindeki azalmaya ek olarak, p27<sup>Kip1</sup> nin subselüler lokalizasyonundaki değişiklik de prognostik açıdan önem taşıyabilir. Barret zemininden gelişen bir özefagus adenokarsinomasında yapılan çalışmada kötü prognozun sitoplazmik p27<sup>Kip1</sup> ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu zamana kadar kanser spesmenlerinin çoğunda nükleer boyanma ve kayıp incelenirken, bu tarihten itibaren p27<sup>Kip1</sup> lokalizasyonuna ayrıca dikkat edilmesi gerektiği anlaşılmıştır (67).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar p27<sup>Kip1</sup> nin hücresel gelişim ve farklılaşmadaki fonksiyonlarını göstermiştir. Hasarlı hücrelerde farklılaşma programlarındaki (80) p27<sup>Kip1</sup> değişiklikleri ile birçok hücre kültüründe ve invivo ortamda farklılaşma süresince görülen p27<sup>Kip1</sup> artışları açıkça gösterilmiştir (81,82).

### 2.4.3.P57(Kip 2):

11p15.5 kromozom alanında kodlanan P57<sup>Kip2</sup>, bir siklin bağımlı kinaz inhibitör proteinidir. İlginç bir protein olup kodlayan iki allelden sadece maternal gen aktiftir, paternal gen ise (sessizleşmiştir) imprintlenmiştir (8). p27<sup>Kip1</sup> ile %40 oranında homolojiye sahip olup, proliferasyon ve farklılaşmada görevlidir (83). Sinyal regülasyonundaki çalışmaların çoğu p21<sup>Cip1</sup> ve p27<sup>Kip1</sup> üzerine odaklanmıştır, p57<sup>Kip2</sup> hakkında bilinenler ise çok azdır (8). P57<sup>Kip2</sup>, Cip/Kip ailesinin diğer üyeleri olan p21<sup>Cip1</sup> ve p27<sup>Kip1</sup> ile birlikte, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (84). Hücre siklusu negatif kontrolünde p21<sup>Cip1</sup> in bazı fonksiyonları p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> tarafından karşılanabilmektedir. Ancak bu moleküllerin aralarındaki ilişkiler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmaların sonuçlarına göre; p21<sup>Cip1</sup>'in "growth arresti" uyardığı, p57<sup>Kip2</sup>'nin "growth arrestin" devamını sağladığı ve p27<sup>Kip1</sup>'nin ise farklılaşma genlerini uyardığı bilinmektedir (85,86)

P57<sup>Kip2</sup> nin 3 yapısal etki alanı vardır: siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27<sup>Kip1</sup> ve p21<sup>Cip1</sup> ile homolog N-terminal bölgesi, bir santral prolinen zengin bölge ve p27<sup>Kip1</sup> ile ortaklaşa kullanılan bir C terminal bölgesi. Prolinden zengin bölge birbirini izleyen prolin alanin (PAPA) rezidüleri içerir ve p57<sup>Kip2</sup> fonksiyonu için gerekli olan spesifik protein-protein etkileşimlerine aracı olduğu varsayılır (87). p57<sup>Kip2</sup> proteini, E-CDK2, D2-CDK2 ve A-CDK2 dahil olmak üzere siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksleri ile birleşir ve hücre siklusunu G1 fazında durdurarak tümör supresör etki yapabilir (88).

Hayvan çalışmalarında, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasındaki değişikliklerde, kas defektleri, yarı damak, kemik defektleri, adrenal korteks hiperplazisi, sitomegali ve gastrointestinal defektlerde (89,90) p57<sup>Kip2</sup> gen mutasyonu gösterilmiştir. Bu defektlerin çoğu Beckwith-Wiedemann Sendromlu (BWS) hastalarda da bulunmaktadır. BWS'lu hastalarda p57<sup>Kip2</sup> spesifik gen mutasyonları vardır. P57<sup>Kip2</sup> gen mutasyonları diğer

insan kanserlerinde daha nadirdir. Mesane (91) ve gastrik (92) kanserde p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonu azalmıştır. Bunun yanısıra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, laringeal karsinom, oral skuamoz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve pankreatik karsinom dahil birçok karsinomada p57<sup>Kip2</sup> azalması gösterilmiştir (9-13). Bu vakaların çoğunda p57<sup>Kip2</sup>-mutasyon birlikteliği bulunamamıştır. Fakat P57<sup>Kip2</sup> mRNA seviyeleri kanser hücrelerinde normal hücelere göre önemli ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar diğer kanser türlerinde p57<sup>Kip2</sup> gen mutasyonundan çok p57<sup>Kip2</sup> gen ekspresyon inaktivasyonu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca son çalışmalar düşük p57<sup>Kip2</sup> seviyesinin sıklıkla kötü prognoz ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (13).

İnsülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II) embriyonik büyümede önemli rol oynar ve anormal IGF-II ekspresyonu, BWS'u ve çeşitli tümörler de dahil insanda görülen birçok hastalıkta raporlanmıştır(90,93). Fare deneylerinde IGF II ve p57<sup>Kip2</sup>'nin antagonist etkili olduğu izlenmiştir. Normal gelişmede de hücre proliferasyonunun kontrolünde IGF II ile p57<sup>Kip2</sup> nin antagonist etkili olduğu görülmüştür (8).

p57<sup>Kip2</sup>, çoğalan hücre nükleer antijenlerine bağlanmadan, DNA replikasyonu ve hücre transformasyonu engellemesine kadar birçok önemli fonksiyona sahiptir (8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda p57<sup>Kip2</sup> nin apoptotik mitokondrial yolak kanalıyla hücre ölümüne neden olduğu da gösterilmiştir (84). Birçok kanser türünde yapılan çalışmada siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin tümör dokusunda normal dokuya oranla azalma gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları tablo 2.3 ve tablo 2.4 de özetlenmiştir.

<i>Yazar</i>	<i>Yayın</i>	<i>Tümör tipi</i>	<i>P27<sup>Kip1</sup> (normal dokuyagöre)</i>	<i>Notlar</i>
<b>Choi C.ve ark.ları</b>	Head Neck 2001,22: 292-297.	Baş-boyun bölgesindeki MukoepidermoidKarsinomalar	↓	ilerlemiş tümör evresi, pozitif nod tutulumu ve ilerlemiş klinik evre, yüksek dereceli tümörler ve düşük p27 <sup>Kip1</sup> ekspresyonu arasında ilişki saptanmış
<b>Palmovist R.ve ark.ları</b>	j. pathol, 1999,188: 18-23 .	Kolorektal karsinoma	↓	p27 <sup>Kip1</sup> prognostik faktör
<b>Nitti D. ve ark.ları</b>	J Surg Oncol 2002;81:167-176.	Gastrik adenokarsinoma	↓	düşük p27 <sup>Kip1</sup> ekspresyonu az diferansiye ve ileri evre tümörlerle ilişkili bulunmuş
<b>Shibata H. ve ark.ları</b>	Pathol Res Pract 2001,197(3)157164(8)	Özefagus skuamoz hücreli karsinoma	↓	
<b>Newman L.ve ark.ları</b>	Mol Carcinog,2001,30:169-175.	Meme kanseri	↓	
<b>Hiroyuki ve ark.ları</b>	Cancer1999,85(5),1014-17.	Oral dil skuamoz hücreli karsinomaları	↓	
<b>Florenes V.ve ark.ları</b>	Am J Pathol, 1998,153(1).	Insan melanomaları	↓↑	Heterojen ekspresyon göstermiş kalınlık arttıkça eksp.azalmış
<b>Bamberger C.ve ark.ları</b>	Eur J Endocrinol (1999)140,250-255	Pitüiter adenoma	↓	

<i>Yazar</i>	<i>Yayın</i>	<i>Tümör tipi</i>	<i>P27<sup>Kip1</sup> (normal dokuya göre)</i>	<i>Notlar</i>
<b>Curry J.ve ark.ları</b>	J Cutan Pathol 2009; 36: 197-205 .	Benign ve malign melanositik lezyonlar	↓	Benign lezyonlarda daha fazla, malign lezyonlarda daha az ekspresyon görülmüş
<b>Talghini S.ve ark</b>	PakJBiolSci2009,12(12) p929-933	Deri SHK	↓	
<b>Bozdoğan Ö. ve ark.ları</b>	Tumori 2008,94:556-562	Mesane ürotelyal karsinom	↓	
<b>Takashi A.ve ark.</b>	Int. J Cancer (Pred.Oncol.) 1998, 79, 439-443	Özefagus SHK	↓	P27 <sup>Kip1</sup> immünreaktivitesi ve tümör evresi ile birlikteliği anlamlı bulunmuş

**Tablo-2.3** p27<sup>Kip1</sup> proteini ile tümör dokusunda yapılan çalışmalar



<i>Yazar</i>	<i>Yayın</i>	<i>Tümör tipi</i>	<i>P57<sup>Kip2</sup> (normal dokuyagöre)</i>	<i>Notlar</i>
<b>Jin RJ ve ark.</b>	Cancer Res,2008, 68 (10),3601-8.	Prostat kanseri ve PIN lezyonları	↓	
<b>Bozdoğan Ö.ve ark.</b>	Tumori 2008,94: 556-562	Mesane ürotelyal Karsinom	↓	
<b>Yue H. ve ark.</b>	CMJ 2003;116(6):944-946	Pankreatik kanser	↓	
<b>Atasoy P. ve ark.</b>	Int Urol Nephrol. 2009;41(1):55-60.	Prostat karsinomları vePIN	↓	<b>PIN' de Prostat hiperplazisine göreProstat karsinomunda PIN'e göre anlamlı azalma saptanmış</b>
<b>Curry J. ve ark.</b>	J Cutan Pathol 2009: 36: 197-205	Benign ve malign melanositik lezyonlar		<b>Benign lezyonlarda daha fazla, malign lezyonlarda daha az ekspresyon görülmüş</b>
<b>Fan ve ark</b>	OralOncol,2006,42:147-153.	Premalign ve malign oral lezyonlar	↓	
<b>Liang ve ark.</b>	Chinese German J Clin Oncol, 2008,7(3), 176178(3)	Kutanöz SHK ve Bowen Hastalığı	↓	

---

<i>Yazar</i>	<i>Yayın</i>	<i>Tümör tipi</i>	<i>P57<sup>Kip2</sup> (normal dokuya göre)</i>
<b>Yasuhiro ve ark.</b>	Liver 2002,22(2), 145-149.	Ekstrahepatik safra kanalı karsinomu ve intrahepatik kolanjiyelüler karsinoma	↓
<b>Puhalla ve ark.</b>	AnticancerRes.2007,27(3B), 1679-84	Safra kesesi kanseri	↓

---

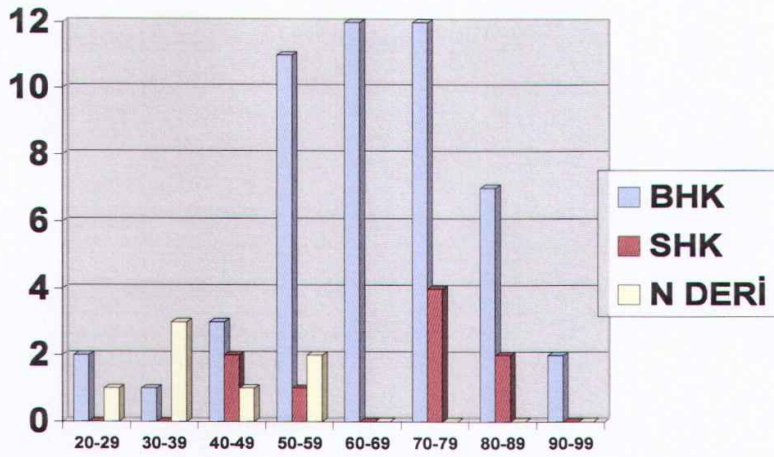
**Tablo-2.4 p57<sup>Kip2</sup> proteini ile tümör dokusunda yapılan çalışmalar**

## GEREÇ VE YÖNTEM

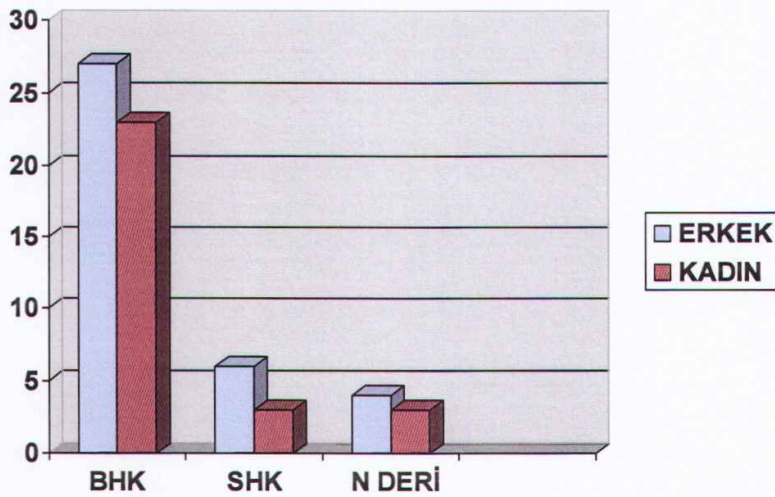
### 3.1. Olgu Seçimi:

2000-2009 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde tanı almış 50 adet bazal hücreli karsinoma (BHK), 9 adet deri skuamoz hücreli karsinoma (SHK) ve 7 adet normal deri dokusu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait H-E boyalı preparatlar tekrar değerlendirilerek immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi. Tümörlü vakaların tümünde tümör komşuluğunda immünohistokimyasal değerlendirmeye imkan verecek nitelikte normal deri bulunmaktaydı. BHK olgularının 49 tanesi eksizyonel biyopsi materyali, 1 tanesi punch biyopsi şeklinde idi, SHK olgularının ise tamamı eksizyonel biyopsi materyaliydi. BHK olgularının 44 tanesi yüz, 3 tanesi yüz dışındaki baş bölgesi ve 1 tanesi de gövde lokalizasyonunda iken, SHK olgularının 5 tanesi yüz, 3 tanesi yüz dışı baş bölgesi ve 1 tanesi ekstremitte yerleşimi gösteriyordu. Normal olgular mikroskobik olarak patolojik bulgu içermeyen rekonstruktif ameliyat olgularından seçildi.

