



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ- CERRAHPAŞA**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**PATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**Başkan: Prof. Dr. Aşım Büge Öz**

**Danışman: Doç. Dr. Övgü Aydın**

**KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM VE BAZAL HÜCRELİ  
KARSİNOMLARDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Özden Yülek**

**İstanbul – 2019**



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje ID: TTU-2019-33601

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University.

Project number: TTU-2019-33601

## ÖNSÖZ

*Patoloji uzmanlık süresince bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, destek olan ve tez danışmanlığı üstlenen Doç.Dr. Övgü Aydın'a*

*Öğrencilik yıllarım ve devamında asistanlık dönemimde bilgi ve tecrübelerini aktaran, başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşim Büge Öz olmak üzere üzerimde emeği bulunan tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anabilim Dalı öğretim üyelerine; tüm uzman doktor meslektaşlarıma;*

*Eğitimi hayatım ve tez dönemimde bilgisini, tecrübesini, yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili Araştırma Görevlisi Dr. Şebnem Batur'a*

*Sonsuz destekleriyle yanımda olan, tez hazırlık dönemimizi birlikte geçirdiğimiz eş kıdemim Gamze'ye, Kerem'e; asistanlık süresince tüm zorlukları, sevinci, heyecanı, üzüntüyü beraber yaşadığımız asistan arkadaşlarım Cansu T., Cansu Y., Zeynep, Selçuk, Zehra, Penbegül, Deniz, Nil, Özce, ve Şirin'e*

*Cerrahpaşa Patoloji ABD'da, çalışma fırsatı yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma;*

*Tez hazırlık aşamalarında yardımını esirgemeyen Sefa Cört, Banu Tata, Sevan Kıran başta olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı personelimize*

*Tüm hayatım boyunca varlıklarıyla mutlu olduğum, eğitimim için her fedakarlığı yapan annem, babama ve canım kardeşim Göksel'e; onların yokluklarını hiç aratmayan, sevgisini esirgemeyen Ayşe Enginoğlu'na*

*Her zaman sabırla, bilge ruhuyla yanımda olup zorlukları aşmama yardımcı olan, sevgili eşim Koray Yülek'e, küçük yaşına rağmen beni gerçekten anlayabilen, günışığı, ayçiçeğim, canım kızım İpek'e*

*En içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Özden Yülek*

## İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| ÖNSÖZ.....   | iii       |
| İÇİNDEKİLER.....   | iv        |
| TABLO LİSTESİ .....  | vi        |
| RESİM LİSTESİ .....  | viii      |
| ŞEKİL LİSTESİ .....  | ix        |
| KISALTMALAR.....   | x         |
| ÖZET .....   | xii       |
| ABSTRACT .....   | xiv       |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ.....</b>   | <b>3</b>  |
| 2.1.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMUN EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİSİ .....                                  | 3         |
| 2.1.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA EPİDEMİYOLOJİ<br>VE ETYOLOJİ.....                     | 4         |
| <b>2.2. KLİNİK BULGULAR.....</b>   | <b>5</b>  |
| 2.2.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA KLİNİK BULGULAR.....  | 5         |
| 2.2.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA KLİNİK<br>BULGULAR .....                              | 5         |
| <b>2.3. EVRELEME .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>2.4. HİSTOLOJİK SINIFLAMA .....</b>   | <b>11</b> |
| 2.4.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA DSÖ SINIFLAMASI.....  | 11        |
| 2.4.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HİSTOLOJİ VE<br>SON DSÖ SINIFLAMASI.....              | 18        |
| <b>2.5. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ<br/>KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR .....</b> | <b>20</b> |
| 2.5.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR ....                                       | 20        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.5.2. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR | 22        |
| <b>2.6. NON-MELANOSİTİK DERİ TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ</b>      | <b>24</b> |
| <b>2.7. KANSER VE İMMÜNOLOJİ</b>                          | <b>25</b> |
| 2.7.1. TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ                                 | 25        |
| 2.7.2. TÜMÖR HÜCRESİNİN İMMÜN SİSTEMDEN KAÇMA YOLLARI     | 27        |
| 2.7.3. İMMÜN KONTROL NOKTALARI                            | 27        |
| 2.7.4. PD/PD-L1   | 29        |
| 2.7.5. TÜMÖR İMMÜNÖTERAPİSİ                               | 36        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT</b>                               | <b>39</b> |
| 3.1. OLGU SEÇİMİ  | 39        |
| 3.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM                            | 41        |
| 3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME         | 42        |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ                                 | 45        |
| <b>4. BULGULAR</b>  | <b>46</b> |
| 4.1. GENEL BULGULAR                                       | 46        |
| 4.1.1. kSHK'LERDE GENEL BULGULAR                          | 46        |
| 4.1.2. BHK'LERDE GENEL BULGULAR                           | 48        |
| 4.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR                          | 50        |
| 4.2.1. KSHK'LERDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR             | 50        |
| 4.2.2. BHK'LERDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR              | 54        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | <b>60</b> |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>                            | <b>67</b> |
| <b>KAYNAKÇA</b>   | <b>69</b> |

## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. DSÖ 2018 Keratonisitik/Epidermal Deri Tümörleri Sınıflaması .....   | 7  |
| Tablo 2. AJCC 8. Edisyon Baş ve Boyun Bölgesi Yerleşimli Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom 'pT, N, M' sınıflamaları ..... | 8  |
| Tablo 3. AJCC 8. Edisyon Baş ve Boyun Bölgesi Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom Evreleme Sistemi.....                     | 10 |
| Tablo 4. Bazal Hücreli Karsinomların DSÖ 2018 Sınıflaması .....  | 13 |
| Tablo 5. BHK'lerin DSÖ 2018'de risk grubuna göre sınıflaması.....  | 14 |
| Tablo 6. DSÖ 2018 kSHK Sınıflaması .....   | 18 |
| Tablo 7. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun skorlanması. ....   | 44 |
| Tablo 8. kSHK olgularının yerleşim yerine göre dağılımı. ....  | 47 |
| Tablo 9. Bazal hücreli karsinom olgularının genel özellikleri .....  | 48 |
| Tablo 10. Bazal hücreli karsinom tanılı olguların histolojik alt tipe göre dağılımı .....                                | 49 |
| Tablo 11. Bazal hücreli karsinom tanılı olguların yerleşim yerine göre dağılımı.....                                     | 49 |
| Tablo 12. Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom olgularında PD-L1 ekspresyon durumu .....                                     | 50 |
| Tablo 13. Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda %10 eşik değere göre PD-L1 ekspresyonunun dağılımı.....                  | 50 |
| Tablo 14. Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda PD-L1 ekspresyon durumunun cinsiyete göre dağılımı. ....                 | 51 |
| Tablo 15. PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümör çapı ve invazyon derinliği ilişkisi. ....                                     | 51 |
| Tablo 16. PD-L1 ekspresyonunun tümör çevresindeki iltihabi yanıt yoğunluğuyla ilişkisi. ...                              | 52 |
| Tablo 17. %10 eşik değer kullanıldığında PD-L1 ekspresyon skorunun tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi. ....     | 52 |
| Tablo 18. Eşik değer kullanılmaksızın PD-L1 ekspresyon durumunun tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi. ....       | 53 |
| Tablo 19. CK7 ekspresyonu gösteren iki kSHK olgusunun genel özellikleri.....   | 54 |
| Tablo 20. Bazal hücreli karsinomlarda CK7 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı.....                       | 55 |
| Tablo 21. Bazal hücreli karsinomlarda CK7 ekspresyonu yaygınlığının farklı parametrelerle ilişkisi. ....                 | 56 |
| Tablo 22. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yaygınlığının cinsiyete göre dağılımı .....                                    | 57 |
| Tablo 23. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yaygınlığının tümör yerleşim yerine göre dağılımı. ....                        | 57 |
| Tablo 24. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yoğunluğunun yerleşim yerine göre dağılımı. ....                               | 58 |

|   |    |
|---|----|
| Tablo 25. Bazal hücreli karsinomlarda p40 ve CK 7 ekspresyonlarının olgulara göre dağılımı.<br>.....    | 58 |
| Tablo 26. Bazal hücreli karsinomlarda p40 ve CK7 ekspresyonlarının yaş ve tümör çapı ile ilişkisi. .... | 59 |



## RESİM LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Resim 1. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H-Ex100).....  | 16 |
| Resim 2. Yüzeyel bazal hücreli karsinomda tümör adacıkları çevresinde palizatlanan tümör hücreleri (H-E x400) .....                           | 17 |
| Resim 3. Bazoskuamöz karsinom (H-Ex400) .....   | 17 |
| Resim 4. PD-L1 22C3 klonu için pozitif kontrol olarak kullanılan tonsil kript epitelinde membranöz boyanma .....                              | 43 |
| Resim 5. A) Skor 0: PD-L1 negatif BHK B) Skor 1: PD-L1 %1 pozitif SHK C) Skor 2: PD-L1 %10 pozitif SHK D) Skor 2: PD-L1 %20 pozitif SHK ..... | 44 |
| Resim 6. CK7 ve p40 için çevre deri ve deri eklerinde internal kontrol alanları.....  | 45 |
| Resim 7. İki farklı kSHK olgusunda fokal CK7 ekspresyonu. ....  | 53 |
| Resim 8. BHK olgusunda tümörü çevreleyen inflamatuvar hücrelerde PD-L1 Ekspresyonu (x20 ve x 400) .....                                       | 54 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1. PTCH-SMO yolağı .....  | 22 |
| Şekil 2. Farklı genetik yolakların SHK ve BHK ile ilişkisi .....                        | 24 |
| Şekil 3. İmmün Kontrol Noktaları.....   | 28 |
| Şekil 4. PD-1/PD-L1 Yolağı .....  | 31 |
| Şekil 5. PD-L1, JAK 2 ve 9q24 lokusu ilişkisi .....                                     | 32 |
| Şekil 6. PD-L1 ekspresyonunun transkripsiyon seviyesinde kontrolü.....                  | 34 |
| Şekil 7. PD-L1'i uyarıcı moleküller ve karsinogenez.....                                | 35 |
| Şekil 8. KHDAK'de farklı PD-L1 klonlarını karşılaştıran Blueprint faz II sonuçları..... | 36 |
| Şekil 9. Olgu Seçim Kriterleri.....   | 40 |
| Şekil 10. kSHK olgularının cinsiyete göre dağılımı .....                                | 46 |

## KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| AJCC          | : Amerikan Kanser Komitesi                             |
| AK            | : Adenokarsinom  |
| ASH           | : Antijen sunan hücreler                               |
| BHK           | : Bazal hücreli karsinom                               |
| CK            | : Sitokeratin  |
| CTL           | : Sitotoksik T lenfosit                                |
| DSÖ           | : Dünya Sağlık Örgütü                                  |
| EMT           | : Epitelyal mezenkimal transformasyon                  |
| ICOS          | : İndüklenebilir T hücresi ko-stimülatörü              |
| IFN- $\gamma$ | : İnterferon gama                                      |
| IFN- $\alpha$ | : İnterferon alfa                                      |
| IgSF          | : İmmünglobülin süper ailesi                           |
| IL            | : İnterlökin   |
| ITSM          | : İmmünoresptör tirozin bazlı anahtar motifi           |
| ITIM          | : İmmünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi        |
| İHK           | : İmmünohistokimya                                     |
| kSHK          | : Kutanöz skuamöz hücreli karsinom                     |
| KHDAK         | : Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu                 |
| MHC           | : Majör histokompatibilite kompleksi                   |
| NK            | : Doğal öldürücü                                       |
| PD-1          | : Programlı ölüm-1 (Programmed Death-1)                |
| PD-L1         | : Programlı ölüm ligandı-1 (Programmed Death-Ligand 1) |
| PD-L2         | : Programlı ölüm ligandı-2 (Programmed Death-Ligand 2) |
| PTEN          | : Fosfataz ve tensin homologu                          |

|        |   |
|--------|---|
| SHK    | : Skuamöz hücreli karsinom                    |
| TCR    | : T hücre reseptörü                           |
| Th     | : T helper                                    |
| TİL    | : Tümörü infiltre eden lenfositler            |
| TLR    | : Toll-like reseptör                          |
| TNF    | : Tümör nekrozis faktör                       |
| TNFRSF | : Tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesi |
| UV     | : Ultraviyole                                 |
| VEGF   | : Vasküler endotel büyüme faktörü             |

## ÖZET

### AMAÇ:

Çeşitli kanser türlerinde son yıllarda kullanıma girmiş olan immün kontrol noktası inhibitörlerinin kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar (kSHK) ve bazal hücreli karsinomlarda (BHK) kullanımını henüz kısıtlıdır. kSHK ve BHK'lerde de ileri evre, kısıtlı cerrahi şansı olan veya mevcut tedavilere dirençli, seçilmiş hastalarda günümüzde yeni tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda bölümümüzde 2010-2018 yılları arasında tanı almış, baş ve boyun dışı yerleşimli kSHK ve BHK olgularında, immünohistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyon durumunu ve kSHK'lerde CK7; BHK'lerde ek olarak CK7 ve p40 ekspresyonunu araştırmayı; immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin ve PD-L1 ekspresyonunun prognostik verilerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

### MATERYAL VE METOT:

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı rapor arşivi 2010-2018 yılları arasında bilgisayar sistemi üzerinden tarandı. 1339 BHK, 467 kSHK olgusu içerisinde 8. AJCC tümör evreleme sisteminde, kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar için belirtilen, evreleme için etkileyici yüksek risk kriterlerini karşılayan, çapı 2cm ve üzerinde olan, baş ve boyun bölgeleri dışında yerleşmiş olgular çalışmaya dahil edildi. Bu olgular lam ve bloklarının çalışmaya uygunluğu değerlendirildiğinde, 25 kSHK, 42 adet BHK çalışma için uygun bulundu. Olguların raporlarda yer alan klinik, demografik, prognostik verileri ve histopatolojik tanıları kaydedildi. PD-L1 (Dako, 22C3), p40 ve CK 7 ekspresyonları immünohistokimyasal olarak çalışıldı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

### BULGULAR:

Çalışmamızda kSHK ve BHK'lerde erkek cinsiyet baskındı. BHK'lerde olguların ortalama yaşı 68,52'dir. Baş ve boyun bölgesi dışında en sık yerleşim yeri gövdeydi (%52,39). En sık nodüler (%34,88), ikinci sıklıkta yüzeysel BHK (%25,58) tanısı mevcuttu. Tümör çapı 2 cm ve 6 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 2,94 cm'ydi. Olguların %52,4'ü histolojik alt tipe göre yüksek risk grubunda değerlendirildi. Bazal hücreli karsinom olgularının tümünde p40 değişen yoğunluk ve oranlarda pozitif izlendi. Olguların %57,14'ü CK7 pozitif, %42,86'sı negatiftir. CK7 ekspresyon durumu ile tümör alt tipleri veya yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. BHK'lerin hiçbirinde tümöral hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmadı. Sadece 1 olguda, tümör

periferinde belirgin inflamatuvar reaksiyon ve inflamatuvar hücrelerde PD-L1 pozitifliği izlendi.

SHK'lerde olgulardan biri (%4) az diferansiye, 12'si (%48) orta derece diferansiye, 12'si (%48) iyi diferansiye SHK olarak değerlendirildi. 6 olguda lenfovasküler veya perinöral invazyon izlendi. Olguların 2'sinde bilinen lenf nodu metastazı mevcuttu. CK 7 antikoruna ile 2 olguda fokal pozitiflik izlendi. 11 (%44) olguda PD-L1 ekspresyonu saptandı. PD-L1 ekspresyon durumu ile lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör çapı veya invazyon derinliği gibi prognostik tümör parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi.

### **SONUÇ:**

BHK ve kSHK en sık görülen tümörlerdir. Çoğunlukla klasik tedavi modaliteleri yeterli olsa da az sayıda olguda immünoterapi gibi farklı tedavi yöntemleri gerekebilmektedir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-1/PD-L1 yolağı inhibitörlerinin kullanımında immünohistokimyasal olarak PD-L1 durumunun tayini biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Hakkında az sayıda veri olan baş ve boyun dışında yerleşim gösteren kSHK ve BHK olgularında PD-L1 ekspresyonu özellikle de skuamöz hücreli karsinomlarda saptanabilmektedir. Tümörde ekspresyon gösteren olguların tümünde tümör çevresinde ve tümör içerisindeki inflamatuvar hücrelerde de değişen oranlarda ekspresyon izlendiğinden, bu hücrelerde boyanma görüldüğünde tümör daha dikkatli incelenmeli, diğer türlü zayıf ekspresyonların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır.

BHK ve kSHK en sık görülen tümörlerdir. Çoğunlukla klasik tedavi modaliteleri yeterli olsa da az sayıda olguda daha ileri tedavi yöntemleri gerekebilmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili farklı tümörlerde çalışmalar devam etmektedir. kSHK ve BHK'lerde PD-1/PD-L1 yolağı ve inhibitörleri ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu ajanlar ile tedaviye yanıt bildirilmektedir. PD-1/PD-L1 yolağı inhibitörlerinin kullanımında immünohistokimyasal olarak PD-L1 durumunun tayini biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Hakkında az sayıda veri olan baş ve boyun bölgesi dışında yerleşim gösteren kSHK ve BHK olgularında PD-L1 ekspresyonu özellikle de skuamöz hücreli karsinomlarda saptanabilmektedir. Bu tümörlerdeki PD-L1 ekspresyonunun önemi ve prognostik parametrelerle ilişkisinin daha geniş serilerde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** BHK, SHK, Bazal hücreli karsinom, kutanöz skuamöz hücreli karsinom, PD-L1, p40, CK7

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVES:**

Cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC) and basal cell carcinomas (BCC) are most common malignancies of human. It is known that PD-1/PD-L1 pathway is important in tumor response and is studied in a variety of tumors. Data about PD-L1 expression in cSCC and BCC is limited. The aim of this study is to investigate PD-L1 status of these tumors, it's relationship with differentiation diversities and other prognostic factors.

### **MATERIAL AND METHODS:**

25 cSCC, 42 BCC cases located out of head and neck area with 8<sup>th</sup> AJCC high risk criterias were included in 1339 BCC and 467 cSCC cases reported and archived in I.U-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty Pathology Department, between 2010-2018. PD-L1 (Dako, 22C3) antibody was applied to histological sections acquired from the paraffin blocks with immunohistochemistry. PD-L1 staining a single cell at any intensity was considered positive. Negative cases were scored as 0. According to percentage of positive tumor cells, PD-L1 expression levels are grouped as score 1 (< %10) and score 2 (≥10%). CK7 expression levels for both SCC's and BCC's; p40 expression in BCC's were also evaluated by comparing with internal controls in adjacent skin.

### **RESULTS:**

Male gender dominancy was seen in both cSCC and BCCs. Mean age was 68,52 in BCC. Out of head and neck region, BCC's were mostly located in trunk. Mean tumor diameter was found 2,94 cm. Nodular BCC was mostly seen histologic subtype (34,88%), followed by superficial BCC (25,58%). 52,4% of tumors have high risk BCC subtypes according to WHO Classification of Skin Tumors. All BCC cases were positive with p40. CK7 was positive in 57,14% of cases and negative in 42,86% of cases in this group. CK7 expression status and tumor location relation was not significant statistically. All cases of BCC's were positive with p40. As an evidence of their mostly indolent nature, PD-L1 positivity was not seen in any BCC cases. In one nodular BCC, there was an inflammatory reaction surrounding the tumor, in which clearly PD-L1 positive immun cells was seen.

Mean age was 62 in cSCC cases. cSCC's were located in lower extremities for most of the cases and mean diameter was 6,03 cm in length. 92% of cases were in high risk tumor group according to AJCC 8<sup>th</sup> edition criteria. One cSCC was (4%) poorly, 12 were (48%) moderately, 12 were (48%) well differentiated. 6 of cSCC cases, lymphovascular or perineural invasion was seen. In two out of 25 cases, lymph node metastasis was seen. 11 (44%) of cases were positive with PD-L1. Statistically there was not significant relation between PD-L1 expression and prognostic parameters like tumor diameter, tumor depth, lymphovascular or perineural invasion. CK7 was positive only in two cSCC cases.

### **CONCLUSIONS:**

PD-L1 expression in different tumors has been studied in recent years. There is scarce knowledge about PD-L1 expression in non-melanocytic cutaneous tumors. cSCC and BCC's are mostly seen non-melanocytic cutaneous tumors, located predominantly on head and neck region. Up to date, no studies are found focused on cSCC or BCC out of head and neck region. PD-L1 expression status of kSCC, BCC and its relationship with other prognostic parameters need comprehensive further evaluation. For this purpose research studies with large series are required to be able to reach more accurate conclusions.

**Key words:** cSCC, BCC, cutaneous squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, PD-L1, p40, CK7

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri tümörleri melanositik ve non-melanositik tümörler olarak iki başlık altında gruplandırılırlar. Non-melanositik tümör grubu içindeki bazal hücreli karsinom (BHK) insanın en sık görülen malignitesidir(1) . Deri tümörleri içerisinde, BHK'yi ikinci sıklıkta kutanöz skuamöz hücreli karsinom takip eder. birlikte deri tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluştururlar. Bazı kaynaklarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 600.000–900.000 yeni non-melanositik deri kanseri vakası olduğu bildirilmiştir (2). Güneş hasarına daha yatkın açık ten ve saç rengine sahip, güneş maruziyeti sonrası kızarıklığa meyilli kişilerde, ileri yaş grubunda, erkek cinsiyet ağırlıklı görülürler. Ayrıca kSHK'lerin çoğunlukla aktinik keratoz zemininde geliştikleri bilinmektedir. Her iki tümör de çoğunlukla yoğun ultraviyole (UV) B maruziyeti sonucu geliştikleri için en sık baş ve boyun bölgesi olmak üzere, kollar, bacaklar, eller gibi güneş gören bölgelerde gelişirler (3). Her iki tümör için yerleşim yeri benzerdir. BHK'lerde paranazal bölge ve iç epikantus gibi farklı yerleşim alanları görülebilmektedir (3,4).

İnsidans, ortalama yaşam süresinin ve buna bağlı olarak yaşlı popülasyonun artışıyla birlikte gitgide artmaktadır (1). Yaşla birlikte her iki tümörün insidansı artsa da yakın zamanda yapılan çalışmalarda 40 yaş altında, özellikle kadınlarda, BHK ve kSHK sıklığında belirgin artış saptanmıştır (5). Bazal hücreli karsinomlarla ilgili kanser istatistiklerinde yeterli veri girişi yoktur; bu nedenle veriler bölgeden bölgeye, yıldan yıla değişiklik göstermektedir. Ekvatora yaklaştıkça güneş ışınlarının daha dik açı ile gelmesi, ozon tabakasının bu bölgelerde daha ince oluşu nedeniyle düşük enlemlerde insidans artmaktadır(6).

BHK ve kSHK'lerde genelde sağ kalım uzundur. Sık görülen nüksler nedeniyle morbidite yüksektir. Skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %1.5'lik bir kısmı mortalite ile de ilişkilendirilmektedir(7).

Her iki tümör için de immünohistokimya nadiren kullanılmaktadır. Normal deri-deri altı dokusunda keratin subtiplerinden sitokeratin (CK) 7, sebace glandların bazal epitelinde, kıl folikülü bulbusunda ve ekrin glandlarda; bir p63 izoformu olan p40, epitel bazal hücrelerinde boyanma göstermektedir. Köken aldığı hücreler göz önünde bulundurulduğunda CK7'nin, SHK'lerde negatif olması beklenmektedir. Yine de az oranda SHK'de CK7 pozitifliği bildirilmektedir (8). Bazı çalışmalarda da CK7 ekspresyonunun azalmış diferansiyasyon ile ilişkisi gösterilmiştir (9). Aksilla gibi güneş ışını maruziyetinin daha az olduğu bölgelerde



yerleşen BHK'lerde de CK7 pozitifliği görülebilmektedir (10). BHK'lerde p40 ekspresyonunun değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır ve epidermal bazal hücrelerden kaynaklanan bu tümörlerde de p40 ile boyanma p63'e paralel olarak gözlemlenmiştir. Farklı diferansiyasyonlar sebebiyle yine az sayıda olguda p40 ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir (11).

Çoğunlukla cerrahi tedavi yeterlidir ancak kSHK'lerde ve daha az oranda BHK'lerde daha ileri tedavi seçeneklerine ihtiyaç olabilmektedir. Son dönemlerde çeşitli malignitelerde seçilmiş hastalarda immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmaktadır. Deri tümörleri içinde malign melanom ve Merkel hücreli karsinomda bu kontrol noktası inhibitörleri tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (12,13). kSHK ve BHK'lerde kullanımı; ileri evre, kısıtlı cerrahi şansı olan veya mevcut tedavilere dirençli, seçilmiş hastalarla sınırlıdır (14–17) .

T hücre yüzeyindeki, tümör hücre yüzeyinde eksprese edilen ligandına bağlanarak (PD-L1 ve PD-L2) immün cevabı baskılar. Bu baskılanma sonucu tümöre karşı yeterli immün yanıt oluşmamakta ve tümör hücreleriyle etkin savaş gerçekleşmemektedir. Birçok tümörde PD-L1 ekspresyonunun prognoz ile olumsuz ilişkisi gösterilmiştir. Literatürde kSHK ve BHK'lerde PD-L1 ekspresyonunu araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır (18–24).

BHK ve kSHK'lerle ilgili özellikle baş ve boyun yerleşimli tümörler hakkında daha fazla bilgi mevcuttur. Fakat bu tümörlerin daha nadir görüldüğü baş ve boyun bölgesi dışı yerleşim yerleri ile ilgili çalışma mevcut değildir. Çalışmamız daha az bilgi sahibi olduğumuz bu olgu grubunu kapsamaktadır .

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda baş ve boyun bölgesi dışında kutanöz skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom tanısı almış belirli bir hasta popülasyonunda PD-L1 ekspresyonunun prognostik parametrelerle ilişkisini saptamayı; yerleşim yeri ve diferansiyasyon farklılıkları ile ilişkilendirilen CK7 ekspresyonunun ve ek olarak bazal hücreli karsinomlarda p40 ekspresyonunun PD-L1 ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

#### 2.1.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMUN EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİSİ

Bazal hücreli karsinomlar, ilk olarak 1827 yılında Arthur Jacob tarafından “rodent ülser” olarak tanımlanmışlardır ve insanın en sık görülen malign tümörüdür (1).

BHK insidansı kanser veri tabanına yeterli veri girişi olmaması nedeniyle net olarak bilinmemekle beraber insidansın coğrafik yerleşimle direkt ilişkisi gözlemlenmiştir ve bölgesel bağlamda; ozon tabakası hasarı ile ilişkili olarak Avustralya’da en yüksek, Afrika’da en düşük insidansa sahiptir (25).

Hem BHK hem de kSHK’nin etyolojisinde UV maruziyeti önemli rol oynadığından, sıklıkla güneşe maruz kalan vücut bölgelerinde gelişmektedirler. Normal şartlarda ileri yaş popülasyonda izlenirken güneşe maruziyetin daha belirgin olduğu bölgelerde daha genç yaşlarda da görülebilir. Açık havada çalışan ve güneşe sık maruz kalan kişiler hem BHK hem kSHK gelişimine normal popülasyona göre daha yatkındırlar. Ülkemizde açık havada ve iç ortamda çalışan kişilerde BHK çeşitliliğini karşılaştıran bir çalışmada dış mekanda çalışanlarda agresif subtiplerde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (26).

Bazal hücreli karsinomlar için güneş maruziyeti esas neden olarak düşünülmektedir. En sık baş boyun bölgesi, ikinci sırada da gövde yerleşimi görülmekle birlikte güneş görmeyen ya da daha az güneşe maruz kalan aksilla, vulva ve meme yerleşimli bazal hücreli karsinomlar da bildirilmiştir (25). Güneş maruziyetinin en önemli risk faktörü olmasına rağmen, güneş görmeyen bölgelerde BHK gelişiminin mekanizması tam bilinmemektedir. Bir çalışmada baş ve boyun yerleşimli tümörler için önemli risk faktörleri olan güneşe karşı hassas ve açık cilt rengi diğer bölgeler için önemsiz olarak saptanmıştır (27). Ayrıca herhangi bir zamanda BHK gelişen bir hastada ikinci bir odak gelişme ihtimali de artmaktadır. Bu durum kSHK’ler için de geçerlidir (1).