Bazal hücreli karsinom olgularının 23'ü kadın (%46), 27'si (% 54) erkek hastadan oluşmakta idi. Yaş aralığı 26 ile 95 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 64,32 olarak saptandı. Skuamoz hücreli karsinom olgularının 3'ü kadın (% 14,2), 6'sı (%85,8) erkek idi. Yaş aralığı 41 ile 89 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 67,88 olarak saptandı.



Şekil 3.1: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil 3.2: Olguların cinsiyete göre dağılımı

### **Preparatların değerlendirilmesi:**

Tüm preparatlar Dr. Sabahat Büyükturan ve Dr Önder Bozdoğan tarafından aşağıdaki parametrelere göre değerlendirildi:

Bazal Hücreli karsinomlar:

- Alt tip (DSÖ'ye göre)
- İnfiltratif bileşen varlığı-yokluğu.
- İnfiltratif komponentin yüzdesi
- Tümör çapı
- Tümör derinliği
- İnflamasyon varlığı veya yokluğu
- Diğer morfolojik özellikler.

Skuamoz hücreli karsinomlar Broder'in derecelendirme sistemine (94) uygun şekilde farklılaşma derecelerine göre az differansiye, orta differansiye ve iyi differansiye olarak sınıflandırıldı.

### **3.2. İmmünohistokimya:**

#### **3.2.1. P-27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> saptanması:**

İmmünohistokimya için primer antikor olarak p27<sup>Kip1</sup> antikorunu (Labvision Ltd.) ve P57<sup>Kip2</sup> antikorunu (Labvision Ltd. KP39) kullanıldı. Yapılan ön çalışmalarda optimal dilüsyon olarak 1/50 oranı uygun olarak saptandı ve bu dilüsyonda primer antikorlar uygulandı. Pozitif kontrol olarak plasenta dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal inceleme için sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

- Seçilen bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler adeziv lama alındı
- Preparatlar 1 gece boyunca 37 °C'de etüvde bekletildi, ertesi gün 60 °C'de 20 dakika etüvde bekletildi, iki defa 5 er dakikalık sürelerde ksilende tutuldu. Daha sonrasında değişen derecelerde alkollerde bekletilerek deparafinize edildi.

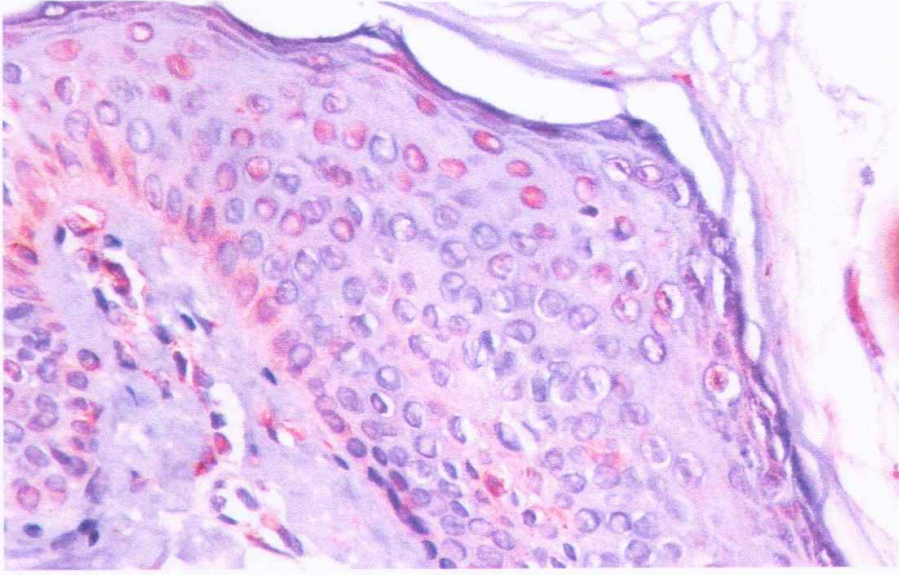
- Kesitler distile su ile yıkandı
  - Antijen açığa çıkarma aşaması için preparatlar sitrat solusyonuna (pH=6) alınarak 23 dakika süreyle 98 °C'de PT modüle (Labvision,UK) alındı.
  - Preparatlar modülden çıkarılarak soğumaya bırakıldı
  - Distile su ile yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek amacıyla %3 hidrojen peroksit 5 dakika süreyle uygulandı.
  - Daha sonra distile su ile yıkanan preparatlar Sequenza Manuel boyama istasyonuna (Shandon Scientific Limited, Astmoor, UK) dizildi. Yıkama solusyonu olarak fosfat tampon solüsyonu (Phosphate Buffered Saline) kullanıldı .
  - İki kez yıkandıktan sonra 5 dakika protein blok solüsyonu (Blocking Reagent-Ultra v blok, Labvision) ile protein blokajı yapıldı.
- Sonra PBS ile 2 kere yıkandıktan sonra primer antikor damlatılarak oda ısısında 1 gece nemli ortamda inkübasyona bırakıldı.
- Ertesi gün 2 kez PBS ile yıkanan preparatlar Biotin içeren sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-polyvalent, Labvision ) ile 45 dakika inkübe edildi.
  - Sonrasında 2 kez PBS ile yıkandı
  - Strep-AB kompleksi (Streptavidin Peroxidase, Labvision ) damlatılıp 45 dakika beklendi .
  - Sonrasında 2 kez PBS ile yıkandı
  - Diaminobenzidin (DAB, Labvision) kromojen olarak kullanıldı ve damlattıktan sonra 20 dakika beklenildi.
  - Sonrasında 2 kez PBS ile yıkandı
  - Mayer's Hematoksilen (Merck Mayer's hemalum solution for microscopy) damlatılıp 5 dakika beklenerek karşıt boyama yapıldı.
  - 2 kez PBS ile yıkandıktan sonra 5 dakika süre ile musluk suyu ile yıkandı.
  - Yıkanan preparatlar 2 defa alkole batırılıp çıkarıldı

- Kuruduktan sonra ksilene alınan preparatlar entelan (Merck ) ile kapatıldı

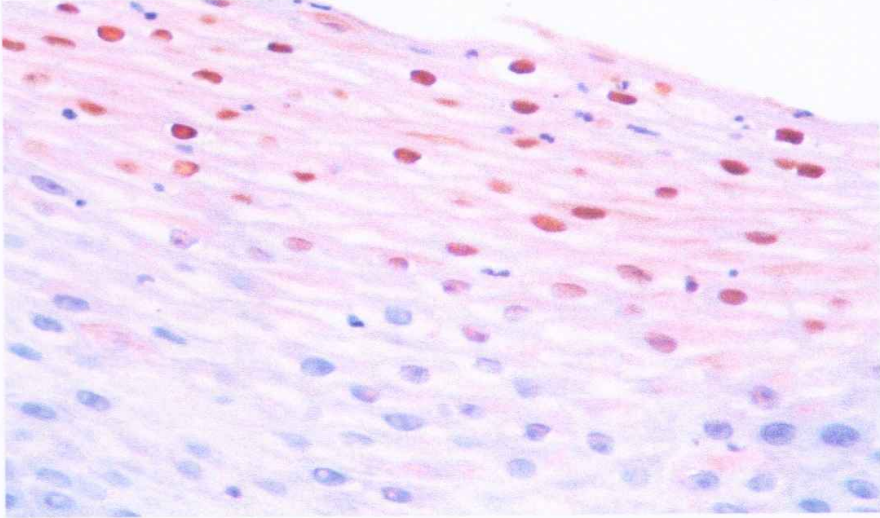
### 3.2.2. P27<sup>Kip1</sup> ve P57<sup>Kip2</sup> immünreaktivitesinin değerlendirilmesi

Her iki antikor için nükleer ve sitoplazmik boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Büyük büyütme ile yaklaşık 700 hücre sayıldı. BHK'larda komşuluktaki epidermis, infiltrative/morfeiform alanlar ve nodüler (infiltrative/morfeiform dışı alanlar ayrı ayrı skorlandı. SHK'larda ise komşuluktaki epidermis ve tümöral alanlar değerlendirildi.

Boyanmanın mikroskoptaki değerlendirilmesinde modifiye immünohistokimyasal skor (H-SCORE) kullanıldı. Bu skora yöntemi i boyanma yoğunluğu ve  $P_i$  bu yoğunluktaki boyanan hücrelerin sayısı olmak üzere  $HS = \sum (P_i \times i / 100)$  olarak daha önce tariflenmiştir(95). H-Skor kullanılarak tüm preparatlarda nükleer ve sitoplazmik boyanma olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

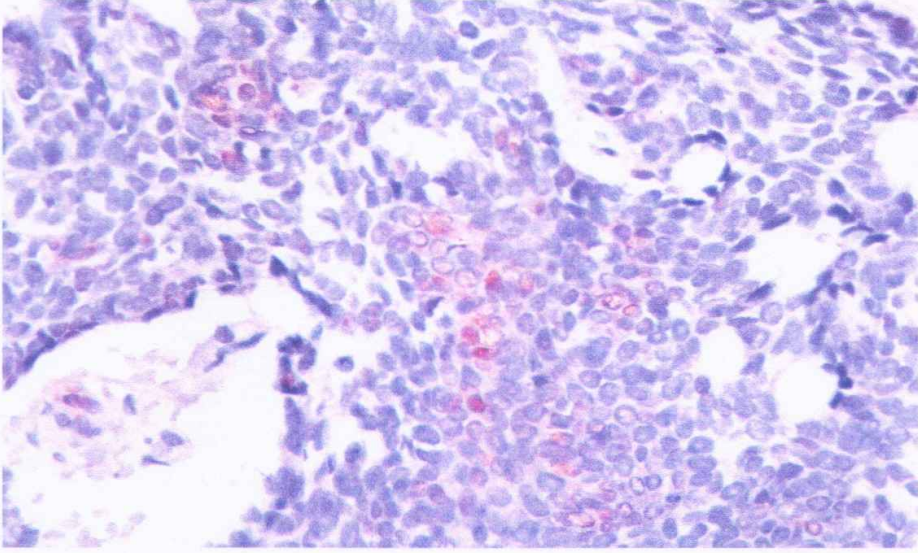


Resim 3 .1.:P27<sup>Kip1</sup> normal deri (x200)

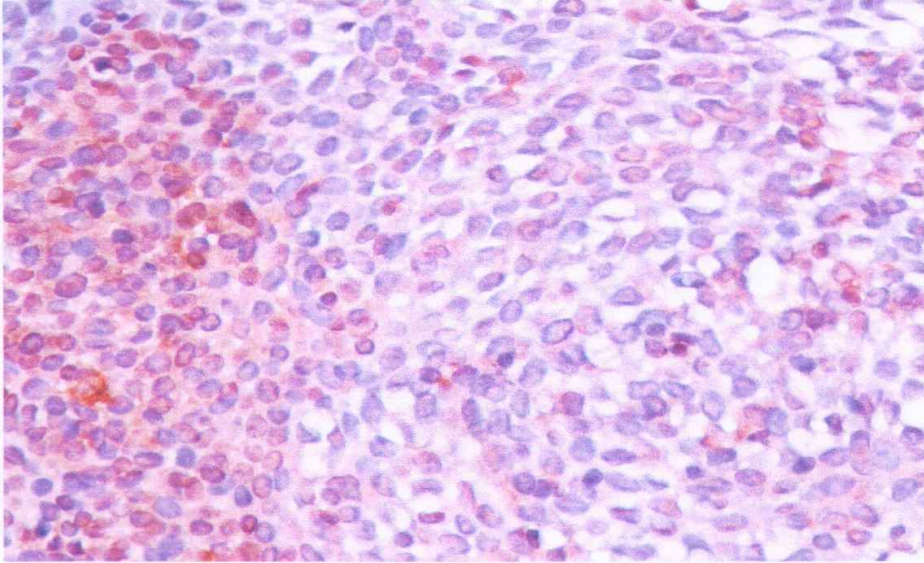


Resim 3.2: P27<sup>Kip1</sup> tümör komşuluğundaki deri (x200)