Tümördeki güneş maruziyeti ve/veya lokalizasyon farklılığına göre keratin ekspresyonlarında da farklılık gözlemlenmiştir. Özellikle duktal diferansiyasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen CK7’nin güneş görmeyen bölgelerdeki BHK’lerde daha fazla ekspresyon gösterdiği bildirilmektedir (10). Yine BHK’lerde keratin profilini araştıran bir

çalışmada BHK'lerde histolojik alt tip ile CK7 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (28). Tümörün köken aldığı hücre orijini hakkında kesin bilgi yoktur. Çalışmalar BHK'lerin interfoliküler epidermisten veya kıl folikülünün üst infundibuler kısmındaki epitel kök hücrelerinden köken aldığını desteklemektedir (29). Bazal hücreli karsinomlar açık ten rengine sahip orta-ileri yaş grubunda erkek üstünlüklü olarak görülmektedir. Erkek- kadın oranı 1.5/1 olarak belirtilmektedir (25). Nadiren çocuklarda palmoplantar bölgede BHK'ye rastlanmaktadır (30). BHK ileri yaş hastalığı olarak bilinmekle birlikte, dünya genelinde insidansı artmakta ve son zamanlarda 40 yaş altı kişilerde, özellikle kadınlarda, BHK sıklığında artış saptanmaktadır. Genç veya yaşlı popülasyonda hastalığın seyri veya histolojik varyasyon açısından anlamlı bir fark günümüze kadar gösterilmemiştir; ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (5) .

BHK için en önemli risk faktörü olarak UV ışın kabul edilmektedir. İyonize radyasyon maruziyeti de BHK riskini belirgin olarak arttırmaktadır (31). Ayrıca enfeksiyöz hastalıklar, staz ülseri dahil skar zeminleri, radyoterapi öyküsü de risk faktörleri arasındadır (2).

### **2.1.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ**

Skumöz hücreli karsinomlar, bazal hücreli karsinomlardan sonra ikinci sıklıkta görülen malign tümörlerdir. Epidermis skuamöz epitelinin spinöz tabakasındaki keratinositlerden kaynaklanmaktadır. Genelde açık saç ve ten rengine sahip kişilerde, ileri yaşta; baş boyun, yüz ve ekstremiteler gibi güneş gören bölgelerde erkek cinsiyet ağırlıklı saptanırlar (3). Çocuklarda xeroderma pigmentozum (XP), epidermolizis büllöza (EB) veya çocukluk çağının pansklerotik morfeası gibi altta yatan hastalıklar olmadığı sürece görülmesi beklenmez (2).

Bazal hücreli karsinomlarda olduğu gibi, kanser veri tabanlarındaki bilgi eksikliği nedeniyle insidansı tam olarak bilinmemektedir. Etyopatogenezinde yine güneş kaynaklı UV ışık, immüsupresyon, iyonize ve diğer radyasyon çeşitleri, yanık zemini, kronik yara ve bunlara bağlı skarlar, arsenik, kömür katranı sorumlu tutulmaktadır. Hatta malign melanom ve BHK tedavisinde kullanılan bazı ilaçların kSHK'a neden olduğu, psöriazis tedavisinde kullanılan PUVA tedavisinin doz bağımlı olarak, uygulama bölgesi dışında dahi non-melanositik deri tümörlerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (32,33). Solid organ nakli olan hastalarda, güneş hasarı da söz konusuysa, özellikle kSHK olmak üzere her iki tümör

gelişimi için de risk artmaktadır (34). Hatta kSHK riskindeki artış nakledilen organ ve buna bağlı immüsupresyonun derecesine göre de değişmektedir (35).

kSHK'nin bir başka özelliği de İngiltere'de, 1775 yılında Percivall Pott tarafından baca temizleyicilerinde skrotal bölgede tespit edilerek ilk "meslek hastalığı" olmasıdır. Daha önce skrotal yerleşim gösteren skuamöz hücreli karsinomların venereal bir hastalık olduğu düşünülürken, bu bilginin ortaya çıkmasıyla birlikte İngiltere'de baca temizleme işinde çocuk işçi çalıştırılmaması kararı alınmıştır (36).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom için dikkat edilmesi gereken diğer bölgeler perianal bölge, dış genityalya ve tırnak yatağı çevresidir. Bu bölgelerdeki tutulumun HPV enfeksiyonuyla ilişkisini saptamak amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur fakat HPV enfeksiyonu net etken olarak gösterilememiştir (37). Bu bağlantıyı araştırmak için daha büyük çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Subungal bölge, dış kulak yolu ve göz kapaklarında da skuamöz hücreli karsinoma rastlanmaktadır (25).

## **2.2. KLİNİK BULGULAR**

### **2.2.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA KLİNİK BULGULAR**

Klinik bulgular, histolojik tipe göre farklılık göstermektedir. En sık görülen tip olan nodüler BHK'deki gibi sıklıkla baş boyun bölgesi yerleşimli nodüllerden, infiltran ya da morfeiform BHK'deki gibi skar benzeri plaklara kadar değişken lezyonlar olabilir (25).

### **2.2.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA KLİNİK BULGULAR**

Klinik olarak kSHK'ler sıklıkla yavaş büyüyen endure nodül, ülser veya plak benzeri lezyon ya da verrüköz bir tümör şeklinde olabilir. Başlangıçta benign dermatozları anımsatacak şekilde kaba, hiperkeratotik lezyonlar olarak görünmekte, invazyonla birlikte tümörün derinliği arttıkça nodüler görünüm ve hatta ülserasyon görülebilmektedir. Artık iyi diferansiye kSHK grubunda kabul edilen keratoakantomlarda ise kratervari görünüm ve merkezde keratotik tıkaç varlığı tipiktir (25).

### 2.3. EVRELEME

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 tümör sınıflamasının son edisyonunda keratinositik/epidermal tümörler; bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, in situ SHK (Bowen hastalığı), Merkel hücreli karsinom, premalign keratozlar, verruka, benign akantomlar/keratozlar olarak gruplandırılmışlardır (Tablo 1).

8. Amerikan Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer- AJCC) baskısında kutanöz skuamöz hücreli karsinom evrelemesi sadece baş ve boyun yerleşimli tümörler için verilmiştir. BHK'ler ve baş boyun yerleşimi dışında kalan kSHK'ler için evreleme belirtilmemektedir. Göz kapakları yerleşimli kSHK'ler ayrı bir evreleme sistemine sahiptir. Tümör (T) evresi için 2cm çap eşik değeri olarak alınmıştır. 2cm'den küçük çaplı tümörler T1, 2cm ve daha büyük çapta fakat 4cm'den küçük çaplı tümörler T2 olarak kabul edilmektedir. Çapı 4cm'den büyük veya yüksek risk grubu özellikleri taşıyan tümörler ise T3 olarak ele alınmaktadır. Kemik invazyonu gösteren tümörler T4 kategorisinde değerlendirilmektedir. Merkel hücreli karsinoma ait ayrı bir evreleme sistemi kullanılmaktadır (38). AJCC'ye göre baş ve boyun bölgesi kSHK, pTNM sınıflamaları ve tümör evrelemesi sırasıyla Tablo 2 ve 3'te verilmiştir.

**Tablo 1. DSÖ 2018 Keratonisitik/Epidermal Deri Tümörleri Sınıflaması**

| <b>KERATİNOSİTİK/EPİDERMAL TÜMÖRLER</b>     |                                 |
|---|---------------------------------|
| <b>BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM</b>               | <b>SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM</b> |
| • Nodüler                                   | • Skuamöz hücreli karsinom      |
| • Superfisiyal                              | • Keratoakantom                 |
| • Mikronodüler                              | • Akantolitik                   |
| • İnfiltran                                 | • İğsi hücreli                  |
| • Sklerozan/Morfeiform                      | • Verrüköz                      |
| • Bazoskuamöz                               | • Adenoskuamöz                  |
| • Pigmente                                  | • Berrak hücreli                |
| • Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren      | • Nadir görülen varyantlar      |
| • Adneksiyal diferansiyasyon gösteren       | • SHK in situ (Bowen hastalığı) |
| • Fibroepitelyal                            |                                 |
| <b>MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM</b>              |                                 |
| <b>KARSİNOM PREKÜRSÖRLERİ VE BENZERLERİ</b> |                                 |
| <b>Premalign Keratozlar</b>                 |                                 |
| 1. Aktinik keratoz                          |                                 |
| 2. Arsenik keratozu                         |                                 |
| 3. PUVA keratozu                            |                                 |
| <b>Verrular</b>                             |                                 |
| 1. Verruka vulgaris                         |                                 |
| 2. Verruka plantaris                        |                                 |
| 3. Verruka plana                            |                                 |
| <b>Benign akantom/ keratozlar</b>           |                                 |
| 1. Seboreik keratoz                         |                                 |
| 2. Solar lentigo                            |                                 |
| 3. Liken planus benzeri keratoz             |                                 |
| 4. Berrak hücreli akantom                   |                                 |
| 5. Büyük hücreli akantom                    |                                 |
| 6. Warty diskeratom                         |                                 |
| 7. Diğer benign keratozlar                  |                                 |

**Tablo 2. AJCC 8. Edisyon Baş ve Boyun Bölgesi Yerleşimli Kütanöz Skuamöz Hücreli Karsinom ‘pT, N, M’ sınıflamaları**

| <b>T evresi</b> |   |
|-----------------|---|
| <b>Tx</b>       | Primer tümör belirlenemiyor   |
| <b>Tis</b>      | Karsinoma in situ.  |
| <b>T1</b>       | En büyük tümör çapı <2 cm   |
| <b>T2</b>       | En büyük tümör çapı ≥2cm ve <4 cm   |
| <b>T3</b>       | En büyük tümör çapı ≥4cm veya minör kemik erozyonu veya perinöral invazyon veya derin invazyon*                                     |
| <b>T4</b>       | <b>T4a</b> Gross kemik korteks veya kemik iliği invazyonu<br><b>T4b</b> Kafa tabanı invazyonu ve/veya kafa tabanı foramen invazyonu |

\*Derin invazyon 6mm'den derin subkutan yağ dokusu invazyonudur (komşu sağlam epidermisin granüler tabakasından itibaren ölçülür). T3 evresindeki perinöral invazyon foramen veya kafa tabanı invazyonu olmaksızın klinik veya radyolojik olarak gösterilen kafa çifti tutulumunu ifade eder. Eş zamanlı multipl tümör varlığında en yüksek T evresine sahip tümörün evresi dikkate alınmalı ve toplam tümör sayısı parantez içinde belirtilmelidir.

| <b>Patolojik Lenf nodu evresi</b> |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Nx</b>                         | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor  |
| <b>N0</b>                         | Bölgesel lenf nodu metastazı yok   |
| <b>N1</b>                         | 3cm veya daha küçük çaplı tek bir ipsilateral lenf düğümünde ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcut.  |
| <b>N2</b>                         | <b>N2a</b> 3cm'den küçük çaplı ipsilateral veya kontralateral lenf nodunda ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcut.                            |
|                                   | <b>N2b</b> 6cm'den küçük çapta multipl ipsilateral lenf nodunda ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcut.                                       |
|                                   | <b>N2c</b> Bilateral ya da kontralateral 6cm'den küçük çaplı lenf nodlarında ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcut.                          |
| <b>N3</b>                         | <b>N3a</b> Çapı 6cm'den büyük herhangi bir lenf düğümünde ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcut  |
|                                   | <b>N3b</b> 3cm'den büyük çaplı tek ipsilateral lenf nodunda metastaz ve ektranodal yayılım veya multipl lenf nodunda metastaz ve ektranodal yayılım* |

\*Deri invazyonu veya kas tabakası/çevre yapılara invazyon gösteren yumuşak doku invazyonu veya klinik olarak saptanabilen sinir invazyonu klinik olarak ektranodal invazyon olarak tanımlanır.

| <b>Uzak metastaz (M)</b> |                   |
|--------------------------|-------------------|
| <b>M0</b>                | Uzak metastaz yok |
| <b>M1</b>                | Uzak metastaz var |



**Tablo 3. AJCC 8. Edisyon Baş ve Boyun Bölgesi Yerleşimli Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom Evreleme Sistemi**

|          | <b>Tümör</b>   | <b>Lenf nodu</b> | <b>Metastaz</b> |
|----------|----------------|------------------|-----------------|
| Evre 0   | Tis            | N0               | M0              |
| Evre I   | T1             | N0               | M0              |
| Evre II  | T2             | N0               | M0              |
| Evre III | T3             | N0               | M0              |
|          | T1-T2-T3       | N1               | M0              |
| Evre IVA | T1-2-3         | N2-N3            | M0              |
|          | T4             | Herhangi bir N   | M0              |
| Evre IVB | Herhangi bir T | Herhangi bir N   | M1              |

Non-melanositik deri kanserlerinde insidans, sağkalım ya da epidemiyoloji hakkında yeterli veri yoktur. AJCC'ye göre kSHK'lerde sağlam epidermin granüler tabakasından itibaren 6mm'den derin; subkutan yağ dokusu invazyonu, dermal 0.1cm'den büyük çaplı sınırlar veya dermisten derinde yerleşen sınırlara invazyonu olan, perinöral invazyonu klinik veya radyolojik olarak gösterilebilen tümörler yüksek risk grubu olarak anılmaktadır ve bu grup hakkında nispeten daha fazla bilgi mevcuttur. Yüksek risk grubundaki tümörlerde lenf nodu metastazı veya hastalığa bağlı mortalite artmaktadır (32). AJCC kriterlerine göre bazı çalışmalarda kulak, şakak ve yanak yerleşimli tümörler de nüks ve metastaz açısından yüksek riskli grupta kabul edilmektedir, fakat bunun TNM evreleme sisteminde yeri yoktur. Benzer şekilde agresif alt gruplar da nüks ve metastaz açısından yüksek riskli grupta olsa da T evresini değiştirmemektedir.

Bazal hücreli karsinomlar lokal agresif tümörler olup skuamöz hücreli karsinomlara göre daha az metastaz olasılığı ve daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilirler. Ancak bazal hücreli karsinomlarda da lenf nodu, parotis, akciğer gibi organlarda metastaza rastlandığı belirtilmektedir (39–41).

## **2.4. HİSTOLOJİK SINIFLAMA**

### **2.4.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA DSÖ SINIFLAMASI**

BHK'lerin köken aldığı epitel hakkında netlik yoktur. Daha önceleri epidermal bazal hücrelerden köken aldığı düşünülmüş, daha sonra perifoliküler hücrelerle ilişkili olduğu hakkında teoriler öne sürülmüş fakat tam köken anlaşılamamıştır. Son zamanlarda ise sebace glandüler, apokrin glandüler ve kıl oluşumundan sorumlu pluripotent hücrelerden köken alıyor olabileceği öne sürülmüştür. Kıl folikülü bulunmayan bölgelerde BHK'lerin çok nadir görülmesi de bu teoriyi desteklemektedir (28,42). İfundibulokistik BHK alt tipinde kıl folikülü infundibulumu ve dış kök kılıfı kökenini destekler çalışmalar mevcuttur (43). Farede smoothelin (SMO) aktivasyonu üzerinden sonik hedgehog (SHH) yolağını aktive ederek hücre kökenini araştıran bir çalışmada da interfoliküler epidermis ve üst infundibulum hücrelerinden BHK geliştiği gösterilmiştir (29).

BHK'lerde klasik histomorfolojik görünüm epidermal bazal hücreleri anımsatan dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli tümör hücrelerinden oluşan, periferde palizatlanma gösteren, ada-yuva paternine sahip infiltrasyondur. İnfiltrasyon çevresinde komşu dermisten farklılaşan stroma izlenir. Stromada amiloid birikimi de eşlik edebilmektedir. Bazı vakalarda eşlik eden osteoma kutis de bildirilmiştir (44). Skuamöz hücreli karsinomun aksine, hücreler arasındaki köprüler yoktur. Mitoz ve apoptoz sıktır. Lezyon çapı arttıkça ülserasyon görülme sıklığı artar. Tümör genelde bazı alanlarda yüzey epiteliyle ilişki gösterir. Alt dermis infiltrasyonu agresif formlarda görülmekle birlikte subkutan yağ dokusu veya kıkırdak dokusu gibi derin invazyonlar nadirdir. Perinöral invazyon da nadir olup daha çok agresif formlarla ilişkilidir (1).

Tümöre komşu epidermiste solar keratoz görülebilir fakat nadiren BHK öncüsüdür. Dermiste sıklıkla solar dejenerasyon görülür. Tümörü çevreleyen stromada damar

proliferasyonu, reaktif T hücreleri üstünlüklü inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülebilir. İnflamatuvar reaksiyonun zaman zaman tedavi yanıtı ya da spontan regresyon ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (45).

BHK nadir olarak mezenkimal tümörlere, dermatozlara, nevüs veya seboreik keratozlara eşlik etmektedir. Çok nadir de olsa “kombine” melanom ve BHK birlikteliği de bildirilmiştir (25).

BHK’yi oluşturan hücreler morfolojik olarak epidermal keratinositleri anımsatmaktadır. Skuamöz hücrelerdeki kadar kuvvetli olmasa da p63 ekspresyonu beklenir. p40 ekspresyonu ile ilgili yeterli veri yoktur fakat yapılan bir çalışmada p63 ile paralellik gösterdiği belirtilmiştir (46). Yine skuamöz hücrelerden farklı olarak tümör hücreleri, perifoliküler epiteldeki gibi, düşük moleküler ağırlıklı keratinler (CK8, CK18, CK19) eksprese ederler. Tümör hücrelerinde difüz Bcl-2 ekspresyonu beklenir; agresiflik artıça ekspresyon kaybı bildirilmektedir. SHK’lerde farklı olarak sadece peritümöral stromada izlenen CD10 ekspresyonu BHK’lerde tümör hücrelerinde izlenmektedir. Stromal CD10 pozitifliğinin BHK gibi kutanöz epitelyal tümörlerde malignite ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (47). Bu aynı zamanda ayırıcı tanıda yer alan trikoblastik tümörlerden BHK’lerin ayrımında da önemlidir (48). Aktin ekspresyonu tümör hücre motilitesiyle ilişkili olup agresif ve infiltran formlarda izlenmektedir. Bazı çalışmalarda vakaların %50 kadarında CK7 ekspresyonu izlendiği fakat alt tipi belirlemede bu ekspresyonun yardımcı olmadığı bildirilmiştir (28). Yine bu konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise CK7 ekspresyonunun güneş maruziyeti ve anatomik lokalizasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10).

Bazal hücreli karsinomlar nodüler, yüzeysel, mikronodüler, infiltran, sklerozan/morfeiform, pigmente BHK, bazoskuamöz karsinom (BSK), daha nadir görülen adneksiyal veya sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tipler ve fibroepitelyal BHK gibi alt tiplere ayrılmışlardır (Tablo 4). DSÖ 2018 deri tümörleri sınıflamasında BHK alt tipleri nüks olasılığına göre düşük ve yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre nodüler, yüzeysel, pigmente, infundibulokistik tip (adneksiyal diferansiyasyon gösteren bir BHK varyantıdır) ve fibroepitelyal tip düşük nüks riskli; bazoskuamöz karsinom, sklerozan/morfeiform, infiltran tipler, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK ve mikronodüler BHK yüksek nüks riskli grup olarak kabul edilmiştir. Bazoskuamöz karsinom

(BSK) BHK ve kSHK özelliklerine aynı anda sahip, diğer BHK varyantlarından daha agresif bir alt tip olarak belirtilmiştir (Tablo 5). Bazal hücreli karsinomların büyük çoğunluğunu nodüler bazal hücreli karsinom oluşturmaktadır, bunu yüzeysel (multifokal tiple eş anlamlı da kullanılabilir) bazal hücreli karsinom takip eder. İki varyant birlikte toplam BHK'lerin yaklaşık %90'ını kapsar (3).

**Tablo 4. Bazal Hücreli Karsinomların DSÖ 2018 Sınıflaması**

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM</b>        |
| Nodüler                              |
| Yüzeysel                             |
| Mikronodüler                         |
| İnfiltran                            |
| Sklerozan/Morfeiform                 |
| Bazoskuamöz                          |
| Pigmente                             |
| Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren |
| Adneksiyal diferansiyasyon gösteren  |
| Fibroepitelyal                       |

**Tablo 5. Bazal Hücreli Karsinomların DSÖ 2018’de risk grubuna göre sınıflaması**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Düşük Risk Grubu</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nodüler</li><li>• Yüzeysel</li><li>• Pigmente</li><li>• İnfundibulokistik</li><li>• Fibroepitelyal tipler</li></ul>  |
| <b>Yüksek Risk Grubu</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bazoskuamöz karsinom</li><li>• Sklerozan/morfeiform</li><li>• İnfiltran</li><li>• Mikronodüler</li><li>• Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tipler</li></ul> |

Topluca ele almak gerekirse son yayınlanan DSÖ 2018 sınıflamasında bazal hücreli karsinomlar ve özellikleri şu şekildedir:

#### **2.4.1.1. Nodüler Bazal Hücreli Karsinom:**

%70 oranla en sık görülen formdur. Sıklıkla baş-boyun bölgesi yerleşimli sedefli, beyaz telenjiektatik nodül veya plak şeklinde olabilir. Ülserleşebilir ve bazal hücreli karsinomlarla eş anılan “Rodent ülser” tanımı buradan gelmektedir. Dermiste periferde palizatlanma gösteren, çevre stromadan ayrılmış görünümde (retraksiyon artefaktı) tümöral nodüllerle karakterizedir. Stromada amiloid birikimi eşlik edebilir. Keratotik, nodülökistik, kistik veya adenoid varyantları tanımlanmıştır. Farklı varyantları bilmek özellikle trikoblastik tümörlerle ayırıcı tanıda önemlidir. Nüks riskine göre nodüler BHK düşük risk grubunda yer almaktadır.

#### **2.4.1.2. Yüzeysel (Multifokal) Bazal Hücreli Karsinom:**

Diğer tiplerden farklı olarak daha çok gövde yerleşimlidir. Eritematöz plaklar şeklinde görülür. Papiller dermise sınırlı olmasından ötürü “yüzeysel” denmektedir. Çevrede miksoid bir stroma eşlik edebilir. Düşük risk grubunda yer almaktadır (Resim 1, 2).

#### **2.4.1.3. Mikronodüler Bazal Hücreli Karsinom:**

Sıklıkla baş-boyun yerleşimli, sınırları belirsiz, düz veya çevreden hafifçe kabaran bir lezyon olarak saptanır. Dermis veya subkutan yağ dokusunda yayılmış küçük tümör

adacıkları (< 0.15mm) şeklinde görülür. Tümör adacıklarını çevreleyen ince bir stroma ve nodülleri birbirinden ayıran sağlam dermis bulunur. Lezyon çapı büyüdükçe artan perinöral invazyon ihtimali mevcuttur. Nüks açısından yüksek risk grubunda tariflenmektedir.

#### **2.4.1.4. İnfiltran Bazal Hücreli Karsinom:**

Diğer tiplere göre daha genç hastalarda, üst gövde, baş-boyun yerleşimli, skar görünümünde bir lezyon olarak karşımıza çıkar. Fibrotik stroma içerisinde dağılmış, infiltratif patternde, 5-8 sıralı tümör adacıkları/yuvaları izlenir. Perinöral invazyon riski kuvvetlidir. Yüksek risk grubunda yer almaktadır ve düşük risk grubundaki varyantlara eşlik edebilir.

#### **2.4.1.5. Sklerozan/morfeiform Bazal Hücreli Karsinom:**

Nadiren ülserleşen, kötü, belirsiz sınırlı skar benzeri plak görünümündedir. 1-5 hücreden oluşan ince bazaloid hücre kordonları ve bunların çevrelerinde belirgin sklerotik kollajenöz stroma izlenir. İnfiltran bazal hücreli karsinomdan farkı bu stromadır. Yüksek risk grubunda yer almaktadır ve perinöral invazyon riski bulunmaktadır.

#### **2.4.1.6. Bazoskuamöz (Metatipik Bazal Hücreli) Karsinom:**

DSÖ sınıflamasında eş anlamlı olarak kullanılmakla beraber bu iki tümör bazı kaynaklara göre ayrı ayrı tipler olarak da ele alınmaktadır. İleri yaş, erkek hasta üstünlüklü izlenir. Yavaş büyüyen, nadiren ülserleşen papül veya nodüller şeklinde gelişir. Hem BHK hem de SHK morfolojisine sahip, hem de iki form arasında geçiş alanları içeren yüksek riskli bir BHK alt tipi olarak kabul edilmektedir. 3 farklı hücre komponenti içerir: bazaloid tümör hücreleri, eozinofilik-skuamoid tümör hücreleri ve bu iki grup arasında geçiş gösteren metatipik hücreler (Resim 3). Lenf nodları ve akciğerlere metastaz riski vardır. Son yıllarda bu tipin insidansında azalma gözlemlenmiştir. Bu durumun önceleri BHK tedavisinde kullanılan radyoterapinin artık pek kullanılmıyor olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü metatipik BHK'ye, tedavi amaçlı radyoterapi almış BHK hastalarının nükslerinde daha sık rastlanmıştır (3). Hem BHK hem de SHK tümörün ayrı ayrı odaklar şeklinde bir arada bulunduğu kollizyon tümör ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

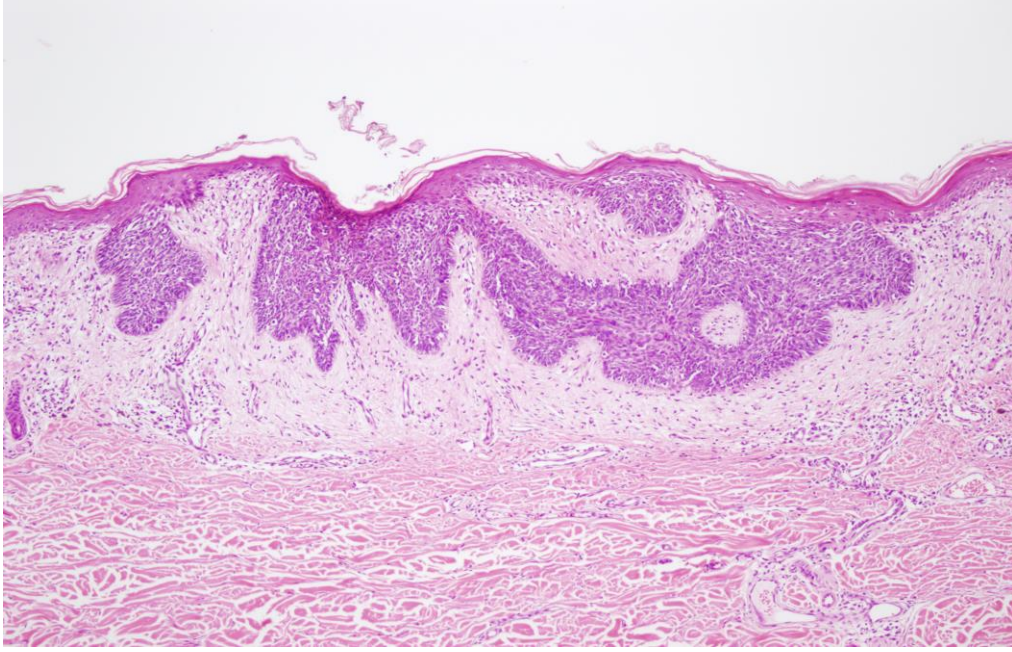
#### **2.4.1.7. Pigmente Bazal Hücreli Karsinom:**

Aslında herhangi bir BHK tipinin pigmentasyon görülen halidir. Diğerlerinden farklı olarak