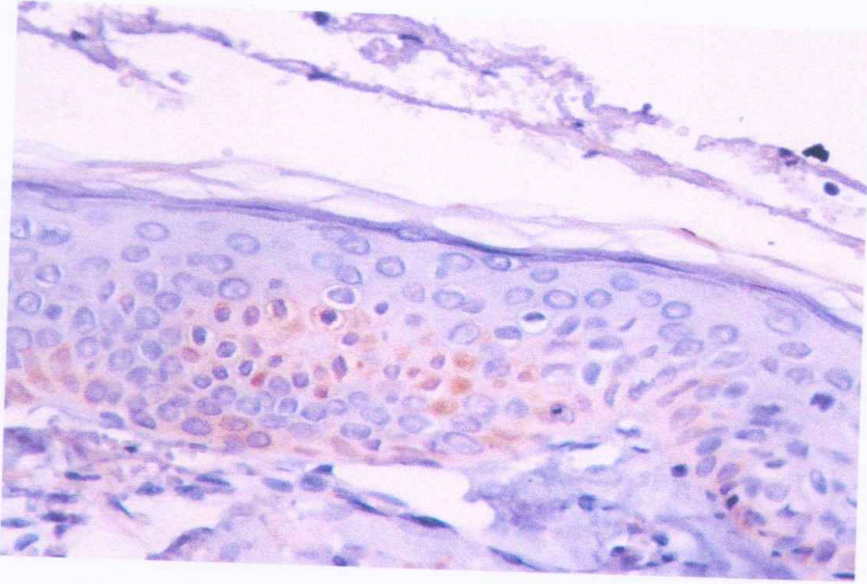




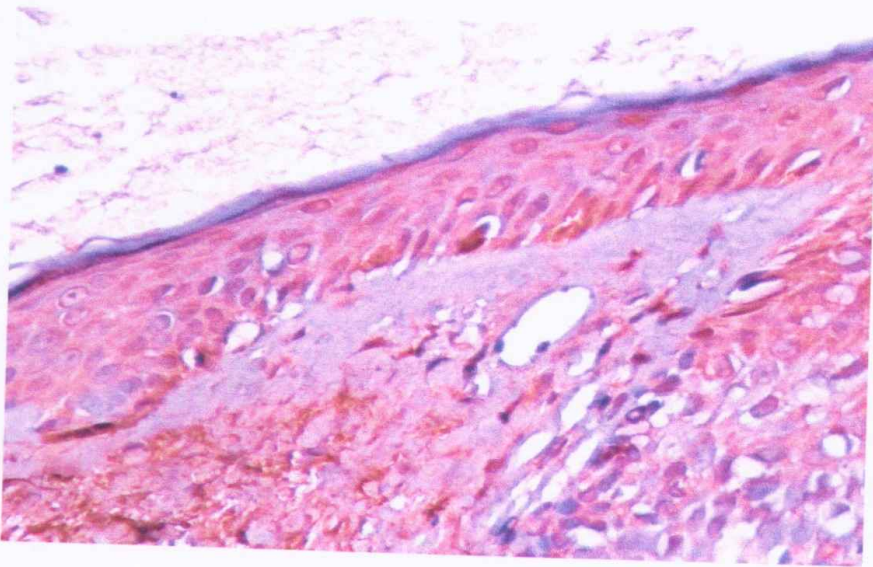
Resim 3.3. P27<sup>Kip1</sup> Bazal Hücreli Karsinom(x200)



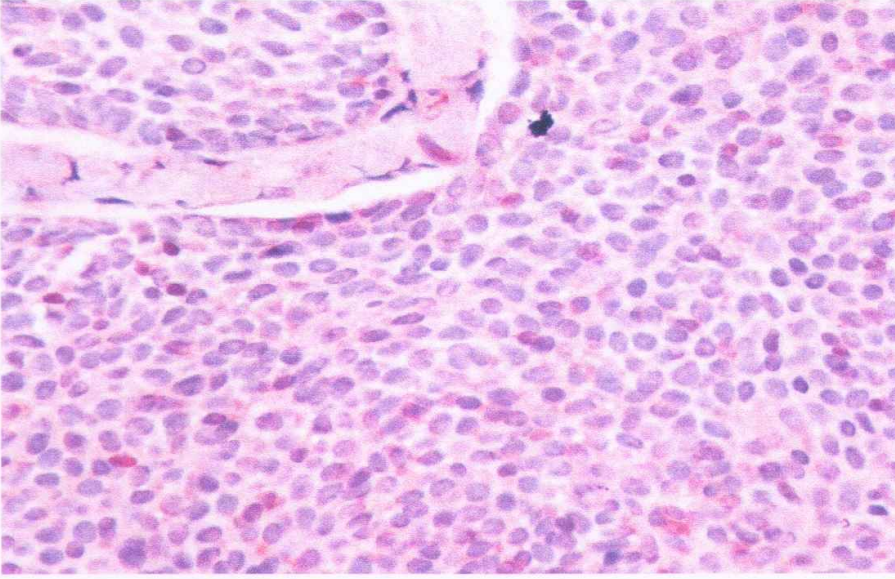
Resim 3.4: P27<sup>Kip1</sup> Bazal Hücreli Karsinom(x200)



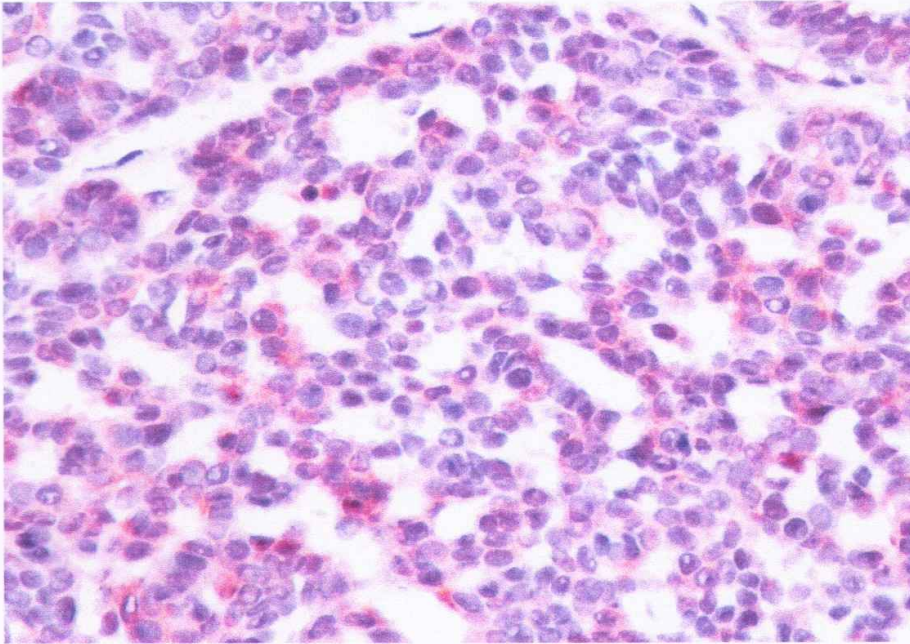
Resim 3.5 :P57<sup>Kip2</sup> normal deri(x200)



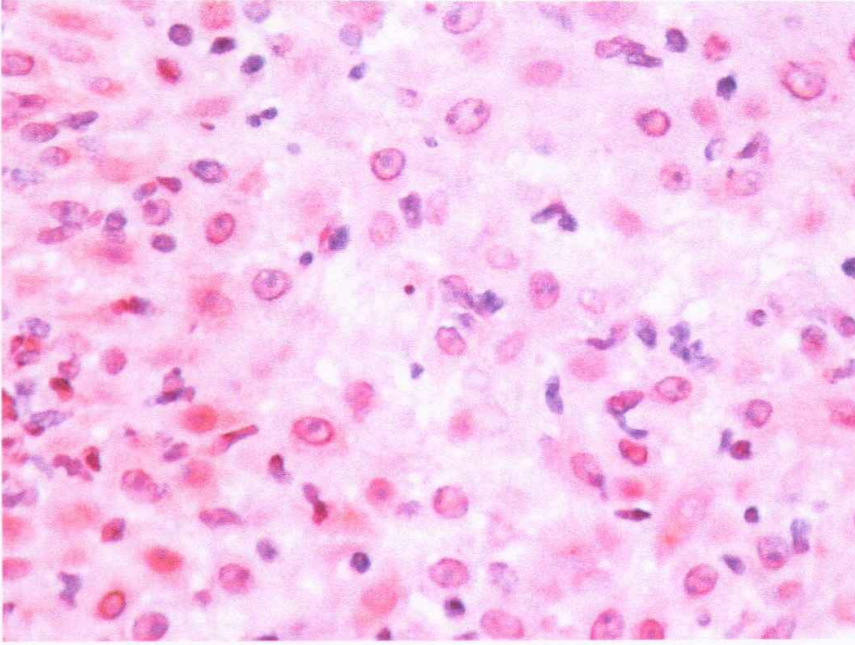
Resim 3.6 :P57<sup>Kip2</sup> tümör komşuluğundaki normal deri(x200)



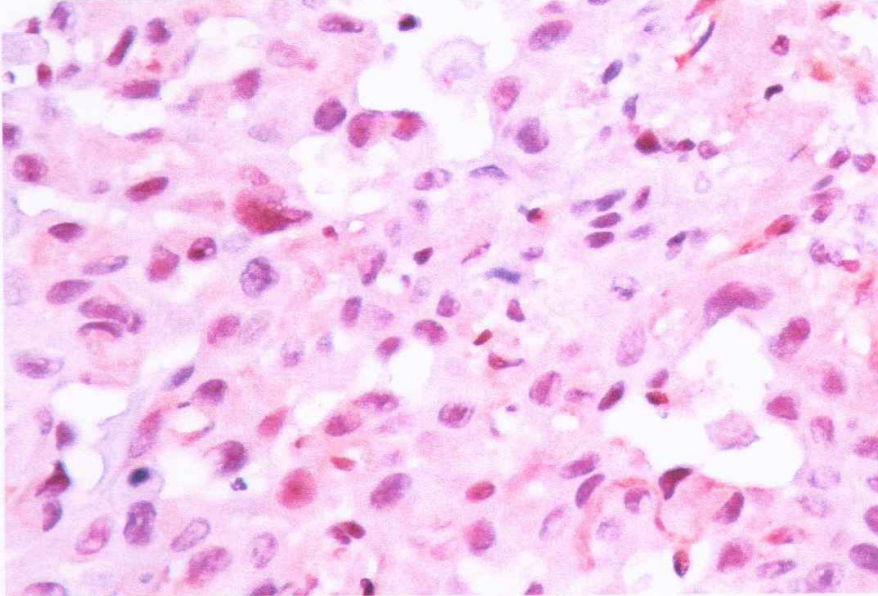
**Resim 3.7: P57<sup>Kip2</sup> Bazal Hücreli Karsinoma(x200)**



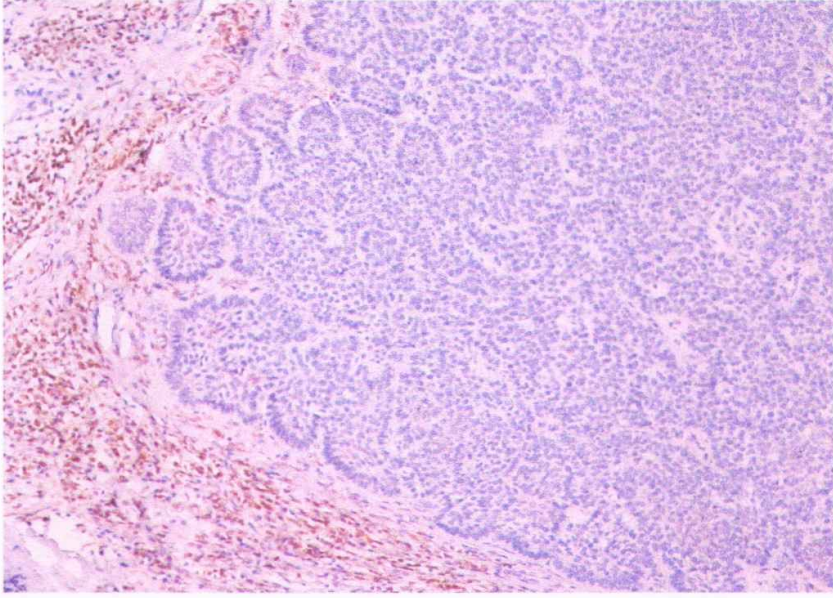
**Resim 3.8: P57<sup>Kip2</sup> Bazal Hücreli Karsinoma(x200)**



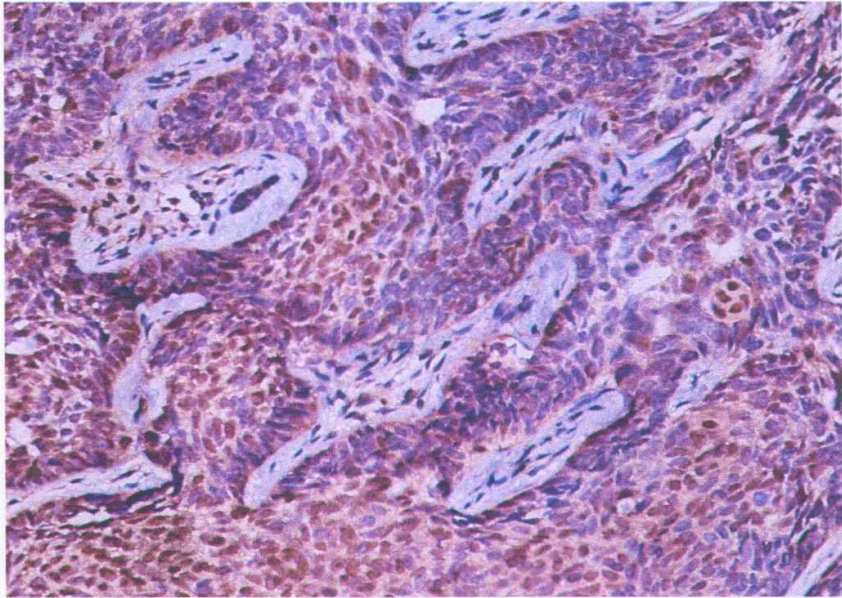
Resim 3.9:P27<sup>Kip1</sup> Skuamöz Hücreli Karsinom (x400)



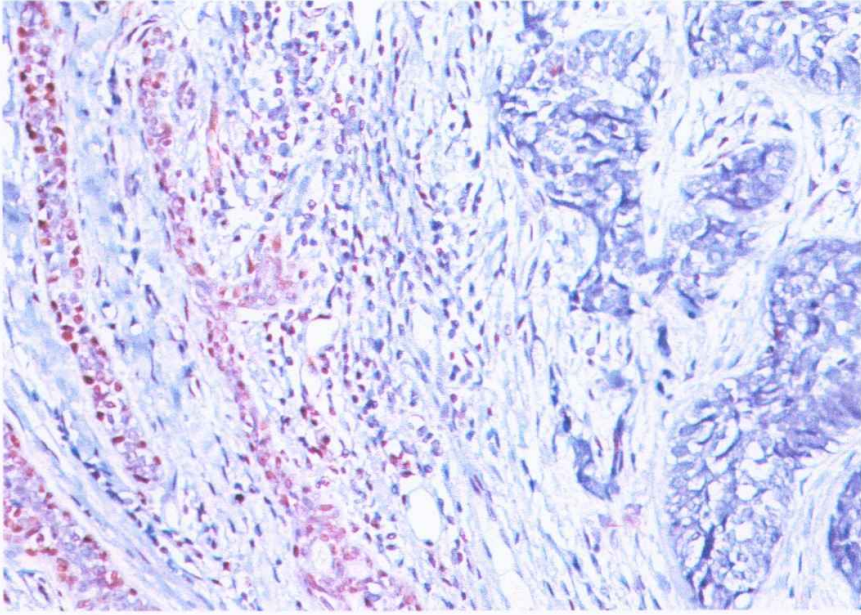
Resim 3.10: P57<sup>Kip2</sup> Skuamöz Hücreli Karsinom (x400)