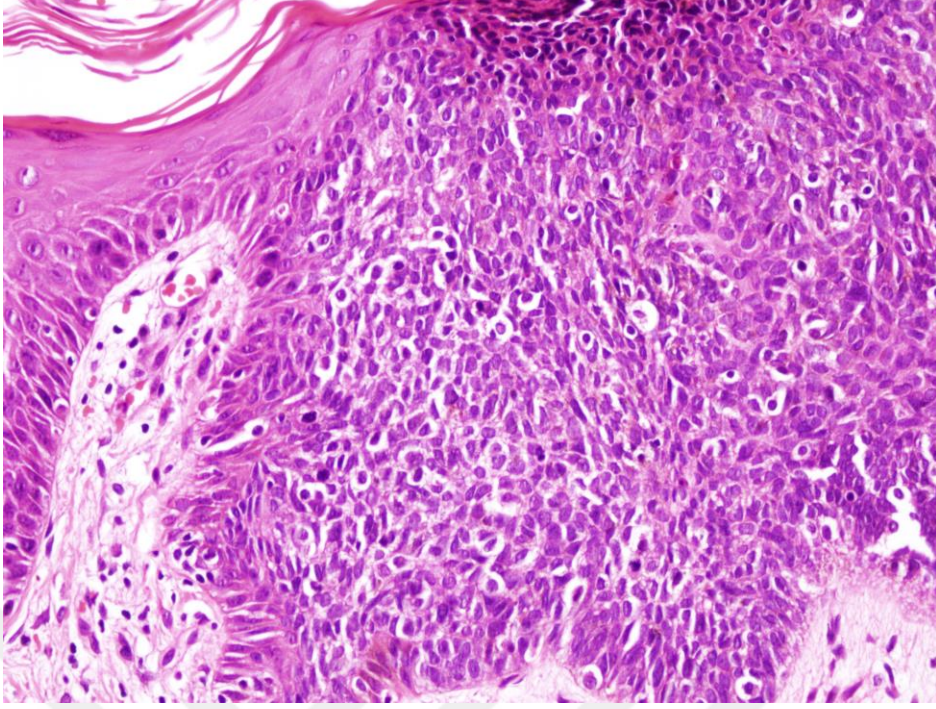
Asyalı, Hispanik ve Afrikalı'larda görölme eğilimindedir. Tüm pigmente lezyonlar, özellikle malign melanom, klasik BHK morfolojisinin rahat seçilemediği durumlarda ayırıcı tanıda önemlidir.

#### **2.4.1.8. Diğer Alt Tipler**

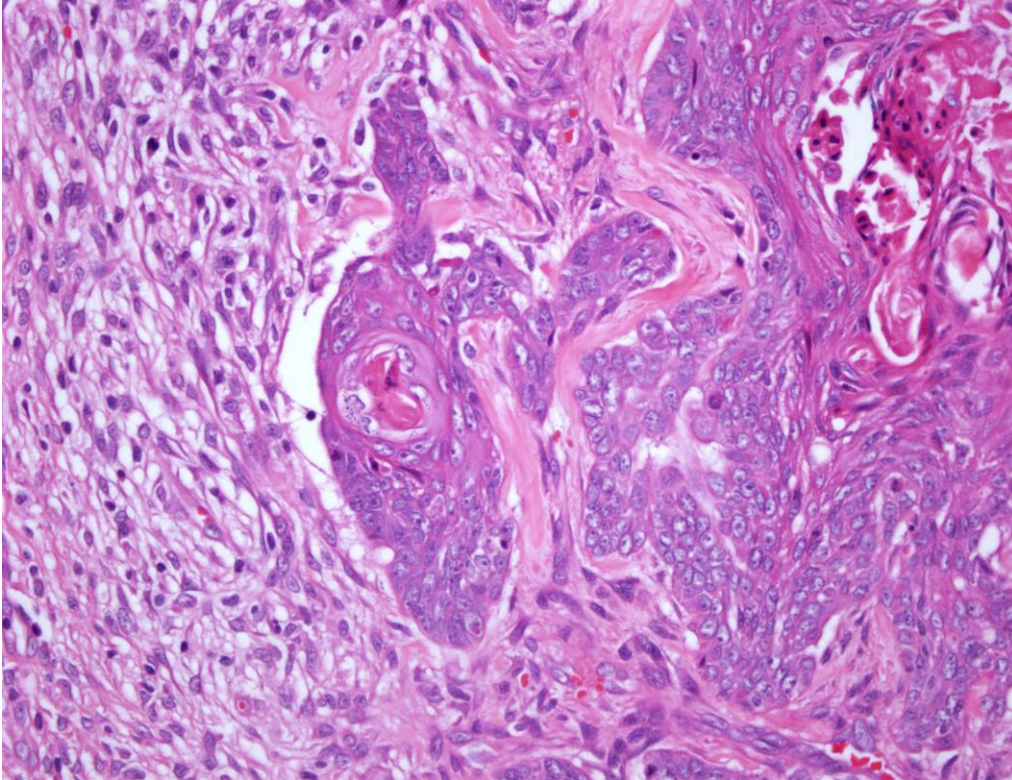
Bu tipler dışında fibroepitelyal bazal hücreli karsinomlar, adneksiyel diferansiyasyon gösteren BHK, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK gibi daha nadir alt tipler bulunmaktadır.



**Resim 1. Yüzeyel bazal hücreli karsinom (H-Ex100)**



**Resim 2. Yüzeysel bazal hücreli karsinomda tümör adacıkları çevresinde palizatlanan tümör hücreleri (H-E x400)**



**Resim 3. Bazoskuamöz karsinom (H-Ex400)**



## 2.4.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HİSTOLOJİ VE SON DSÖ SINIFLAMASI

kSHK'lere her zaman olmasa da çoğunlukla tam kat atipik keratinosit varlığı ile karakterize in situ lezyonlar eşlik etmektedir. Keratinosit diferansiyasyon derecesine göre iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve az diferansiye olmak üzere 3 gruba ayrılır. kSHK'lerde immünohistokimyasal inceleme sıklıkla gerekmez, fakat az diferansiye tiplerde kullanılabilir. Klasik olarak p63, p40, EMA, CK5/6, yüksek moleküler ağırlıklı bir keratin olan 34B12 antikorlarıyla pozitiflik, Bep4 ile negatiflik beklenir. Diferansiyasyon azaldıkça perinöral invazyon ve lenfatik yayılım riski artar. Lenfatik yayılım ilk olarak lenf nodlarında beklenir. Akciğer, kemikler, santral sinir sistemi ve karaciğerde de metastaz görülebilir. Yeni sınıflamada, bir öncekinden farklı olarak, keratoakantomlar artık ayrı bir neoplazi değil, kSHK alt tipi olarak yer almaktadır. İnvaziv kSHK'lerin son DSÖ sınıflamasına göre ayrımı Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. DSÖ 2018 kSHK Sınıflaması**

|                               |
|-------------------------------|
| Skvamöz hücreli karsinom, NOS |
| Keratoakantom                 |
| Akantolitik                   |
| İğsi hücreli                  |
| Verrüköz                      |
| Adenoskvamöz                  |
| Berrak hücreli                |
| Nadir görülen varyantlar      |

### 2.4.2.1. Keratoakantom

Tipik olarak hızlı büyüyen, simetrik krater görünümündedir. Daha çok 6. ve 7. dekatlarda, en sık yüz, sonrasında el sırtı, erkeklerde ön kol, kadınlarda bacak yerleşimli

görülür. Tümördeki trikilemmal keratinizasyon dikkat çekicidir. Bir önceki sınıflamada benign kutanöz tümör olarak yer almaktayken son sınıflamada iyi diferansiye bir kSHK varyantı olarak tanımlanmaktadır.

#### **2.4.2.2. Akantolitik Skuamöz Hücreli Karsinom**

Genelde baş-boyun bölgesi yerleşimlidir. Adenoid ya da psödoglandüler SHK olarak da adlandırılır. Hücreler arası bağlantıların kopuk olduğu nadir görülen agresif bir SHK varyantıdır. Tümör hücrelerinde akantolize bağlı yuvarlak görünüm izlenir. Yine akantolize bağlı oluşan boşluklar yanıltıcı olarak psödoglandüler görünüme neden olabilir. Bu alanlar primer veya metastatik adenokarsinom komponenti ile karıştırılmamalıdır.

#### **2.4.2.3. İğsi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom**

Sıklıkla baş-boyun, yüz, üst ekstremitte ve gövde yerleşimlidir. Mukokutanöz yüzeylede ve ürogenital sistemde de rastlanır. Sıklıkla kabarık ekzofitik bir plak şeklinde görülür. Skuamöz hücreli morfolojinin yer yer kaybolduğu, bunun yerini demetler oluşturan, pleomorfik iğsi tümör hücrelerinin aldığı nadir görülen agresif bir formdur. Keratinizasyon da görülmediğinden diğer iğsi hücreli lezyonlarla ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Çoğu vakada immünohistokimyasal konfirmasyon gerekmektedir.

#### **2.4.2.4. Verrüköz Skuamöz Hücreli Karsinom**

Nadir görülen iyi differansiye bir varyanttır. Çoğunlukla ileri yaş hastalarda görülür. Kronik inflamasyon, irritasyon gibi etmenler yanı sıra, net veri olmasa da, HPV enfeksiyonunun da etyolojide yer aldığından bahsedilmektedir. Genelde yavaş büyüyen ekzofitik bir plak görünümündedir. Histopatolojik olarak belirgin hiperkeratoz gösteren endofitik ve dil benzeri uzantılara sahip ekzofitik büyüme paterninde iyi diferansiye skuamöz hücrelerden oluşan lezyonlardır.

#### **2.4.2.5. Adenoskuamöz Karsinom**

Skuamöz ve glandüler diferansiyasyonun bir arada görüldüğü nadir ve agresif bir varyanttır. İmmüno-supresyonla sıklığında artış gözlemlenmiştir. İleri yaş erkek hastalarda ağırlıklı olarak baş boyun bölgesini tutan keratotik plak şeklinde izlenir. Tümör, epidermisle ilişkili skuamöz hücre toplulukları; CEA ve CK7 ile de saptanabilen duktal-glandüler diferansiyasyon alanları içerir. Tümöral hücreler nükleer atipisi belirgin, yüksek mitotik

indeksli, infiltran karakterde hücrelerdir. Ayırıcı tanıda yer alan mukoepidermoid karsinom, daha düşük dereceli bir kutanöz tümördür.

#### **2.4.2.6. Berrak Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom**

Belirgin ve berrak sitoplazmalı tümör hücrelerinden oluşan nadir bir formdur. Tümör hücreleri sitoplazmalarında PAS pozitif uniloküle vakuoller içerir. Zaman zaman vakuoller çekirdeği kenara itip taşlı yüzük hücre görüntüsüne neden olabilir. Multiloküle vakuollerin izlendiği sebace karsinomdan ayrımı önemlidir. Aynı zamanda hücre morfolojinin benzeştiği trikilemmal karsinom, şeffaf hücreli BHK, diğer deri eki tümörleri ve başta böbrek hücreli karsinom olmak üzere metastatik tümörler de ayırıcı tanıda yer almaktadır.

#### **2.4.2.7. Diğer nadir varyantlar:**

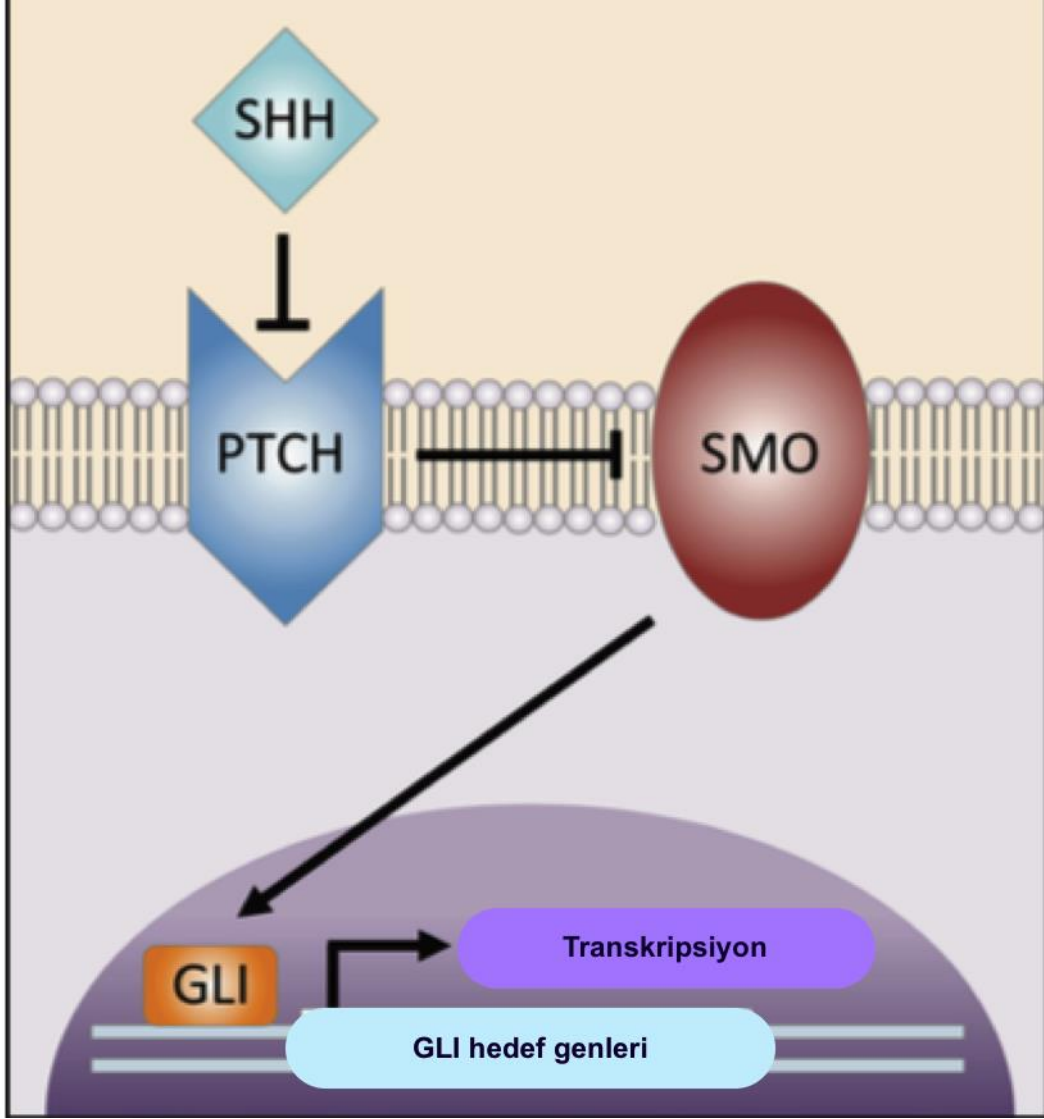
Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren SHK, lenfoepitelyoma benzeri SHK, psödoasküler SHK, osteoklast benzeri dev hücreler içeren SHK'de DSÖ sınıflamasında yer alan diğer nadir formlardır.

## **2.5. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR**

### **2.5.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR**

Bazı çalışmalarda BHK'lerde diğer tümörlere oranla çok daha yüksek tümör mutasyon yükü bildirilmektedir (49). Tümör mutasyon yükü ileri dönem tümörlerde daha fazla artış göstermektedir (50). Nevroid Bazal Hücreli Karsinom (Gorlin Sendromu) gibi genetik geçişli BKH'lerde, SHH yolağında 9q22.3 lokusunda yerleşmiş PTCH1 gen mutasyonlarının gösterilmesinin ardından sporadik BHK'lerin büyük bir kısmında, güneş ışını maruziyetine bağlı olarak gelişen PTCH1 aberran ekspresyonları saptanmıştır (42). Daha az oranda PTCH2 mutasyonu da izlenmektedir. SHH yolağında sıklıkla etkilenen gen PTCH'dir fakat bu yolakta SMO aktivasyonuna neden olan başka mutasyonlar da saptanabilmektedir. Güneş hasarı sonucu oluşan mutasyonlarda sitozin nükleotidinin yerini timidin nükleotidinin aldığı gösterilmiştir. Bu "UV imzası" karsinogenez için başlatıcıdır. UV imzası mutasyonun ardından PTCH geni inaktive olmaktadır. UV dışında bu PTCH gen mutasyonuna neden olan başka faktörler de vardır (49).

PTCH normal şartlarda ligandına bağılı haldeyken inhibe olup transkripsiyonun devam etmesini sağlar. İnhibe edici mutasyonlara uğradığında ise Gli aktivasyonu yapan SMO aktivasyonuna neden olur. Gli kontrolsüz şekilde aktive olup karsinogeneze yol açar (Şekil 1). PTCH mutasyonları bazal hücreli karsinomlara özgü olmamakla birlikte başta medülloblastomlar olmak üzere farklı kanserlerde de gösterilmiştir (42). Gorlin sendromlu olgularda PTCH1 mutasyonu nedeniyle medülloblastom da görülebilmektedir (42,51). SHH yolağı dışında BHK'lerde ikinci sıklıkta TP53 mutasyonları ve daha az oranda RAS yolağı mutasyonları saptanmıştır (1). Bu mutasyonlar da SHH yolağını aktive ederek BHK gelişimine neden olmaktadır. Fosforilasyon yönünde ilerleyen ve hücre büyümesinde etkili Hippo yolağındaki YAP1, MST1/2, LAT1/2 kinaz mutasyonları BHK dahil bazı kanser türlerinde tariflenmiştir (30,49). Fare çalışmalarında bu yolağın epidermal farklılaşmada etkili olduğu gösterilmiştir. MYCN gen mutasyonları da SHH yolağında karsinogenez yönünde etkilidir ve BHK'lerin bir kısmında bu mutasyon gösterilmiştir. Bir çok kanserde olduğu gibi telomeraz aktivitesini kontrol eden TERT genindeki mutasyonlara BHK'lerde de rastlanmaktadır (30).



**Şekil 1. PTCH-SMO yoluğı (1)**

SHH ligandı PTCH transmembran proteinine bağlanır ve inhibisyonuna neden olur ve PTCH'nin SMO üzerindeki inhibitor etkisi ortadan kalkar. Aktive SMO, GLI transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. GLI proteinleri sitoplazmadan nükleusa doğru göç eder ve gen transkripsiyonu başlatılır.

### **2.5.2. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GENETİK MEKANİZMALAR**

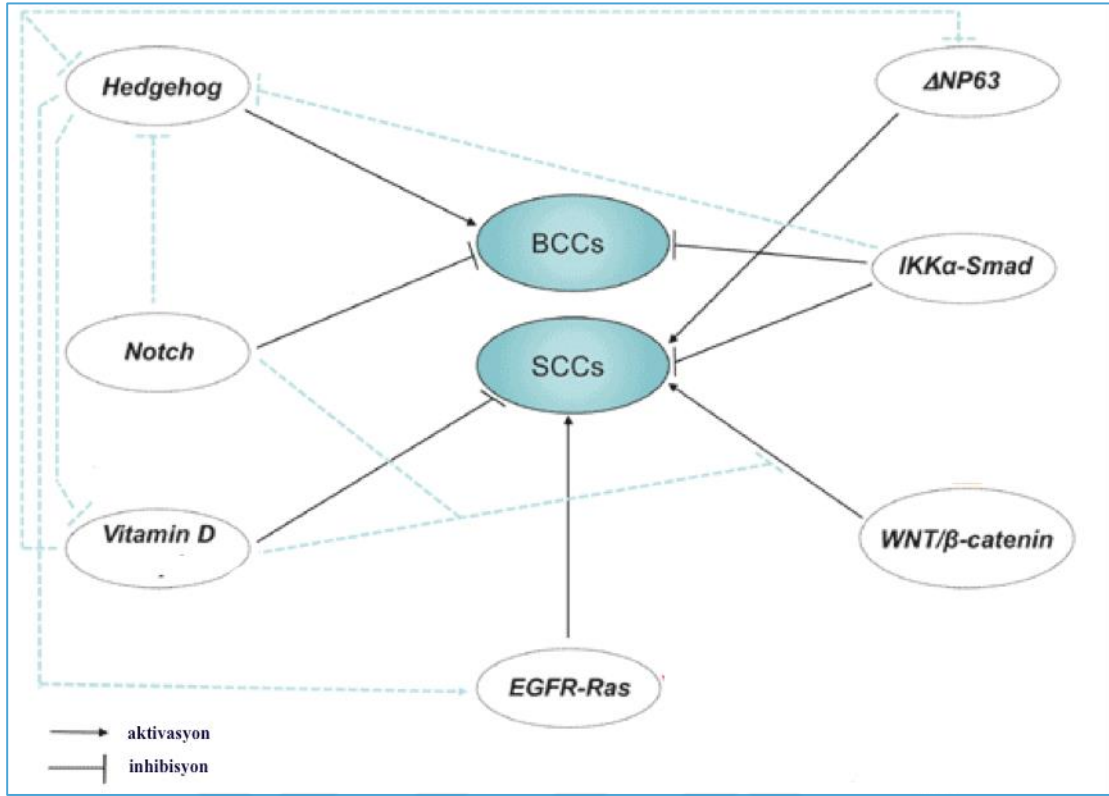
Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar çok büyük oranda güneş ışınları kaynaklı UV hasarı sonucunda gelişmektedir. Genel olarak deride görülen SHK'lerde nonkutanöz yerleşimli olanlara göre daha fazla mutasyon yükü tespit edilmiştir (52). Bu durum güneş hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Bu geniş mutasyon yükü arasında hangi mutasyonların

“sürücü” hangi mutasyonların “yolcu” mutasyonlar olduğu konusu net değildir. Temel olarak UVB maruziyeti sonrasında sitozin (S) nükleotidi yerini timin (T) almaktadır. Buna UV imzası denmektedir ve kSHK’lerde diğer bölgelerden farklı olarak hemen her zaman görülür. Fakat bazı çalışmalarda UV maruziyeti sonucunda TP53, CDKN2A, NOTCH1, FAT1 gibi başka bazı tümörlerden de bildiğimiz gen mutasyonlarının sürücü olabileceği bildirilmektedir (53). Bazal hücreli karsinomlarda sürücü mutasyon olan PTCH1 mutasyonlarına kSHK’lerde de rastlansa da, PTCH1 mutasyonları kSHK için sürücü mutasyon olarak gösterilememiştir (52).

NOTCH1 geni SHK’lerde tümör baskılayıcı gen olarak rol almaktadır. Temelinde keratinosit olgunlaşmasını düzenleyici etki göstermektedir. NOTCH2 gen mutasyonunun bu kanserlerdeki önemi net değilse de, NOTCH1 ve NOTCH2 genleri beraber inaktive olduğunda derideki farklılaşma değişikliği daha belirgin saptanmıştır (52).

Benzer şekilde sürücü olarak kabul edilen FAT1 geni de keratinosit farklılaşmasında etkindir. İnaktivasyonu halinde keratinosit olgunlaşması normalden sapmakta, karsinogenez başlamaktadır (52).

Golomb ve arkadaşları da fare deneylerinde yaşlanmayla birlikte Ras aktivasyonunun displazi ve hatta in situ SHK gelişiminde rol alabileceğini belirtmektedir. Fakat çalışmalarında invaziv kSHK için geçerli bir bilgi yoktur. Farklı genetik yolların SHK ve BHK ile ilişkisi Şekil 2’de verilmiştir (54).



Şekil 2. Farklı genetik yolların SHK ve BHK ile ilişkisi (55)

## 2.6. NON-MELANOSİTİK DERİ TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

BHK nadiren metastaz yapan, genelde indolent gidişli lokal agresif bir tümördür. BHK tedavisinde ilk hedef lezyonu tamamen ortadan kaldırmak ve bunu yaparken de tümör bölgesinde fonksiyonu olabildiğince korumaktır. Cerrahi tedavi ilk seçenektir. Çok büyük bir kısmının baş ve boyun bölgesi yerleşimli olduğunu düşünürsek kozmetik kaygılar da tedavide belirleyici olabilmektedir. Düşük risk grubu tümörlerde cerrahi tedavi dışında, yüksek risk grubunda önerilmeyen, elektrodiseksiyon, küretaj, topikal flouourasil veya imiquimod tedavileri de kullanılabilir (55). Radyoterapi de cerrahinin kontraendike olduğu durumlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Cerrahi olarak tümör rezeksiyonu anında cerrahi sınırların mikroskopta taranarak kademeli cerrahinin uygulanması prensibine dayanan Mohs tekniği daha kesin sonuç vermekte ve daha yüksek risk grubu tümörlerde, geniş negatif sınırlı cerrahinin uygulanamayacağı bölgelerde özellikle tercih edilmektedir (1). Bu geleneksel standart tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı lokal ileri evre veya metastatik tümürlü hastalarda SHH yolağı inhibitörleri ilk medikal tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır (42,56).

Son dönemde literatürde tüm bu tedavilere yanıtızsız, cerrahi seçeneği kısıtlı veya tedaviye direnç geliştirmiş hastalarda, rekürren veya metastatik bazal hücreli karsinomlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinden de fayda gören olgular bildirilmektedir. Cohen ve ark. SHH yolağı inhibitörüne direnç gösteren metastatik BHK tanılı bir olguda immün kontrol noktası inhibitörü kullanımıyla, metastatik tümörde, dramatik yanıt tariflemişlerdir (57). Ikeda ve ark. muhtemel solaryum maruziyeti sonrası gelişmiş, yüksek mutasyon yüküne sahip metastatik BHK'li bir olguda PD-1 inhibisyonuna tama yakın cevap almışlardır (17). Cannon ve ark PD-L1 pozitifliği saptadıkları metastatik BHK olgusunda antiPD-1 kullanımı ile akciğerdeki metastatik nodüllerde küçülme bildirmektedirler (41). Fischer ve ark. da immünhistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyonu saptanmamış olsa da metastatik bir BHK olgusunda PD-1 inhibitörü kullanımıyla komplet remisyona yakın sonuç bildirmişlerdir (58).

SHK'de de benzer şekilde ilk seçenek cerrahi tedavidir. EGFR inhibitörleri esas olarak baş ve boyun bölgesinde mukozal SHK için kullanılmaktadır fakat kSHK'de de endikasyon dışı kullanım mevcuttur. Solid organ nakli öykülü hastalarda m-TOR inhibitörleri, xeroderma pigmentozum tanılı hastalarda oral retinoidler profilaktik olarak kullanılabilir (59). Diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen, rezeke edilemeyen, ileri evre, nüks veya metastatik tümörlerde PD-1/PD-L1 yolağı inhibitörlerinin kullanımı vaka serileri ya da olgu bildirimleri şeklindedir (60–63).

## **2.7. KANSER VE İMMÜNOLOJİ**

### **2.7.1. TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ**

Kanser, çocuk ve erişkin yaş grubunda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kanser hücreleri kontrolsüz büyüme, apoptozdan kaçma, konağı istila etme ve metastaz yapabilme potansiyeline sahiptir. Kansere bağlı ölüm, normal dokuda kontrolsüz tümör büyümesine bağlı organ hasarı ve fonksiyon bozukluğu nedeniyle olmaktadır. Tümör immünolojisi daha net anlaşıldıkça, konak immün sisteminden kurtulabilme yeteneğinin tümör hücrelerinin yaşaması için ana faktörlerden olduğu da anlaşılmıştır. 1950'lerde Macfarlane Burnet tarafından temel yollardan saparak kanser hücresine dönüşen hücrelerden vücudun arınması anlamına gelen "immün gözetim" kavramı tanımlanmıştır. İmmün gözetim; başlıca üç durumu kapsar: yüksek immünojenik tümör hücrelerinin üretilip vücut savunma sistemi tarafından bertaraf edildiği eliminasyon fazı, bu mücadele sonrasında doğal seleksiyon ile daha dayanıklı ve immün sistemden kaçabilen daha az immünojenik tümör hücrelerinin



ortaya çıktığı denge fazı (equilibrium) ve son olarak devam eden mutasyonlarla bağışıklık sisteminden kaçabilen, immünojenik etkinliği olmayan veya çok az olan tümör hücrelerinin baskın duruma geçtiği kaçış (escape) fazı (64). Görülen o ki bir çok kanser türünde immün sistem yetersiz kalmaktadır. Fakat immün sistemin kolayca uyarılabileceği de anlaşılmıştır (65).