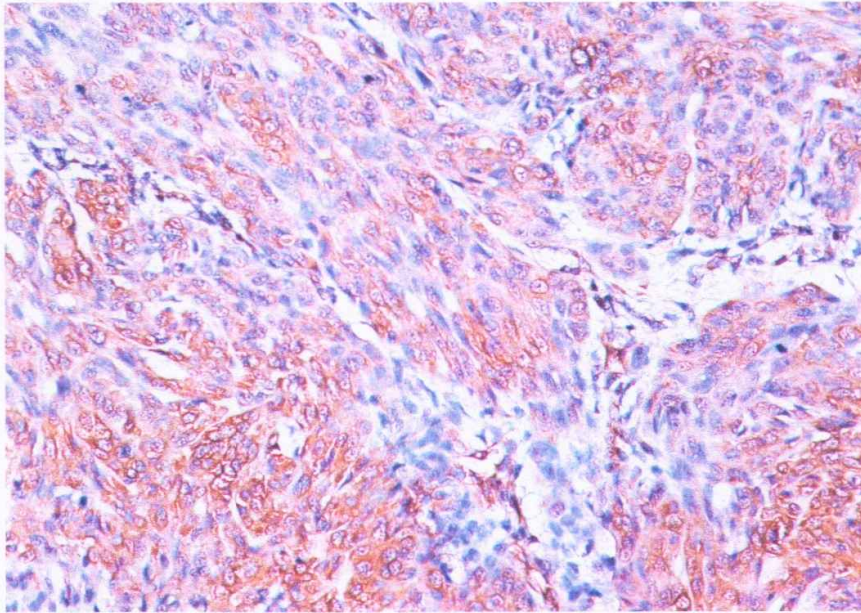
**Resim 3.11: Yoğun inflamasyon gösteren olgulardan birinde  
tümör hücrelerinde p27<sup>Kip1</sup> nin tama yakın kaybı (x200)**



**Resim 3.12: İnfiltratif özellikler gösteren bir BHK olgusunda  
p27<sup>Kip1</sup> pozitifliği (x200)**



**Resim 3.13:** Ter bezlerinde belirgin p27<sup>Kip1</sup> pozitivitesi dikkati çekerken BHK tümör hücrelerinde tama yakın p27<sup>Kip1</sup> kaybı (x200)



**Resim 3.14:** BHK'da sitoplazmik pozitivitenin eşlik ettiği zayıf p57<sup>Kip2</sup> nükleer pozitivitesi (x200)

**3.3. İstatistiksel Yöntem:**

Tüm dataalara ait istatistikler "*PASW Statistics 18*" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Dağılımlar normal dağılım göstermediğinden ve grupların 30'un altında öge içerdiğinden non-parametrik testler kullanıldı. Grupların arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar içerisindeki öğeler arasındaki ilişki (korelasyon) Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Tüm testlerde  $p \leq 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

**3.4. Etik Kurul Kararı:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığının 11.5.2009 tarihli, 2009/081 numaralı kararıyla etik kurul onayı alındı.

## BULGULAR

Mikroskopik sınıflandırma iki patolog (Dr Sabahat Büyükturan ve Dr Önder Bozdoğan) tarafından yapıldı. Sınıflandırmada Dünya Sağlık Örgütü'nün alt tiplendirmesi kullanıldı (33). 22 olgu nodüler, 13 olgu pür infiltratif (Morfeiform tip dahil), 9 olgu nodüler+infiltratif (miks), 1 olgu adenoid, 2 olgu nodüler pigmente, 2 olgu nodüler+adenoid, 1 olgu da süperfisyel BHK idi (**Tablo-4.1**). Histopatolojik olarak SHK tanısı önceden konmuş olan preparatlar Broder'in derecelendirme sistemine (96) uygun şekilde farklılaşma derecelerine göre az, orta ve iyi differansiye olarak derecelendirildi. Olguların 5'i iyi derecede differansiye, 4'ü orta derecede differansiye olarak saptandı. BHK olgularında en geniş tümör çapı 28 olguda 6 mm' nin altında, 23 olguda 6-10 mm arasında, 8 olguda 10 mm' nin üzerinde bulundu. Tümör derinliği ise 45 olguda 6 mm' nin altında, 8 olguda 6-10 mm arasında ve 6 olguda 10 mm' nin üzerinde ölçüldü. Nodüler/infiltratif ve infiltratif özellikteki iki olguda çizgili kas dokusuna invazyon tespit edildi.

**Tablo-4.1. Bazal Hücreli Karsinom alt tiplerinde İmmünohistokimya Sonuçlarının Dağılımı**

Antikor	BHK (nodüler)*	BHK (Pür infiltratif)	BHK (nod+inf.miks)
	Poz(%)HSCORE n=28	Poz(%)HSCORE n=13	Poz(%)HSCORE n=9
P27 <sup>Kip1</sup> sit.	25(%89)16,54±18,84	3(%23)11,74±15,29	9(%100)11,43±11,69
P27 <sup>Kip1</sup> nü.k.	25(%89)16,76±20,41	3(%23)8,95±9,64	9(%100)6,2±3,560
P57 <sup>Kip2</sup> sit.	22(%78)5,70±5,14	4(%30)8,28±8,71	9(%100)3,95±2,36
P57 <sup>Kip2</sup> nü.k.	23(%82)4,72±3,79	3(%23)5,9±6,593	9(%100)3,76±2,75

\*Adenoid, pigmente, süperfisyel olgular dahil.

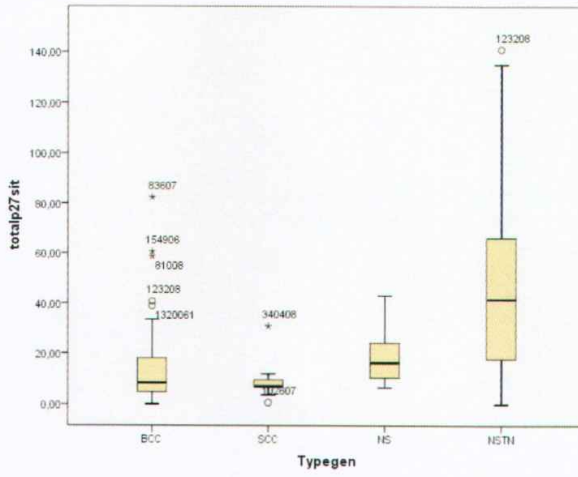


İmmünohistokimyasal sonuçlara göre 50 BHK vakasının 37'si (%74) p27<sup>Kip1</sup> sitoplazmik ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer, 35'i (%70) p57<sup>Kip2</sup> sitoplazmik ve p57<sup>Kip2</sup> nükleer boyanma gösterdi. SHK vakalarının tümünde boyanma izlendi. Normal deri vakalarının tamamında p27<sup>Kip1</sup> sitoplazmik ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer boyanma gözlenirken, 6 sında (%85,7) p57<sup>Kip2</sup> sitoplazmik ve p57<sup>Kip2</sup> nükleer boyanma izlendi. 59 tümör komşuluğunda normal deri vakasının 55' inde (% 93,2) p27<sup>Kip1</sup> sitoplazmik ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer boyanma izlendi, 53' ünde (% 89,8) p57<sup>Kip2</sup> sitoplazmik ve p57<sup>Kip2</sup> nükleer boyanma saptandı (tablo-4.2).

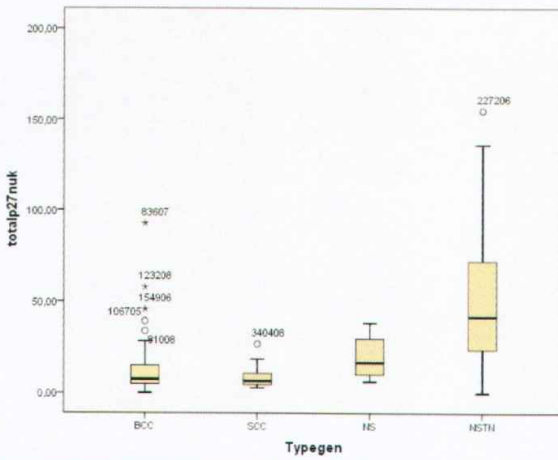
**Tablo-4.2 İmmünohistokimya Sonuçlarının Dağılımı**

Antikor	BHK	SHK	Normal deri	Tm komşuluğundaki normal deri
	Poz(%)HSCORE n=50	Poz(%)HSCORE n=9	Poz(%)HSCORE n=7	Poz(%)HSCORE n=59
P27 <sup>Kip1</sup> sit.	37(74%) 14,37±16,77	9(100%) 9,59±8,57	7(100%) 19,29±12,51	55(93.2%) 45,14±36,12
P27 <sup>Kip1</sup> nük.	37(74%) 12,83±16,59	9(100%) 9,68±8,07	7(100%) 20,15±12,43	55(93.2%) 50,31±37,01
P57 <sup>Kip2</sup> sit.	35(70%) 6,05±6,02	9(100%) 6,44±4,95	6(85,7%) 11,35±7,55	53(89.8%) 15,95±12,21
P57 <sup>Kip2</sup> nük.	35(70%) 4,86 ± 4,51	9(100%) 5,46±3,84	6(85,7%) 12,44±7,75	53(89.8%) 19,34±15,91

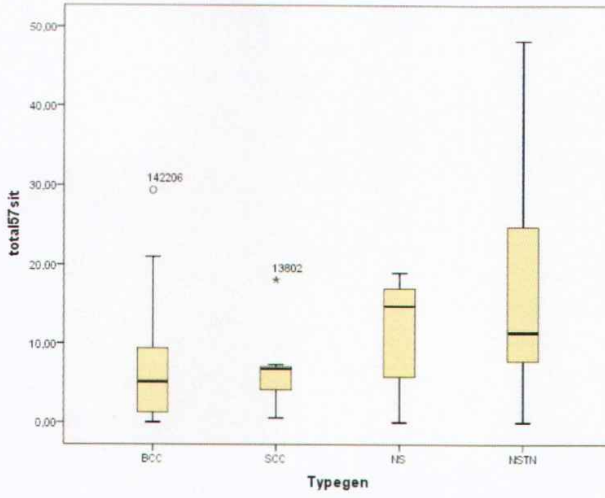
## BOXPLOT GRAFİKLER



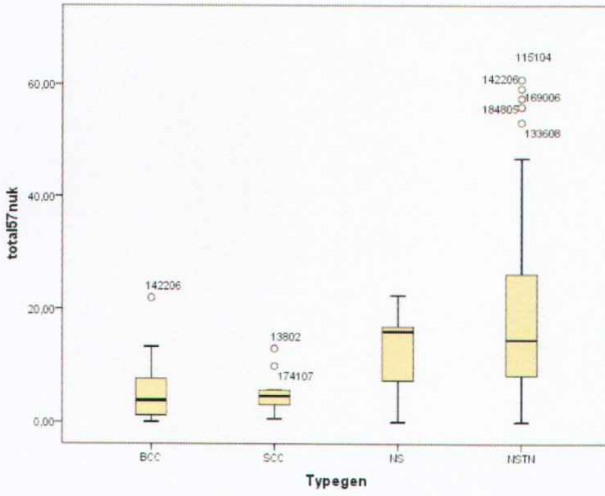
**Şekil 4.1:** BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p27<sup>Kip1</sup> sit.değerlerinin boxplot grafiği



**Şekil 4.2:** BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p27<sup>Kip1</sup> nuk.değerlerinin boxplot grafiği



**Şekil 4.3:** BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p57<sup>Kip1</sup> sit.değerlerinin boxplot grafiği



**Şekil 4.4:** BHK, SHK ve normal deri gruplarında total p57<sup>Kip1</sup> nuk.değerlerinin boxplot grafiği

İnflamasyonu ;

- Tümör çevresinde az sayıda lenfosit varsa hafif,
- Tümör çevresinde lenfositlerle birlikte az sayıda makrofaj varsa orta,
- Tümör çevresinde ve yer yer tümör içerisine giren yoğun kronik iltihabi hücre infiltrasyonu varsa şiddetli olarak değerlendirdik.

Buna göre, BHK olgularında tümör komşuluğundaki inflamasyon 7 olguda şiddetli, 20 olguda orta, 23 olguda hafif şiddetteydi. SHK olgularında ise 4 olguda şiddetli, 4 olguda orta, 1 olguda hafif şiddetteydi.

Gruplara göre immunohistokimyasal boyanma özellikleri incelenmiştir. Buna göre 50 BHK olgusunun 35 inde p57<sup>Kip2</sup> ile boyanma izlendi. Pozitif boyanan 35 olgunun 7' sinde tümör adalarının periferinde az sayıda hücrede hafif şiddette, 25 inde tümör adalarında dağınık olarak gözlenen hafif-orta şiddette, 3' ünde tümör adalarının periferinde orta şiddette boyanma dikkati çekti. P57<sup>Kip2</sup> ile SHK olgularının tamamında boyanma izlendi. Buna göre orta derecede differansiye olgularda tümör adalarının periferinde az sayıda hücrede hafif şiddette, iyi derecede differansiye grupta dağınık orta şiddette boyanma izlendi. Normal deri olgularının 6'sında p57<sup>Kip2</sup> ile boyanma izlendi. Boyanan olguların tamamında epidermiste, bazal hücreler dışında, çok sayıda hücrede dağınık ve orta şiddette boyanma dikkati çekti.

P27<sup>Kip1</sup> ile BHK olgularının 37' sinde boyanma izlendi. Boyanan 37 olgunun 11 tanesinde tümör adalarında az sayıda hücrede dağınık hafif şiddette, 21 inde dağınık hafif-orta şiddette, 5' inde dağınık şiddetli boyanma izlendi. SHK olgularının tamamında boyanma izlendi. Boyanan olgulardan orta derecede differansiye grupta, tümörde çok az sayıda hücrede hafif şiddette dağınık, iyi derecede differansiye grupta az sayıda hücrede orta şiddette dağınık boyanma dikkati çekti. Normal deri olgularının tamamında p27<sup>Kip1</sup> ile boyanma izlendi. Boyanan olguların 6 sında, epidermiste özellikle alt 2/3 de, bazal hücreler dışında, çok sayıda hücrede orta şiddette dağınık, 1 inde hafif şiddette dağınık boyanma izlendi.

### İstatistiksel Bulgular :

Mann-Whitney U testinde bazal hücreli karsinoma ve skuamoz hücreli karsinoma grupları arasında p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> total HSCORE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

BHK ile SHK' da total p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> HSCORE değerlerinde normal deri ve tümör komşuluğundaki normal deriye göre belirgin azalma saptandı.

BHK' da normal deriye göre p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> HSCORE'larında belirgin azalma izlendi. Bu azalma total p27<sup>Kip1</sup> nükleer (**p=0,040**) ve p57<sup>Kip2</sup> nükleerde (**p=0,015**) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BHK'da, tümör komşuluğundaki normal deriye göre bütün değerlerde belirgin azalma izlendi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (**p=0,001**).

SHK'da tümör komşuluğundaki normal deriye göre bütün değerlerde belirgin azalma izlendi. Bu azalma P27<sup>Kip1</sup> sit (**p=0,001**), p27<sup>Kip1</sup> nükleer (**P=0,001**), p57<sup>Kip2</sup> sit (**p=0,009**), p57<sup>Kip2</sup> nükleer (**p=0,003**) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Normal deri grupları arasında tümör komşuluğundaki deride daha fazla ekspresyon görüldü. Bu fark p27<sup>Kip1</sup> sit (**p=0,057**) anlamlılığa yakın ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer (**p=0,027**) ise istatistiksel olarak anlamlıydı.

Nodüler+infiltratif (mikst tip) BHK'da, nodüler BHK'a göre tüm değerlerde azalma saptandı. Total p27<sup>Kip1</sup> nükleer (**p=0,068**) bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu.

Nodüler BHK'da infiltratif BHK 'a göre total p27<sup>Kip1</sup> sitoplazmik ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer daha fazla eksprese oluyordu. P57<sup>Kip2</sup> sitoplazmik ise azalmış olarak saptandı. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnfiltratif BHK ile nodüler+infiltratif (mikst tip) BHK arasında bütün değerlerde belirgin fark izlenmedi

Spearman korelasyon testine göre SHK da total p57<sup>Kip2</sup> sit. ile p57<sup>Kip2</sup> nük. arasında pozitif ilişki (**r=0,900 p=0,01**) saptandı.

BHK'da p57<sup>Kip2</sup> sit. ile p57<sup>Kip2</sup> nük. arasında (**r=0,914 p=0,01**) ve p27<sup>Kip1</sup> sit. ile p27<sup>Kip1</sup> nükleer arasında (**r=0,859 p=0,01**) pozitif ilişki bulundu.

Tümör komşuluğundaki deride yapılan Spearman korelasyon analizine göre p57<sup>Kip2</sup> sit. ile p57<sup>Kip2</sup> nük. arasında (**r=0,882 p=0,01**), p27<sup>Kip1</sup> sit ile p27<sup>Kip1</sup> nük. arasında (**r=0,887 p=0,01**) pozitif ilişki saptandı.

BHK ve SHK'da p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> değerleri ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.

BHK' larda tümör çapı ile p57<sup>Kip2</sup> sit. arasında (**r= -0,370 p=0,01**) anlamlı ve p57<sup>Kip2</sup> nük. ile arasında (**r=-0,266 p=0,01**) ise anlamlılığa yakın negatif ilişki saptandı.

BHK'larda inflamasyon ile p27<sup>Kip1</sup> nük arasında. (**r=-0,309 p=0,01**) ve p57<sup>Kip2</sup> nük arasında (**r=-0,325 p=0,01**) anlamlı negatif ilişki saptandı.

SHK' lar ile tümör çapı ve inflamasyon arasında bir ilişki saptanmadı.

Normal deride yapılan nonparametrik testlere göre p27<sup>Kip1</sup> sit. ile p27<sup>Kip1</sup> nük. arasında (**r=0,821 p=0,01**), p57<sup>Kip2</sup> nük. ile p57<sup>Kip2</sup> sit. arasında (**r=0,964 p=0,01**) pozitif ilişki saptandı.

## Tartışma

Bazal hücreli karsinoma (BHK) beyaz insanlarda görülen en yaygın deri kanseridir ve insidansı giderek artmaktadır. Genellikle yavaş büyüyen, minimal yumuşak doku invazyonu yapan ve yüksek kür oranına sahip bir tümördür (42). Ancak yetersiz tedavi edilir ya da tedavisi ihmal edilirse geniş lokal doku yıkımı yapabilmektedir (23). UV ışınlarına maruziyet BHK' nın en önemli nedeni olup, arsenik, kömür katran deriveleri ve bazı genodermatozlar (BCNS, Kseroderma pigmentosa, Bazex Sendromu v.s) da etyolojide yer alır. Sporadik vakaların bir kısmında ve Bazal Hücreli Nevüs Sendromlu hastalarda görülen BHK' larda, Hedgehog sinyal yolağında inhibitör fonksiyonu olan bir proteini kodlayan *PTCH* gen mutasyonları tanımlanmıştır (3).

Skuamöz Hücreli karsinoma (SHK), güneşe maruz kalan deri alanlarından gelişen ve ikinci sıklıkta görülen deri kanseridir (96). Metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle BHK' lardan ayrılır. SHK gelişiminde en önemli risk faktörü, BHK' da olduğu gibi güneş ışınlarıyla uzun süre karşılaşmadır(45). Güneş ışınlarından etkilenmiş deriden gelişen karsinomalarda metastaz oranı oldukça düşüktür ve insidansı sadece % 0,5 civarındadır. Buna karşın deri SHK' lı hastaların genel olarak metastaz oranı %2-3 dür (14). Tümör oluşumundan esas sorumlu olan UVB ışınlarıdır fakat UVA ışınları da riski artırır. UV ışınları DNA' da mutasyon yaparak, *p53* tümör supresör genindeki timidin dimerlerini oluştururlar. Bu mutasyonların tamirindeki yetersizlik tümör gelişimi ile sonuçlanabilir (4).

Literatürde her iki tümör ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, bu tümörlerin patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. *PTCH* gen mutasyonlarının tanımlanması BHK' ların patogenezinde yeni bir bakış açısı getirmekle birlikte karmaşık karsinogenez sürecini açıklamak için yetersiz kalmaktadır. *PTCH* gen mutasyonları ve *p53* mutasyonları önemli olmakla birlikte karsinogenezin diğer aşamalarında da genetik veya epigenetik değişiklikler gereklidir (3,32,97). Tümörün erken dönemlerinde artmış proliferasyonunu

dengelemekle görevli bir grup genin (Tümör baskılayıcı genler) susturulması karsinogenez sürecini kolaylaştıracaktır (98). Tümör baskılayıcı genlerin özel bir grubu olan siklin bağımlı kinaz inhibitörleri son yıllarda dikkati çekmekte ve çok sayıda insan tümöründe önemleri araştırılmaktadır (8, 96, 99,100-113,119). Melanom dışı deri kanserlerinde siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin araştırıldığı çok az çalışma mevcuttur (96,110). Biz bu çalışmamızda iki önemli CDKİ olan **p27<sup>Kip1</sup>** ve **p57<sup>Kip2</sup>** nin en sık görülen melanom dışı deri kanserleri olan BHK ve SHK' da onkogeneze katkısını araştırmayı amaçladık.

P27<sup>Kip1</sup> hücrenin dışından gelen sinyallere karşı yanıtın düzenlenmesinde önemli görevler alan bir proteindir (7). p27<sup>Kip1</sup> overekspresyonu çoğalan hücreleri G1 fazında durdurur böylelikle hücrenin çoğalmasını uyarıcı yanıtı dengeler (79). Çalışmamızda p27<sup>Kip1</sup> proteini ile tüm normal deri alanlarında ve tümör komşuluğundaki deri alanlarının % 93,2' sinde nükleer ve sitoplazmik olarak pozitif boyanma saptandı. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda normal epitelial dokuların çoğunda (örneğin meme, prostat, akciğer ve over gibi), terminal farklılaşma gösteren oral ve kutanöz epiteldeki gibi yüksek p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu görüldü. Buna karşın p27<sup>Kip1</sup> seviyesi çoğalan dokularda daha düşük seviyededir veya tamamen kaybolmuştur (78). Biz de bu bulguyla uyumlu olarak hızlı çoğalan epidermis bazal tabakasında pozitifite saptamadık. İlginç bir bulgu olarak normal deri grupları arasında tümör komşuluğundaki deride daha fazla p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak p27<sup>Kip1</sup> sit.de (**p=0,057**) anlamlılığa yakın ve p27<sup>Kip1</sup> nük.de (**p=0,027**) ise anlamlıydı. Bu bulgu önemi bilinmemekle birlikte, tümör ve çevresinden salınan çeşitli faktörlere (büyüme faktörleri vb) normal hücrelerin bir koruyucu yanıtı olduğunu düşündürmüştür.

Sinyal regülasyonundaki çalışmaların çoğu p21<sup>Cip1</sup> ve p27<sup>Kip1</sup> üzerine odaklanmıştır, p57<sup>Kip2</sup> proteini hakkında bilinenler ise çok azdır(8). P57<sup>Kip2</sup>, Cip/Kip ailesinin diğer üyeleri olan p21<sup>Cip1</sup> ve p27<sup>Kip1</sup> ile birlikte, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar



(84). P57<sup>Kip2</sup> nin siklin bağımlı kinaz inhibitörü olmasının yanı sıra tümör baskılayıcı bir protein olduğuna dair önemli bulgular mevcuttur (8). Çalışmamızda P57<sup>Kip2</sup>, normal deri (%85,7) ve tümör komşuluğundaki deri olgularının (%89,8) önemli kısmında pozitif olarak saptandı, ancak ekspresyonunun p27<sup>Kip1</sup> ile karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu dikkati çekti. HSCORE'lar arasındaki bu farkın özellikle tümör çevresinde daha belirgin olduğu görüldü (bknz tablo-4.2). Benzer şekilde Liang ve ark.ları yaptıkları çalışmada p57<sup>Kip2</sup> ile normal deri olgularının %70 inde nükleer pozitivite ve beraberinde kısmi sitoplazmik pozitivite saptadılar (110). Bozdoğan ve ark.ları mesane mukozasında (108), Yue ve ark. tümör komşuluğundaki pankreas dokusunda (114), Jin ve ark. prostat dokusunda (109) ve Fan ve ark. oral mukozada (10) yüksek oranda p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunu gösterdiler. Bulgularımız, literatür bilgileriyle uyumlu olarak, p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunun normal dokularda beklenen bir bulgu olduğunu ortaya koymaktadır.

BHK'da, tümör komşuluğuna ve normal deriye göre p27<sup>Kip1</sup> nükleer değerlerinde azalma ve normal deriye göre p27<sup>Kip1</sup> sit. HSCORE değerlerinde azalma saptandı. Literatürde benzer şekilde p27<sup>Kip1</sup> protein seviyesindeki kuvvetli azalma veya tamamen kaybı, kanser tiplerinin yaklaşık %50 sinde gözlenmiştir (99,100-108). Azalmış p27<sup>Kip1</sup> protein ekspresyonu, birçok organdan köken almış, insan epitelyal tümörlerinden olan akciğer, meme, kolon, over, özefagus, tiroid, prostat tümörü gelişimi ile birliktedir. p27<sup>Kip1</sup> ekspresyon kaybı, santral sinir sistemi ve lenfoid dokudan köken almış tümörlerde de gösterilmiştir (115). Yaptığımız çalışmada infiltratif bazal hücreli karsinomaların sadece %23'ünde p27<sup>Kip1</sup> ile pozitivite saptanırken, nodüler BHK'ların ve nodüler komponent içeren mikso bazal hücreli karsinomaların önemli bir yüzdesinde pozitivite saptandı. Ancak HSCORE değerlerinde farklılık görülmeyle birlikte anlamlılık saptanmadı. p27<sup>Kip1</sup> azalmasının tümörün saldırganlığıyla paralel olabileceğine ait bazı çalışmalar mevcuttur (102-104). Choi ve meslektaşları, baş-boyun bölgesindeki mukoepidermoid karsinomalarda p27<sup>Kip1</sup>

ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında, p27<sup>Kip1</sup>, proteininin tümör progresyonu, saldırganlığı ve prognozu değerlendirmede iyi bir belirteç olabileceğini ileri sürdüler. Çalışma sonucunda ilerlemiş tümör evresi, pozitif nod tutulumu ve ilerlemiş klinik evre, yüksek dereceli tümörler ve düşük p27<sup>Kip1</sup> protein ekspresyonu arasında belirgin ilişki saptadılar (102). Diğer bir çalışmada Nitti ve meslektaşları, gastrik adenokarsinomlu 95 hastada, patolojik ve klinik olarak p27<sup>Kip1</sup> protein ekspresyonunu bir immünohistokimyasal çalışma ile değerlendirdiler. Yazarlar düşük p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonunun az diferansiye ve ileri evre tümörlerle ilişkili olduğunu gösterdiler (104). Palmovist ve meslektaşları, 89 kolorektal karsinomlu hastada immünohistokimyaı kullanarak p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonunu değerlendirdiler. Bu araştırmada kolorektal karsinomalarda düşük p27<sup>Kip1</sup> seviyesinin oldukça yaygın olduğunu, tümörlerin %11' inde çok düşük seviyede p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu olduğunu, % 44 ünde ise, p27<sup>Kip1</sup> **"Labeling Indices"** (LIs) %50' nin altında olduğunu gösterdiler. Derin tümör invazyonu hariç, p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu ile Dukes' evresi, differansiasyon, büyüme paterni, tümör tipi veya lenfositik infiltrasyon arasında belirgin korelasyon saptayamadılar. Yazarlar ayrıca p27<sup>Kip1</sup>,nin prognostik bir faktör olabileceğini de vurguladılar (103). Literatürde p27<sup>Kip1</sup> nin prognostik önemini ve tümörde kaybını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bozdoğan ve ark. mesane tümörlerinde (108), Newman ve ark. meme kanserlerinde (105), Bamberger ve ark. ları pitüiter adenomalarda (107), Florenes ve ark.ları melanomalarda (106), Takashi ve ark.ları özefagus skuamöz hücreli karsinomalarında (101), Hiroyuki ve ark.ları oral dil skuamöz hücreli karsinomalarında (99), Shibata ve ark.ları özefagus SHK' larında (100), Palmovist ve ark. kolorektal karsinomalarda (103) p27<sup>Kip1</sup> protein kaybı ortaya çıktığını ve bu çalışmaların bir kısmında p27<sup>Kip1</sup> nin prognostik önemi olduğunu göstermişlerdir.