Tümör hücrelerine karşı vücudun ana savunma mekanizması sitotoksik T lenfositleri (CTL)dir. CTL'ler, MHC sınıf I molekülleri ile sunulan tümör antijenlerini tanırlar ve tümör hücrelerini öldürürler. Solid tümörlerde "Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL)"in tümör hücrelerini öldürme potansiyeli yüksek sitotoksik T hücrelerini bol miktarda içerdikleri gösterilmiştir. Konakta antijen sunan hücreler (ASH) tarafından parçalanan tümör hücreleri veya tümör antijenlerinin MHC-I molekülü ile T hücrelerine sunulmasına çapraz sunum adı verilir. Bu yolla da o antijene yönelik spesifik T hücre yanıtı sağlanır.

ASH'ler fagosite ettikleri tümör antijenlerini lenf düğümlerine taşır, burada naif T hücrelerine sunar ve antijen spesifik T hücre yanıtını uyarır. Naif T hücreleri efektör sitotoksik T hücrelerine dönüştükten sonra artık ko-stimülatöre ihtiyaç duymadan tümör hücrelerini yok edebilme yeteneğine sahip hale gelirler. CD8<sup>+</sup> T hücrelerine ek olarak CD4<sup>+</sup> T hücreleri de immün cevabı şiddetlendiren TNF ve IFN- $\gamma$  üreterek tümöre karşı yanıtta rol oynar.

Tümöre karşı üretilen antikorlar da kompleman yollarını veya doğal öldürücü (NK) hücreleri veya makrofajlardaki antikor bağımlı hücrel sitotoksisiteyi uyararak tümöre karşı yanıtta etki gösterir. Fakat tümöre karşı immün yanıtta antikor yanıtının ne oranda rolü olduğu tam bilinmemektedir.

NK hücreleri de tümöre karşı immün yanıtta rol alır. Tümör hücreleri özellikle MHC-I ekspresyonunu azalttığı veya yok ettiği zaman NK hücreleri devreye girer ve tümör hücresi öldürülür. Ayrıca bazı tümör hücrelerinde NK hücrelerinde aktivasyona neden olan NKG2D reseptörünün ligandları bulunur. Yani bu tümör hücrelerinde MHC-I ekspresyonu olsa bile yine de NK hücreleri aktive olup tümöre karşı yanıt gösterebilir.

Ayrıca makrofajlar da tümör hücrelerini fagositoz yoluyla yok edebilmektedir. Fakat tam tersi şekilde makrofajların tümör büyümesini uyardığı da bilinmektedir. Hangi yönde cevap verileceği makrofajların aktivasyon durumuna bağlıdır. Makrofajlarda tümör karşıtı

yanıt için klasik M1 yolu aktivasyonu gereklidir (65).

### **2.7.2. TÜMÖR HÜCRESİNİN İMMÜN SİSTEMDEN KAÇMA YOLLARI**

Tümör hücrelerinin konak savunmasından kaçmasını sağlayan farklı yöntemler saptanmıştır. Bunların bazıları deneysel olarak kanıtlanmış, bazılarına karşı hali hazırda klinik olarak kullanılabilen tedaviler geliştirilmiştir. Kabaca bu yöntemler tümöre karşı konak immün yanıtın bastırılması ya da tümör hücresinde immün yanıtı neden olacak antijen ekspresyonunun azaltılması şeklinde iki gruba ayrılabilir:

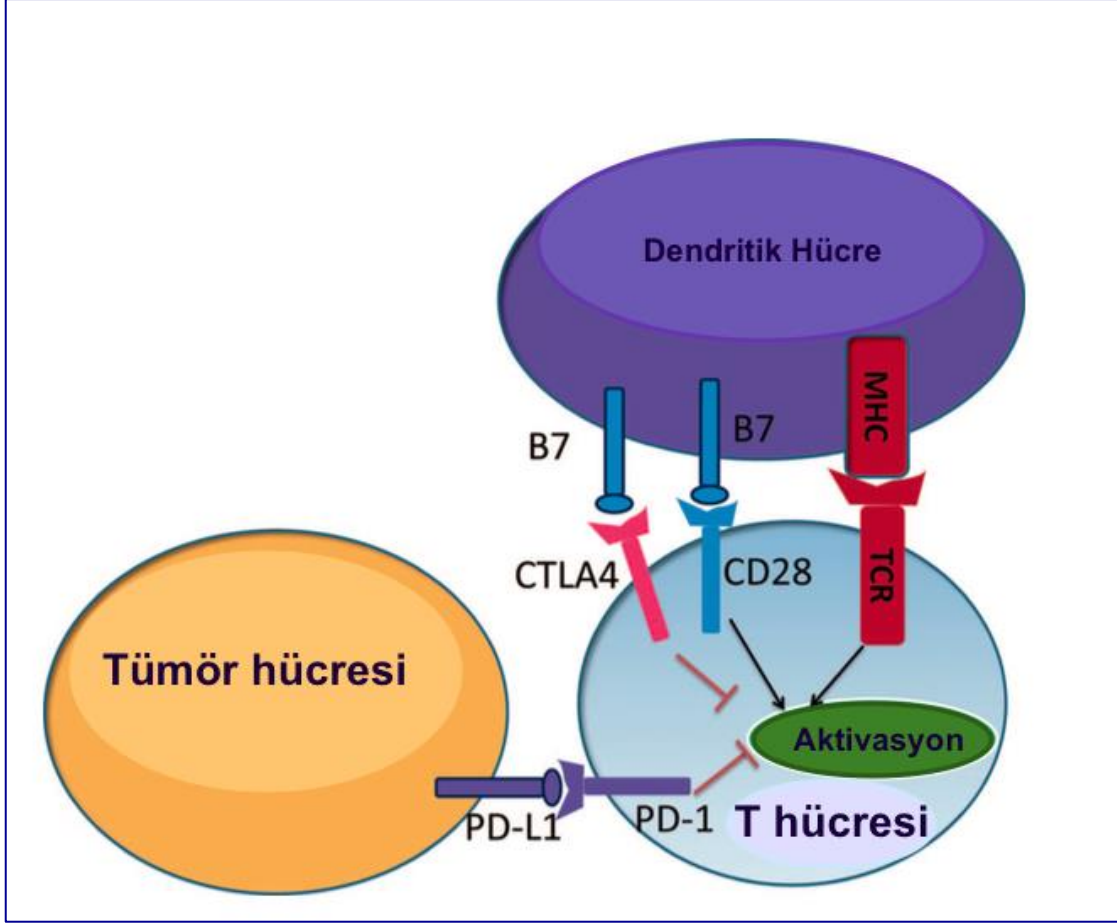
- İmmünespresif protein veya yüzey antijenleri ile T hücre aktivasyonunun inhibisyonu
- Tümör hücrelerinde antijen kaybı, MHC-I veya antijeni işlemek için gerekli genlerin mutasyonu ile tümör hücrelerinin T hücreleri tarafından tanınmasının önüne geçilmesi

Burada immün yanıtın bastırılmasında rol oynayan inhibitör yüzey proteinlerinin ekspresyonu, immün kontrol noktaları ve bunların inhibisyonundan bahsedilecektir.

### **2.7.3. İMMÜN KONTROL NOKTALARI**

T lenfosit aktivasyonunda, T hücre reseptörleri (TCR) ASH'lerdeki MHC molekülleri ve peptid antijen kompleksini tanır, yani antijen antijen reseptörüne bağlanır, buna birinci sinyal denir. Birinci sinyal tek başına T hücre aktivasyonu için yeterli değildir, ikinci sinyale ihtiyaç vardır. T hücre yüzeyindeki CD28'e bağlanan eş uyarımlarla ikinci sinyal başlatılır (66). ASH'lerde eksprese olan B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) T hücre eş uyarımlarıdır. ASH'ler hem bu 2. sinyali uyaracak hem de baskılayarak kontrol edecek düzenleyici moleküller eksprese ederler. Bu 2. sinyalin kontrolü ile T hücre aktivasyon veya inhibisyonu immün sistem kontrol noktalarıdır. İmmün sistem kontrol noktaları sağlıklı bireyde otoimmüniteyi önlemek ve iltihap yanıtını dokulara hasar vermeden sınırlandırmak, immün sistemin dengesini sağlamak için önemlidir. Kansersiz bireylerde ise bu inhibisyon T hücre aktivasyonunu sınırlar. İnhibisyonun inhibisyonu ile T hücreleri aktive edilmekte ve tümöre karşı immün yanıt artırılmaktadır. Örneğin bir tümör nekroz faktörü reseptör süperailisi (TNFRSF) üyesi olan CD40, T hücrelerindeki CD40 ligandı ile bağlanarak eş uyarımlı sinyali artırır, T hücre yanıtını güçlendirir (65). Bunun tersi olarak Ig süperailisinden (IgSF) CTLA-4, CD28 analogudur ve B7 molekülüne CD28'den daha yüksek afinite ile bağlanır, böylece immün yanıtın erken evresinde ko-stimülasyonu yarışmalı olarak inhibe eder (67). PD/ PD-L1

de yolağı da T hücre yanıtını için başka bir immün kontrol noktasıdır ve T hücre aktivitesi üzerinde CTLA4 yolağından daha etkili görünmektedir (Şekil 3).



**Şekil 3. İmmün Kontrol Noktaları (68)**

Dendritik hücreler MHC-I ile T hüresine antijen sunar. Birinci sinyal başlar. B7 molekülü ile T hücre yüzeyindeki CD28 eşleşir ve T hücre aktivasyonu için gerekli 2. Sinyal başlatılır. CTLA B7'ye CD28'den daha yüksek affinite ile bağlanarak 2. Sinyalde yarışmalı inhibisyona neden olur. T hücre aktivasyonu baskılanır. T hücre yüzeyindeki PD1 Tümör hücre hüzeyindeki PD-L1 ile inhibitör sinyallere neden olur ve T hücre aktivitesi sınırlandırılır.

## 2.7.4. PD/PD-L1

### 2.7.4.1. PD/PD-L1 Yolağının genel özellikleri

PD-1 2. kromozomda yer alan PDCD1 geni tarafından kodlanır. İmmünglobülin süperaillesinin (IgSF) bir üyesidir (69,70). CD28 ve CTLA4 ile %21-33 oranında sekans benzerliği gösterir. Bir transmembran protein olup 3 kısımdan oluşur: hücre dışında IgV alanı, hidrofobik transmembran alanı ve hücre içi alan. Sitoplazmik kısımda fosforilasyon alanları olan İTİM (immünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi) ve ITSM (immünoresptör tirozin bazlı anahtarı motifi) tirozin bölgeleri bulunur. ITSM, PD-1'in ana inhibitör etkisinden sorumludur (70).

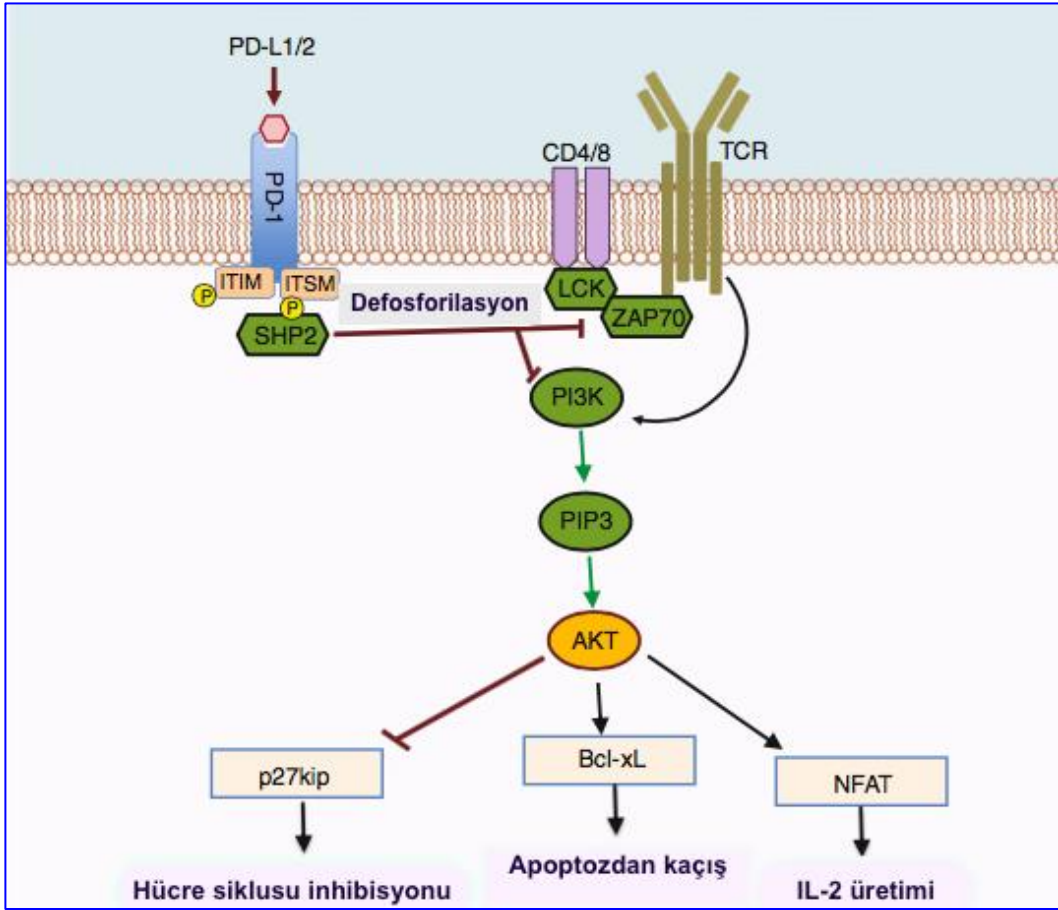
PD-1 aktif T hücreleri, B hücreleri, monositler, NK hücreleri, dendritik hücreler ve tümörü infiltre eden lenfositler (TİL) üzerinde eksprese edilir. Regülatör T (T reg) hücrelerinin proliferasyonunu sağlayarak immün cevabın sınırlandırılmasında rol oynar (71). PD-1'in diğer CD28 ailesi üyelerinden daha geniş alanda ekspresyonu, diğer CD28 ailesi üyelerinden daha geniş alanda immün cevabı kontrol ettiğini düşündürmektedir. PD-1'in 2 reseptörü vardır: B7 ailesinden olan yüzey proteinleri PD-L1 (B7-H1/ CD274) ve PD-L2 (B7-DC/CD273). PD-1-PD-L1 eşleşmesi T hücre aktivitesini sınırlar. Bu normal immün yanıtın sınırlandırılmasında, otoimmünitenin önlenmesinde önemlidir. Fakat görülmektedir ki tümör hücreleri de PD-L1 eksprese ederek T hücre yanıtını, dolayısıyla tümöre karşı immün yanıtı sınırlandırabilmektedir (72).