Çalıştığımız diğer deri kanseri tipi olan skuamöz hücreli karsinomlarda da p27<sup>Kip1</sup> değerleri normal örneklere ve komşuluktaki alanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

SHK' da p27<sup>Kip1</sup> proteini ve önemini göstermek için, Talghini ve meslektaşları, SHK, Aktinik keratoz, Bowen Hastalığı ve normal deride p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonunu incelediler. Buna göre Aktinik keratoz, Bowen Hastalığı ve normal deride p27<sup>Kip1</sup> pozitifliğini özellikle epidermis üst tabakalarında gördüler. Bu çalışmada p27<sup>Kip1</sup> boyanma oranının en fazla normal deride olduğunu, en düşük oranda ise SHK'da olduğunu gösterdiler (96). Benzer şekilde Liang ve ark. p27<sup>Kip1</sup> pozitifitesinin normal deriden, SHK'ya doğru gidildikçe azaldığını ortaya koydular (110). Diğer bir çalışmada Takashi ve meslektaşları, özefagus skuamöz hücreli karsinomlu 77 hastada, immünohistokimyasal olarak p27<sup>Kip1</sup>, siklin D1 ve siklin E proteinleri arasındaki ilişkiyi ve klinikopatolojik bulguları araştırdılar. 54 vakada (%70,1) düşük p27<sup>Kip1</sup> seviyesi saptadılar. Bununla birlikte 23 (%29,5) vakada p27<sup>Kip1</sup> seviyesini rölatif olarak yüksek tespit ettiler. P27<sup>Kip1</sup> immünreaktivitesi ve tümör evresi ile birlikteliğini anlamlı buldular. Kullanılan Kaplan-Meier's metoduna göre, p27<sup>Kip1</sup> ve siklin D1 ekspresyonlarının bağımsız olarak kötü prognoz ile birliktelik gösterdiğini ortaya koydular. Bütün parametreleri kombine ederek çok çeşitli bir regresyon analizi olan Cox modeli kullandılar. Çalışma sonucunda p27<sup>Kip1</sup> ve siklin D1' in surviyi gösteren önemli bir parametre olduğunu ileri sürdüler (101).

Çalışmamızda BHK'larda p57<sup>Kip2</sup> sit ve p57<sup>Kip2</sup> nük. HSCORE değerleri, normal deri ve tümör komşuluğundaki deriye göre belirgin azalma gösterdi. Bu azalma normal deride p57<sup>Kip2</sup> nük.de (**p=0,015**) ve komşuluktaki deride p57<sup>Kip2</sup> sit ve p57<sup>Kip2</sup> nük. de (**p=0,001**) istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde de Yue ve ark. pankreatik kanserlerde (114), Yasuhiro ve ark. ekstrahepatik safra duktus karsinomu ve intrahepatik kolanjiyosellüler karsinomada (111), Jin ve ark. prostat kanserlerinde ve onların öncülleri olan PIN (prostatik intraepitelyal neoplazi) lezyonlarında (109), Puhalla ve ark. safra kesesi kanserlerinde (112) azalmış p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunu gösterdiler. Benzer şekilde Atasoy ve ark. PIN olgularında prostatik hiperplaziye göre ve karsinom olgularında PIN'e göre p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonlarında anlamlı

azalma saptadılar (113). Paralel olarak aynı kurumdan çıkan diğer bir çalışmada Bozdoğan ve meslektaşları mesane kanserlerinin onkogenezinde siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p57<sup>Kip2</sup>'nin önemini gösterdiler. Bu çalışmada ayrıca diğer bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27<sup>Kip1</sup> ve telomeraz enzimi arasındaki ilişki de incelenmiştir. Yazarlar normal mukoza olgularının tümünde p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonu saptamışlar, ancak karsinomaların %25,8'inde p57<sup>Kip2</sup> nükleer pozitivitesi ve %64,5'inde ise p27<sup>Kip1</sup> nükleer pozitivitesi saptamışlardır. Ayrıca karsinoma olgularının HSCORE'larında, normal mukozaya göre azalmış p57<sup>Kip2</sup> nükleer skorları gösterilmiştir (108). Tüm bu çalışmalar p57<sup>Kip2</sup>'nin onkogeneзде basamaklı olarak azaldığını göstermektedir.

SHK olgularımızda ise p57<sup>Kip2</sup> sit. ve p57<sup>Kip2</sup> nuk. değerleri normal deri ve tümör komşuluğundaki deriye göre belirgin azalma gösterdi. Bu azalma normal deride istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ancak tümör komşuluğundaki deride p57<sup>Kip2</sup> sit(p=0,009) ve p57<sup>Kip2</sup> nuk.de(p=0,003) anlamlı olarak görüldü. Benzer şekilde Fan ve ark. lökoplaki ve oral SHK'lı olgularda (10), aynı grubun yaptıkları başka bir çalışmada laringeal SHK' da p57<sup>Kip2</sup> proteininin azaldığını gösterdiler (12). Liang ve ark. ise normal deri, Bowen Hastalığı ve SHK'larda, normal deriden SHK' ya doğru gidildikçe p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunun azaldığını saptadılar (110).

Çalışmamızda tüm gruplarda p27<sup>Kip1</sup> ile p57<sup>Kip2</sup> proteinleri arasındaki ilişki gözden geçirildi. Literatür bilgilerine göre bu iki CDKİ proteini arasındaki ilişki net değildir. Ancak yaptığımız çalışmada her iki antikorun tüm gruplarda birbiri ile ilişkisi saptanmadı. Bozdoğan ve ark, mesane tümörlerinde p27<sup>Kip1</sup>, p57<sup>Kip2</sup> ve telomeraz enzimi aktivitesi ile bu proteinlerin arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler. Bu çalışmada karsinoma olgularında grade ve invazyon durumu (p=0,001) ile, p27<sup>Kip1</sup> nuk ve p27<sup>Kip1</sup> sit (p=0,013), p57<sup>Kip2</sup> sit ile p27<sup>Kip1</sup> sit (p=0,002) arasında pozitif ilişki saptadılar (108). Benzer şekilde Liang ve ark, kutanöz skuamöz hücreli karsinoma ve Bowen Hastalığı'nda p27<sup>Kip1</sup> ile p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonunu

değerlendirdiler ve bu iki protein arasında pozitif korelasyon saptadılar(110). Diğer bir çalışmada Curry ve meslektaşları ise benign ve malign melanositik neoplazmlarda ve kültüre edilmiş insan melanositlerinde p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin ekspresyonlarını incelediler. Bu çalışmada immünohistokimya ve Western Blot yöntemini kullandılar. Prolifere melanositlerde (Rekürren nevüs ve Malign melanomlarda) p27<sup>Kip1</sup> nükle ve p57<sup>Kip2</sup> nükle değerleri arasında negatif ilişki ( $p<0,05$ ) saptadılar (116). P27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> arasındaki ilişki farklı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışmamızda P27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> arasında bir ilişki saptanmazken, literatürde pozitif ve negatif ilişki saptanan çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular dokulara ve tümör tiplerine göre p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> arasındaki ilişkinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu karmaşık ilişkinin aydınlatılabilmesi için deneysel çalışmalar ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda BHK' larda tümör çapı ile p57<sup>Kip2</sup> sit. arasında ( $r=-0,370$   $p=0,01$ ) anlamlı ve p57<sup>Kip2</sup> nükle ile arasında ( $r=-0,266$   $p=0,01$ ) ise anlamlılığa yakın negatif ilişki saptandı. Bu bulgular tümör daha ileri evrelere geçtikçe siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin daha da etkisizleştiğini destekler nitelikteydi.

Yaptığımız çalışmada BHK' larda inflamasyon ile p27<sup>Kip1</sup> nükle arasında ( $r=-0,309$   $p=0,01$ ) ve p57<sup>Kip2</sup> nükle arasında ( $r=-0,325$   $p=0,01$ ) anlamlı negatif ilişki saptandı. Bu bulgunun açıklanması güçtür fakat inflamasyon tümörün evresine göre tümöre karşı yanıt olabildiği gibi çeşitli büyüme faktörlerinin bu alanda bulunmasına bağlı olarak tümörü destekleyici görev de yapmaktadır. Baldassare ve ark.ları gastrointestinal kanser oluşumunun oksidan ve antioksidan ajanlar arasındaki dengenin oksidan lehine artması ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (121). Kronik inflamatuvar hastalıklar kanser için iyi bilinen risk faktörleridir diğer yandan antiinflamatuvar ajanlar ve antioksidanlar insanlarda olduğu gibi hayvan modellerinde de kolon kanser gelişimini baskırlar. Moleküler seviyede inflamasyondan hücrel transformasyon oluşumunda siklooksijenaz-2 (COX2) aktivasyonu ile birlikte reaktif

oksijen türevleri(ROİ) üretimi anahtar rol oynamaktadır. Her iki olay da hücre proliferasyonu ve transformasyonu ile ilişkilidir, bununla birlikte bu işlemlerde yer alan intrasellüler yolak hala tam olarak anlaşılammıştır (121). Kronik inflamasyon ve karsinogenez arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, kronik inflamatuvar reaksiyonlar transforme hücrelerin çoğalmasını uyararak sürekli lokal sitokin yapımına yol açarlar veya direkt olarak reaktif oksijen türevlerinin yapımı ile genomik kararsızlığı başlatabilirler. İnflamasyon ayrıca mutajenlerin etkilerine hedef olan kök hücre havuzunu da büyütebilir (68).

. Yaptığımız çalışmada P27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteininin normal dokulara göre iki önemli deri tümöründe belirgin olarak azaldığını saptadık. Literatürde farklı tümör tiplerinde p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonu incelenmiştir (103,105-109,111-114). Bu çalışmaların önemli kısmında bu iki proteinin de düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Deri tümörlerinde yaptığımız çalışmada bunu desteklemektedir. Karsinogenez oldukça karmaşık bir süreçtir. Karsinogeneze katılan tümör hücresinin bir çok sorunla baş etmesi gereklidir. Bunlardan en önemlisi kanser hücresinin çoğalma isteğini baskılamaya çalışan mekanizmalardır. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri bu temel mekanizmalardan biridir. Yapılan çalışmalarda P27<sup>Kip1</sup>'nin hücre siklusu ilerlemesinde doza bağımlı olarak siklin bağımlı kinazları inhibe ettiği saptanmıştır ve p27<sup>Kip1</sup> ekspresyonundaki bu azalma bu kanserlerde anormal hücre proliferasyonu ile sonuçlanabilir (8). P27<sup>Kip1</sup> düzeyleri hücre içinde ubiquitin bağımlı proteazom yıkımı yoluyla düzenlenir. Birçok kanser türündeki bu düşük p27<sup>Kip1</sup> seviyesi bu ana yolla sağlanır (8). P27<sup>Kip1</sup>'nin etkinliğini azaltan diğer bir yol hücre kompartımanları arasında yer değişimidir. P27<sup>Kip1</sup> nin siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksine bağlanması için, sitoplazmadan hücre çekirdeğine yer değiştirmesi gerekir. Onkojenik uyarı halinde (*PTEN* mutasyonu, *HER-2* veya *EGFR* aktivasyonu) p27<sup>Kip1</sup> fosforilasyona uğrar. Bunun sonucunda p27<sup>Kip1</sup> çekirdekten sitoplazmaya geri döner ve hücre döngüsündeki inhibitör etkisi ortadan kalkar (117). Kanserlerde p27<sup>Kip1</sup> protein seviyesindeki azalmaya ek olarak, p27<sup>Kip1</sup> nin

subselüler lokalizasyonundaki değişikliği de prognozda önemli olabilir. Özefagusda Barret zemininden gelişen bir adenokarsinomada yapılan çalışmada, sitoplazmik p27<sup>Kip1</sup> lokalizasyonu, nükleusdaki p27<sup>Kip1</sup> lokalizasyonu ile karşılaştırıldığında, sitoplazmik p27<sup>Kip1</sup> lokalizasyonunun daha kötü prognoz ile birlikte olduğu dikkati çekmiştir (67). Hepatoselüler karsinomalarda (HCC) yapılan diğer bir çalışmada HCC'da ve tümör komşuluğundaki karaciğer dokusunda p27<sup>Kip1</sup> nin sitoplazmik lokalizasyonda daha fazla olduğu raporlanmıştır. Sitoplazmik p27<sup>Kip1</sup> artışının özellikle erken evre tümörlerde (evre I ve II) görüldüğü dikkati çekmiştir. HCC'da ve özefagusda yapılan bu çalışmalar, sitoplazmik p27<sup>Kip1</sup> lokalizasyonunun karsinogenezin erken evresinde daha fazla saptandığını destekler niteliktedir (120). Son zamanlarda yapılan çalışmalar da sarkomların patogenezinde p27<sup>Kip1</sup> nin sitoplazmik lokalizasyonunun önemli olduğunu göstermektedir (7).

p57<sup>Kip2</sup>, p27<sup>Kip1</sup> proteinine göre literatürde daha az çalışılmış siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Biyokimyasal aktivitesi, lokalizasyonu ve neoplazilerde susturulmuş ekspresyonu ile bir tümör baskılayıcı gen adayı olduğu düşünölmektedir (8). p57<sup>Kip2</sup> proteini sadece maternal allel tarafından kodlandığı için bu aktif allelin kaybı veya inaktivasyonu onkogenez sürecini kolayca ortaya çıkarabilir. Ancak p57<sup>Kip2</sup> gen mutasyonu BWS (Beckwith–Wiedemann Sendromu) hariç diğer kanserlerde yaygın değildir. Aktif allel muhtemelen çeşitli mekanizmalar tarafından susturulmaktadır. Hoffman ve ark.ları p57<sup>Kip2</sup> gen mutasyonları oluşumu için en az 3 mekanizma ileri sürmüşlerdir. Bunlar: 11p15.5 lokusunda heterozigosite kaybı, *CDKN1C* promotör bölgesinde hipermetilasyon ve paternal susturulmuş iki allel. Ayrıca p57<sup>Kip2</sup> sinyal kontrolünde genomik imprintlenme ve metilasyon da muhtemelen onkogenezinde önemli rol oynamaktadır (108). p57<sup>Kip2</sup> proteinin yaptığımız çalışmada belirgin olarak tümörlerde azalmış olması deri tümörlerinde de p57<sup>Kip2</sup> fonksiyon kaybının onkogeneze katkı yaptığını düşündörmektedir.

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, hücre döngüsündeki ve tümör baskılanmasındaki görevlerinden dolayı kanser gelişiminde birer genetik değişiklik hedefidirler. Ayrıca kanser gelişim sürecinde yer alan diğer moleküllerin genetik değişimi ile başlayan onkojenik süreçlerde, fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalar ile de ikincil olarak etkili olabilmektedirler (118). Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin primer hedefi G1 siklin/CDK kompleksleri olarak görülmektedir. G2/M siklin/CDK sistemine etkileri ise büyük çapta bilinmemektedir (119). Biz bu çalışmada siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinlerinin melanom dışı deri kanserlerinde onkogeneze katkısını araştırdık. Her iki protein de tümörde normal deriye göre belirgin azalma gösteriyordu. Hücre çoğalmasını denetleyen mekanizmada özel bir görevi olan bu proteinlerin düzeyinin azalmasının, hücrelerin çoğalmasını tetikleyerek, BHK ve SHK' ların onkogeneze katkısı olduğunu düşündürmektedir. İlginç bir bulgu olarak p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinleri tümör komşuluğundaki deride, normal deriye göre daha fazla eksprese oluyordu. Bu ilginç bulgunun yorumlanması güçtür. Ancak,

- Tümör, çevresindeki normal dokularla, çeşitli kaynaklardan salınan parakrin medyatörler yardımıyla yakın ilişki içindedir.
- *Tümörü destekleyen büyüme faktörlerine normal derinin koruyucu bir yanıt vererek çoğalmayı durduracak proteinlerin düzeyini artırdığı* bir hipotez olarak öne sürülebilir.

Ancak bunun doğrulanabilmesi için deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır



## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda p27<sup>Kip1</sup> proteini ile tüm normal deri alanlarında ve tümör komşuluğundaki deri alanlarının % 93,2' sinde nükleer ve sitoplazmik olarak pozitif boyanma saptadık. Buna karşın hızlı çoğalan epidermis bazal tabakasında pozitive saptayamadık.
- İlginç bir bulgu olarak normal deri grupları arasında tümör komşuluğundaki deride daha fazla p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> ekspresyonu izledik. Bu fark p27<sup>Kip1</sup> sit anlamlılığa yakın ve p27<sup>Kip1</sup> nükleer ise istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgunun önemi bilinmemekle birlikte, tümör ve çevresinden salınan çeşitli faktörlere (büyüme faktörleri vb) karşı normal hücrelerin bir koruyucu yanıtı olduğunu düşünmekteyiz.
- Çalışmamızda P57<sup>Kip2</sup> proteinini normal deri ve tümör komşuluğundaki deri olgularının önemli kısmında pozitif olarak saptadık, ancak ekspresyonunun p27<sup>Kip1</sup> ile karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu dikkatimizi çekti.
- BHK ve SHK'da normal deriye ve tümör komşuluğundaki deriye göre p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> HSCORE'larında belirgin azalma saptadık. Hücre çoğalmasını denetleyen mekanizmada özel bir görevi olan bu proteinlerin düzeyinin azalmasının, hücrelerin çoğalmasını tetikleyerek, BHK ve SHK' ların onkogeneze katkısı olduğunu düşünmekteyiz.
- Yaptığımız çalışmada infiltratif bazal hücreli karsinomaların sadece %23'ünde p27<sup>Kip1</sup> ile pozitive izlerken, nodüler BHK'ların ve nodüler komponent içeren miks bazal hücreli karsinomaların önemli bir yüzdesinde pozitive saptadık. Ancak HSCORE değerlerinde farklılık görülmekle birlikte anlamlılık yoktu.
- Çalışmamızda tüm gruplarda p27<sup>Kip1</sup> ile p57<sup>Kip2</sup> proteinleri arasındaki ilişkiyi gözden geçirdik ve her iki antikorun tüm gruplarda birbiri ile ilişkisini saptayamadık. Buna rağmen literatürde pozitif ve negatif ilişki saptanan çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular ile dokulara ve tümör tiplerine göre p27<sup>Kip1</sup> ve p57<sup>Kip2</sup> proteinleri arasındaki ilişkinin farklı olabileceğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

- 1) Aydoğan K, Başkan EB, Filiz G: Bazal hücreli deri karsinomalarının klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi, T Klin. Dermatol 2002;12:71-78.
- 2) Odom RB, James WD, Berger TG. Basal cell carcinoma. "Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology" 9. edition, Saunders Company 2000; p820-829
- 3) Crowson AN, Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications, Modern Pathology, 2006;19:127-147
- 4) Alam M and Ratner D, Cutaneous squamous-cell carcinoma, N Engl J Med 2001;344: 975-983.
- 5) Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J., The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. Annu Rev Med. 1999;50:401-423.
- 6) Bury J., Cross S., Molecular biology in diagnostic histopathology: Part I- The cell cycle, Curr Diagn Pathol ,2003;9:266-277.
- 7) Sgambato A, Cittadini A., Faraglia B. and Weinstein B., Multiple functions of p27 Kip1 and its alterations in tumor cells, J Cell Physiol 2000;183:18-27
- 8) Lee MH, Yang HY, Negative regulators of cyclin-dependent kinases and their roles in cancers. Cell Mol Life Sci 2001;58:1907-1922.
- 9) Pateras IS, Apostolopoulou K, Koutsami M, Evangelou K, Tsantoulis P, Liloglou T, Nikolaidis G, Sigala F, Kittas C, Field JK, Kotsinas A, Gorgoulis VG, Downregulation of the KIP family members p27(KIP1) and p57(KIP2) by SKP2 and the role of methylation in p57(KIP2) inactivation in nonsmall cell lung cancer, Int J Cancer. 2006;119:2546-2556.
- 10) Fan GK, Chen J, Ping F, Geng Y, Immunohistochemical analysis of p57, p53 and Hsp60 expressions in premalignant and malignant oral tissues. Oral Oncol, 2006;42:147-153.

- 11)** Yue H, Jiang HY: Expression of cell cycle regulator p57, cyclin E protein and proliferating nuclear antigen in human pancreatic cancer: an immunohistochemical study. *W J Gastroenterol*, 2005;11:5057-5060.
- 12)** Fan GK, Xu F, Yang B, Fujieda S: p57 expression is related to carcinogenesis and tumor progression in laryngeal tissues. *Acta Otolaryngol*, 2006;126:301-305.
- 13)** Hsu S, Yu F, Lewis J, Singh B, Borke J, Osaki T, Athar M, Schuster G. Induction of p57 is required for cell survival when exposed to green tea polyphenols, *Anticancer Res* 2002; 22: 4115-4120.
- 14)** Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Basal cell carcinoma, In: *Lever's Histopathology of the Skin*, Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 9th Edition 2005; p719-731.
- 15)** Kaniatakis J, Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin, *Eur J Dermatol*. 2002;12: 390-401.
- 16)** Kuzey GM, Özdamar Ş, Zergeroğlu S, *Deri hastalıkları patolojisi*, In: *Temel Patoloji*, 1.baskı, Güneş Kitabevi 2007;784-785
- 17)** Rosai J, Skin, Normal anatomy, In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby, 9th Edition, 2004; p94-95.
- 18)** Choi CM, Anatomy of the skin , *Wounds* 1, 2002 .
- 19)** Mc Kee PH., Calonje E, Granter SR, Tumors of the surface epithelium, In: *Pathology of The Skin*, Mosby, 3rd edition, 2005;2:1167-1184.
- 20)** Tilli C.M.L.J, Van Steensel M.A.M., Krekels G.A.M., Neumann H.A.M., Ramaekers F.C.S. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma, *Br J Dermatol*. 2005;152:1108-1124.
- 21)** Tiftikçioğlu O, Özer Y, Karaaslan O, Aksoy Ö, Aksoy HM, Koçer B, Basal cell carcinoma in Turkey, *J Dermatol* 2006;33: 91-95.

- 22)** Freadberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Auston KF, Goldsmith LA, Katz SI, Basal cell carcinoma. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 1999;1:857-864.
- 23)** Netscher DT, Spira M, Basal cell carcinoma: An overview of tumor biology and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:74-94.
- 24)** Huber RJ, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H, Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma, *Br J Dermatol* 2007; p47-51.
- 25)** Scrivener Y, Grosshans E. and Cribier B., Clinical and laboratory investigations variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype, *Br J Dermatol* 2002;147: 41-47.
- 26)** Phillips TJ, Salman SM, Rogers GS: Non healing leg ulcers: A manifestation of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:47-9.
- 27)** Carucci JA, Leffell DJ: Basal cell carcinoma, "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine" 6th edition, Mc Graw Hill Company, 2003; p857-864
- 28)** Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Angritt CP, Wagner KF: Cutaneous neoplasms in a military population of HIV-1 positive patients, *J Am Acad Dermatol* 1993;29:400-406.
- 29)** Rippey JJ, Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998;32:393-398.
- 30)** Silapunt S, Goldberg LH, Thurber M and Friedman PM, Basal cell carcinoma arising in a port-wine stain, *Dermatol Surg* 2004;30:1241-1245
- 31)** Van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM., A case of Rombo syndrome, *Br J Dermatol*. 2001; 144:1215-1218.
- 32)** Situm M, Buljan M, Bulat V, Mihic LL, Bolanca Z. and Simic D, The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma, *Coll. Antropol.* 2008;2:167-170

- 33)** Lacour JP., Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms, *Br J Dermatol* 2002;146:17-19.
- 34)** Crowson AN, Pilavdzic D, Stranc M, et al., Expression of p21WAF1/CIP1 in aggressive-versus non-aggressive-growth basal cell carcinoma: a comparative study, *Lab Invest* 1999;79:56.
- 35)** Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, et al. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol* 1992;141:25-29.
- 36)** De Rosa G, Saibano S, Barra E, et al. p53 protein in aggressive and non-aggressive basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1993;20:429-434.
- 37)** Rubin A., Chen EH and Ratner D, Basal-cell carcinoma, *N Engl J Med* 2005;353:2262-2269.
- 38)** Leffell DJ, The scientific Basis of skin Cancer, *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:18-22.
- 39)** Weedon D, Tumors of the epidermis, In: *Skin Pathology*, 2nd edition, London, England, Churchill Livingstone 2002, p765-771.
- 40)** Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, Feyzi JY, Metastatic basal cell carcinoma, report of five cases, *Cancer*. 1994; 15;73:328-335.
- 41)** LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, Basal cell carcinoma, *WHO Pathology & Genetics of Skin Tumors*, Iarc, 2006; p13-20.
- 42)** Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ, Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*, 2004;23: 389-402.
- 43)** Bitar GJ, Herman CK, Dahman MI, Hoard MA, Basal cell nevus syndrome: Guidelines for early detection, *Am Fam Physician*. 2002;15;65:2501-2504.

- 44)** Gorlin RJ, Nevoid basal cell carcinoma(Gorlin) syndrome, *Genet Med* 2004; 6: 530-539.
- 45)** Albert MR., Weinstock MA., Keratinocyte carcinoma, *CA Cancer J Clin* 2003; 53:292-302
- 46)** Huang CC, Boyce SM, Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, *Semin Cutan Med Surg* 2004;167-173.
- 47)** Martin RC, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM, Basosquamous carcinoma analysis of prognostic factors influencing recurrence, *CANCER* 2000;88:1365-1369 .
- 48)** Kim DY., Cho SB, Chung KY and You Chan Kim, Clear cell basal cell carcinoma with sialomucin deposition, *Yonsei Med J.* 2006;47:870-872.
- 49)** Su MW, Fromer E, Fung MA, Fibroepithelioma of Pinkus. *Dermatol Online J* , 2006;12:2.
- 50)** Von Domarus H, Stevens PJ, Metastatic basal cell carcinoma, report of five cases and review of 170 cases in the literature, *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:1043-1060.
- 51)** Özden S, İnkomplesit eksizye edilen bazal hücreli karsinomaların prognozu ve prognoza etki eden faktörlerin incelenmesi, uzmanlık tezi, 2007;72-73.
- 52)** Lattes R, Kessler RW, Metastasizing basal cell epithelioma of the skin: report of two cases, *Cancer* 1951;4:866-878.
- 53)** Habif TP, Premalignant and malignant skin tumors. *Clin Dermatol*, 2004;724-735
- 54)** Akinci M., Aslan S, Markoç F, Cetin B., Cetin A, Metastatic basal cell carcinoma, *Acta Chir Belg* 2008;108: 269-272

- 55)** Fleischer AB, Feldman SR, Barlow JO, et al. The specialty of the treating physician affects the likelihood of tumor-free resection margins for basal cell carcinoma: Results from a multi-institutional retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:224-230.
- 56)** Dieu T, Macleod M, Incomplete excision of basal cell carcinomas: A retrospective audit. *ANZ J Surg* 2002;72:219-221.
- 57)** Wetzig T, Maschke J, Kendler M, Simon JC, Treatment of basal cell carcinoma, *J Dtsch Dermatol Ges.*;2009;7:1075-1083
- 58)** Leiter U, Garbe C, Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer the role of sunlight, *Adv Exp Med Biol*, 2008;624:89-103.
- 59)** Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, et al. Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals, *Arch Dermatol*, 2003;139:890-894.
- 60)** Wong SS, Tan KC, Goh CL, Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases, *J Am Acad Dermatol* 1998;38:179-185.
- 61)** Herman S, Rogers HD, Ratner D, Immunosuppression and squamous cell carcinoma: a focus on solid organ transplant recipients, *Skinmed* 2007;6:234-238.
- 62)** Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC, High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia, *Dermatol Surg*, 2005;31:38-42.
- 63)** Nguyen P, Vin-Christian K, Ming M.E, Berger T, Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus, *Arch Dermatol*. 2002;138:758-763.
- 64)** Mallipeddi R, Epidermolysis bullosa and cancer, *Clin Exp Dermatol*, 2002;27:616-623.

- 65)** Lohmann CM. and Solomon A.R., Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma, *Adv Anat Pathol.* 2001;8:27-36.
- 66)** Marks R, Rennie G, Selwood TS, Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma, *Lancet* 1988;1: 795–797.
- 67)** Sandhu C, Slingerland J, Deregulation of the cell cycle in cancer, *Cancer detect prev* 2000;24:107-118.
- 68)** Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Neoplasia, In:Kumar V, Abbas AK, Fausto N(eds.)Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Disease*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 7 th edition, 2005;p289-290.
- 69)** Kefeng G, Mes-Masson A, Gauthier J. and Saad F, Analysis of the *p16* tumor suppressor gene in early-stage prostate cancer, *Mol Carcinog* 1998;21:164–170
- 70)** Phelps DE, Hsiao KM, Yet L, al.Coupled transcriptional and translational control of cyclin dependent kinase inhibitor p18 expression during myogenesis. *Moll Cell Biol* 1998;18:2334-2343.
- 71)** Hiroshi H, Roussel MF, Kato J, Ashmun RA, and Sherr CJ, Novel *INK4* proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent kinases cdk4 and cdk6, *Moll Cell Biol*, 1995;2672–2681.
- 72)** Nho RS, Sheaff RJ, p27kip1 contributions to cancer, *Prog Cell Cycle Res.* 2003;5:249-259.
- 73)** Andrei L. Tyner A and G, The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis, *Mol Cancer Ther*, 2002;1:639–649.
- 74)** Zhang H, Hannon G, Beach D, p21 containing cyclin kinases exist in both active and inactive states,*Genes Dev.*1994;8:1750-1758.



- 75)** Viale G, Pellegrini C, Mazzarol G, Maisonneuve P, Silverman ML. and Bosari S, p21waf1/cip1 Expression in colorectal carcinoma correlates with advanced disease stage and p53 mutations, *J. Pathol.* 1999; 187:302–307.
- 76)** Asada M, Yamada T, Ichijo H, Delia D, Miyazono K, Fukumuro K and Mizutani S, Apoptosis inhibitory activity of cytoplasmic p21Cip1/WAF1 in monocytic differentiation, *The EMBO Journal* 1999;18:1223–1234.
- 77)** Porter AG, Protein translocation in apoptosis. *Cell Biol* 1999;9:394-401.
- 78)** Polyak K, Lee MH, Bromage HE, Koff A, Roberts JM, Tempts P, Massague J, Cloning of p27<sup>Kip1</sup>, a cyclin dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 1994;78: 59-66.
- 79)** Toyoshima H, and Hunter T, p27 a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity is related to p21, *Cell* 1994;78:67-74.
- 80)** Casaccia-Bonnet P, Tikoo R, Kiyokawa H, et al. Oligodendrocyte precursor differentiation is perturbed in the absence of the cyclin dependent kinase inhibitor p27kip1. *Genes Dev* 1997;11:2335-2346.
- 81)** Durand B, Gao FB, Raff M, Accumulation of the cyclin dependent kinase inhibitor p27kip1 and the timing of oligodendrocyte differentiation. *EMBO J.* 1997;16:306-317
- 82)** Koyama H, Raines EW, Bornfeldt KE, et al, Fibrillar collagen inhibits arterial smoothmuscle proliferation through regulation of cdk2 inhibitors. *Cell* 1996;87:1069-1078
- 83)** Zieske JD, Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors during corneal wound repair. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 257-270.
- 84)** Vlachos P, Nyman U, Hajji N, Joseph B, The cell cycle inhibitor p57 (Kip2) promotes cell death via the mitochondrial apoptotic pathway, *Cell Death Differ.* 2007;14: 1497-1507.

- 85)** Deschenes C, Vezina A, Beaulieu JF and et al., Role of p27Kip1 in human intestinal cell differentiation. *Gastroenterol* 2001;120:423-438.
- 86)** Bastians H, Townsley FM, Ruderma JV, Cyclin dependent kinase inhibitor p27 Kip1 induces N-Terminal proteolytic cleavage of cyclin A. *PNAS* 1998;95:5374-5381.
- 87)** Li Y, Millikan RC, Newman B, Conway K, Tse CJ, Liu ET and Li ET, P57 (KIP2) polymorphisms and breast cancer risk. *Hum Genet* 1999;104:83-88.
- 88)** Nan KJ, Guo H, Ruan ZP, Jing Z, Liu SX, Expression of p57 and its relationship with clinicopathology, PCNA and p53 in primary hepatocellular carcinoma. *WJ Gastroentrol*, 2005;11: 1237-1240,
- 89)** Yan Y, Frisen J, Lee MH., Massague J, and Barbacid M, Ablation of the CDK inhibitor p57Kip2 results in increased apoptosis and delayed differentiation during Mouse development. *Genes Dev*, 1997;11:973-983
- 90)** Zhang P, Liegeois NJ, Wong C, Finegold M, Hou H, Thompson JC et al. Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57Kip2 indicates a role in Beckwith-Weidemann Syndrome, *Nature* 1997;387:151-158
- 91)** Oya M. and Schulz WA, Decreased expression of p57 (KIP2) mRNA in human bladder cancer. *Br J Cancer*, 2000;83: 626-631.
- 92)** Shin JY, Kim HS, Lee KS, Kim J, B. Won M.H. et al. Mutation and expression of the p27 KIP1 and P57 KIP2 genes in human gastric cancer. *Exp Mol Med*. 2000;32: 79-83
- 93)** Matsuoka S, Thompson JS, Edwards MC, Barletta JM, Grundy P, Kalikin LM, Harper JW, Elledge SJ, Feinberg AP. Imprinting of the gene encoding a human cyclin-dependent kinase inhibitor, p57 Kip2, on chromosome 11p15, *Genetics* 1996; 93:3026-3030.
- 94)** Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny H., Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface a highly malignant subtype of skin cancer, *CANCER* 1997;79:916-917.

- 95)** McCarty KS, Szabo E, Flowers JL, et al., Use of a monoclonal anti-estrogen receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors. *Cancer Res.* 1986;46:4244-4248.
- 96)** Talghini S, Halimi M. and Baybordi H., Expression of P27, Ki67 and P53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen Disease, *Pak J Biol Sci* 2009;12:929-933.
- 97)** Madan V, Hoban P, Strange RC., Fryer AA and Lear JT, Genetics and risk factors for basal cell carcinoma, *Br J Dermatol* 2006;154:5-7.
- 98)** Bozdoğan Ö, Neoplastik hastalıklar ve onkogenez, *Bozdoğan Patoloji*, Nobel, 1.baskı 2007;p67-70.
- 99)** Hiroyuki M, Miura K, Suzuki I, Takebayashi S, Amano H, Araki K, Harada H, Ichimura K, Wennerberg JP, Dictor MR, Low p27 expression correlates with poor prognosis for patients with oral tongue squamous cell carcinoma, *CANCER* 1999;85:1014-1017.
- 100)** Shibata H, Matsubara O, Wakiyama H and Tanaka S, The role of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in squamous cell carcinoma of the esophagus, *Pathol Res Pract* 2001;197:157-164.
- 101)** Takashi A, Mutsuo F, Tadanori I., Yuji O and Shohei O, Positive correlation between p27kip1 expression and progression of human esophageal squamous cell carcinoma, *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)* 1998;79:439-443 .
- 102)** Choi CS, Choi G, Jung KY, Choi JO, Chae YS, Low expression of p27kip1 in advanced mucoepidermoid carcinomas of head and neck , *Head Neck* 2001;22: 292-297.
- 103)** Palmovist R, Stenling R, Öberg A and Landberg G, Prognostic significance of p27kip1 expression in colorectal cancer: a clinico-pathological characterization, *j pathol*, 1999;188: 18-23 .

- 104)** Nitti D, Belluco C, Mammano E, Marchet A, Ambrosi A, Mencarelli R, Segato P and Lise M, Low level of p27(Kip1) protein expression in gastric adenocarcinoma is associated with disease progression and poor outcome, *J Surg Oncol* 2002;81:167–176.
- 105)** Newman L, Xia W, Yang H, Sahin A, Bondy M, Lukmanji F, Hung M.C and Lee M, Correlation of p27 protein expression with HER-2/neu expression in breast cancer, *Mol Carcinog*, 2001;30:169-175.
- 106)** Florenes V, Malandsmo G.M., Kerbel R.S., Slingerland J. M., Nesland J.M. and Holm R, Protein expression of the cell-cycle inhibitor p27<sup>Kip1</sup> in malignant melanoma, *Am J Pathol*, 1998;153:305-312
- 107)** Bamberger CM, Fehn M, Bamberger A, Lu decke D, Beil FU, Saeger W and Schulte HM, Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in human pituitary adenomas, *Eur J Endocrinol* 1999;140:250–255
- 108)** Bozdoğan Ö, Atasoy P, Batislam E, Basar MM. and Başar H, Significance of p57Kip2 down-regulation in oncogenesis of bladder carcinoma: an immunohistochemical study, *Tumori* 2008;94: 556-562
- 109)** Jin RJ, Lho Y, Wang Y, Ao M, Revelo MP, Hayward SW, Wills ML, Logan SK, Zhang P, and Matusik RJ, Down-regulation of p57Kip2 induces prostate cancer in the mouse, *Cancer Res*,2008;68:3601-3608.
- 110)** Liang H, Li J, Dingdan T, Expression and clinical implication of p27 and p57 in cutaneous squamous cell carcinoma and Bowen's disease, *Chinese-German J Clin Oncol*, 2008;7:176-178.
- 111)** Ito Y, Taked T, Sasaki Y, Sakon M, Yamada T, Ishiguro S, Imaoka S, Tsujimoto M, Monden M and Matsuura N, Expression of p57/Kip2 protein in extrahepatic bile duct carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma, *Liver* 2002;22:145-149.

**112)** Puhalla H, Wrba F, Kandioler D, Lehnert M, Huynh A, Gruenberger T, Tamandl D, Filipits M. Expression of p21(Waf1/Cip1), p57(Kip2) and HER2/neu in patients with gallbladder cancer, *Anticancer Res.* 2007;27:1679-1684.

**113)** Atasoy P, Yilmaz E, Bozdogan O, Ayva S, Batislam E. Expression profile and prognostic importance in prostate lesions of the reverse transcriptase component of human telomerase (hTERT) and of cyclin-dependent kinase inhibitor p57 (p57kip2a), *Int Urol Nephrol.* 2009;41:55-60.

**114)** Yue H, Yu J, Zhao X, Song F., Feng X, Expression of p57kip2 and cyclinE proteins in human pancreatic cancer, *CMJ* 2003;116:944-946

**115)** D'Andrilli G, Bovicelli A, and Giordano A, The cell cycle and the molecular biology of cancer, *Mol Pathol Gynecol Cancer*, 2007;1:3-14.

**116)** Curry JL, Richards HW, Huttenbach YT, Medrano EE and Reed JA, Different expression patterns of p27KIP1 and p57KIP2 proteins in benign and malignant melanocytic neoplasms and in cultured human melanocytes, *J Cutan Pathol* 2009;36:197-205 .

**117)** Doğan AL, Güç D, Sinyal iletim mekanizmaları ve Kanser, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:34-42

**118)** Ay ME, Terzioğlu O, Terzi C, İzci Ay Ö, Kolorektal kanserlerde, p21, p27, p57 siklin bağımlı kinaz inhibitör geni (CDKI) ekspresyonlarının değerlendirilmesi, *Akademik Gastroenteroloji dergisi*, 2006;5:20-25

**119)** Nakayama K. and Nakayama K, Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development, *BioEssays* 1998;20:1020-1029.

**120)** Nan KJ, Jing Z, Gong L, Expression and altered subcellular localization of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol* 2004;10:1425-1430