PD-L1 bir çok hematopoetik hücre ve endotel hücrelerinde, pankreatik adacık hücreleri gibi parenkimal hücrelerde düşük düzeylerde doğal olarak eksprese edilirken plasenta, karaciğer, akciğer ve tonsillerde doku makrojaflarında daha yoğun olarak eksprese edilir. PD-L2 makrofajlar ve dendritik hücreler gibi ASH'ler üzerinde görülür (68). PD-L2 daha sınırlı dokuda eksprese edilir ve ekspresyonu çok küçük bir grup tümör hücresinde gösterilebilmiştir. PD-L2 ile ilgili mekanizmalar çok açık değildir. PD-1, PD-L2 ve PD-L1'e aynı afinitede bağlanır. PD-L1'in aşırı iltihaplanmada periferik dokuları koruyan daha genel bir rolü olduğu düşünülmektedir (70). Bu fizyolojik ekspresyon dışında PD-L1 ekspresyonu özellikle KHDAK, melanom, böbrek hücreli karsinom, özefagus ve pankreas kanseri, hepatoselüler karsinom, mesane kanseri gibi malignitelere de karşımıza çıkmakta ve sağ kalımla ters oran göstermektedir. Ancak tüm tümörlerde ya da tüm tümör hücrelerinde izlenmemektedir (71,73). Tümörde PD-L1 ekspresyonu en baştan beri mevcut olabilir. Buna

doğal immün direnç denir. Tümör progresyonu esnasında artmış mutasyon yükü veya farklı mekanizmalar sonucunda da PD-L1 ekspresyonu gelişebilir (74).

PD-L1 ekspresyonu interferon (IFN), lipopolisakkaritler, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-4 (IL-4) ve IL-10 gibi iltihap mediatörleri ve sitokinlerce indüklenebilir. PD-L1 sadece PD-1 için ligand olmayıp aktive T hücrelerindeki CD80'e de bağlanarak T hücre aktivasyonu ve sitokin üretimini baskılayıcı etki göstermektedir (74).

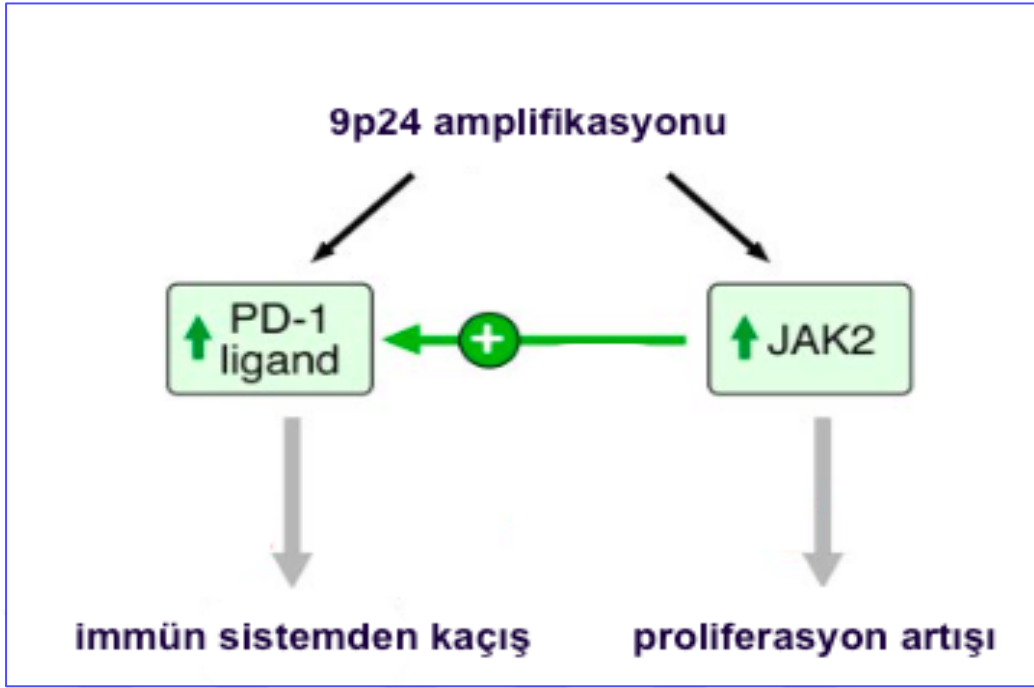
T hücre yüzeyindeki PD-1'in PD-L1 eşleşmesi fizyolojik olarak immün yanıt esnasında konak dokuda hasarı ve otoimmüniteyi engeller. PD-1 ve TCR (T hücre reseptörü) kompleksleri TCR sinyal yolağında SHP2 molekülleri üzerinden Zap-70 defosforilasyonu yapar ve T hücre aktivasyonunu baskılar. PD-1'in antijen sunan hücrelerle eşleşmesi sonucunda da sitokin salınımı inhibe olur ve inflamasyon baskılanır. İnhibe edilen sitokinlerden IL-2 ve Bcl-xL'nin T hücrelerini apoptozdan koruduğu göz önünde bulundurulursa, PD-1 yolağı aktivasyonunun T hücrelerini apoptoza sürükleyerek immün yanıtı baskılaması ve bu yolak inaktivasyonunda otoimmün hastalıklara rastlanması da şaşırtıcı değildir (75) (şekil 4).



Şekil 4. PD-1/PD-L1 Yolağı (75).

PD-1- molekülü SHP üzerinden TCR yolağını defosforile eder, PI3K/Akt yolağı inhibe edilir. T hücresinde anti apoptotik genlerde baskılanma, hücre döngüsünde duraklama, IL-2 üretiminin azalması gibi nedenlerle T hücreleri inhibe edilir.

PD-L1 ekspresyonunun düzenlenmesinde bir çok T hücre ilişkili yolak etkinlik göstermektedir. PD-L1'in yer aldığı 9p24.1 lokusunun gen amplifikasyonunda PD-L1 amplifikasyonu izlenirken, aynı bölgedeki JAK2 de amplifiye olabilmektedir. JAK2'nin kendisi de STAT üzerinden PD-L1 ekspresyonunu uyarabilir (76) (Şekil 5).



Şekil 5. PD-L1, JAK 2 ve 9q24 lokusu ilişkisi (76).

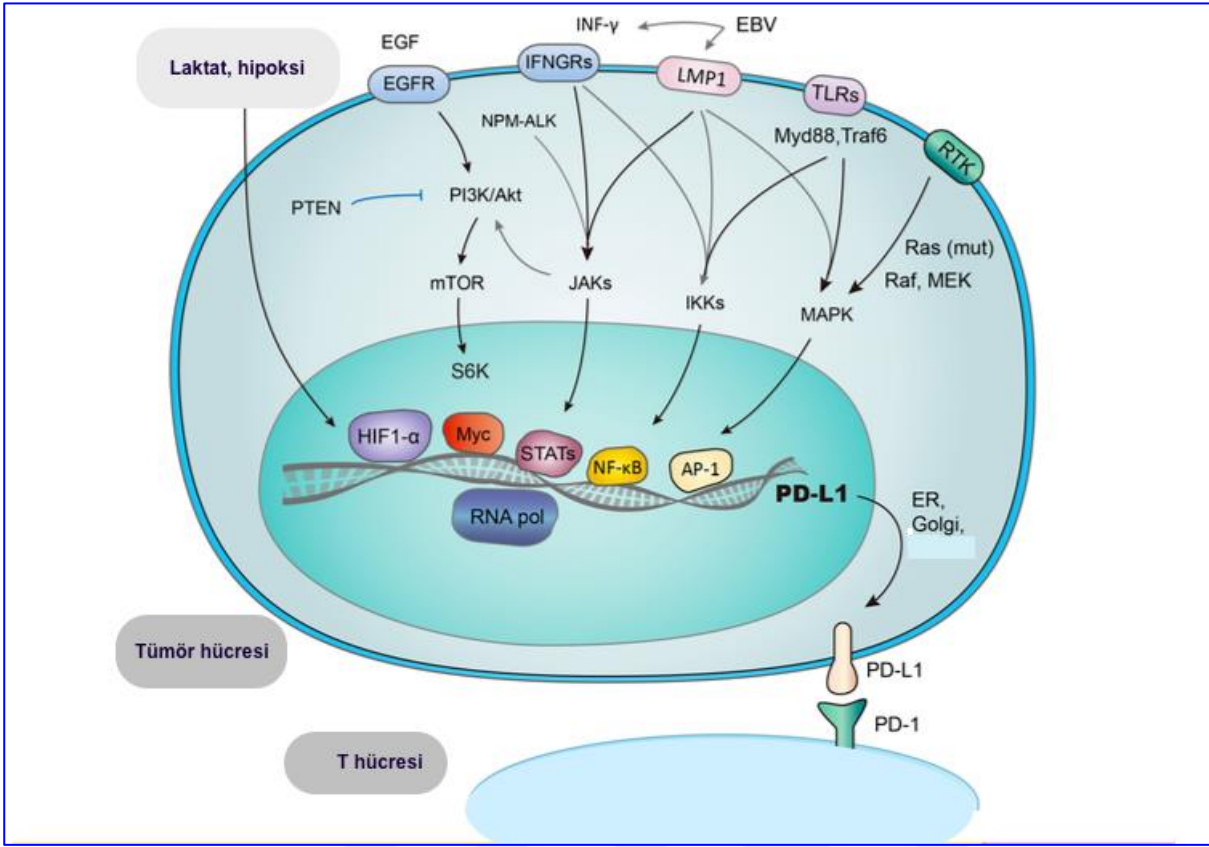
#### 2.7.4.2. PD-L1 Ekspresyonunun Diğer Genetik Mekanizmalarla İlişkisi ve Kontrolü

PD-L1 ekspresyonu genetik, epigenetik, transkripsiyonel, translasyonel veya posttranslasyonel seviyelerde düzenlenir. miRNA'lar üzerinden gerçekleşen STAT3 supresyonu ve buna bağlı PD-L1 ekspresyonunun supresyonu epigenetik düzenlenmeye örnek olabilir. Aslında STAT3, PD-L1 geninin promoter bölgesine bağlanarak PD-L1 ekspresyonunu sağlamaktadır. ALK mutasyonlarında görülen PD-L1 ekspresyon artışının STAT3 inhibisyonu ile durdurulabileceği düşünülmektedir. EBV'nin LMP-1 proteini de hem STAT3 fosforilasyonunu hem de PD-L1 ekspresyonunu arttırabilmektedir. JAK3 inhibitörleri fosforile STAT3 inhibisyonu üzerinden bu yolağı tersine çevirebilmektedir. NF- κB yolağı, karsinogeneze inflamasyon mediatörleri üzerinden katkıda bulunurken, IFN-γ- üzerinden de PD-L1 ekspresyonu belirgin şekilde arttırmaktadır (77). IL-2, IL-4, VEGF; G-CSF, bakteriyel lipopolisakkarit yolları gibi farklı inflamatuvar sinyal yollarının da PD-L1 ekspresyonunu arttırdığından bahsedilmiştir. Bu durum kronik inflamasyon zemininde kanser gelişmesinin nedenlerinden biri olarak yorumlanmıştır (68) (Şekil 6).

EML4-ALK füzyonu gösteren KHDAK'lerde PI3K-AKT ve MEK-ERK sinyal yolları üzerinden PD-L1 sentezinde upregulasyon gösterilmiştir. Tümör hücrelerinde RAS/RAF/MAPK, PI3K sinyal yolağı gibi onkojenik yolların aktivasyonu ile tümöre karşı etkin immün yanıtın önüne geçilebilmektedir (77). Daha önce belirtildiğı gibi tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN, PD-L1 transkripsiyonunu inhibe etmektedir. Dolayısıyla PTEN mutasyonunun eşlik ettiğı tümörlerde (örn: glioblastom) PD-L1 ekspresyonu daha yüksek saptanabilmektedir (68). PD-L1 ekspresyonunun JAK/STAT yolağı, MAP kinaz (MAPK) yolağı üzerinden kontrol edildiğı de gösterilmiştir. Karsinogenez esnasında hipoksik durumlarda aktive olan HIF-1 $\alpha$ 'nın PD-L1 transkripsiyonunu indüklediğı ayrıca PD-L1'in hipoksik ortamlarda daha etkin fonksiyon gösterdiğı belirtilmektedir. Tümör hücrelerinin hipoksik ortamlarda yaşamaya elverişli şekilde yeniden programlandığı akılda tutulmalıdır (Şekil 7).

Tüm bu transkripsiyonel faktörlerin yanı sıra PD-L1 sentezi fosforilasyon, glikozilasyon ve ubiquitin ile işaretlenme yolları ile posttranskripsiyonel olarak da düzenlenmektedir. EGFR aktivasyonu PD-L1'in ubiquitin ile işaretlenmesini engelleyip proteozomal yıkımdan koruyarak PD-L1 aktivitesini artırır. CDK-4 kinaz'ın da tam tersi şekilde PD-L1'in ubiquitin ile işaretlenerek yıkımını sağladığı gösterilmiştir (77).

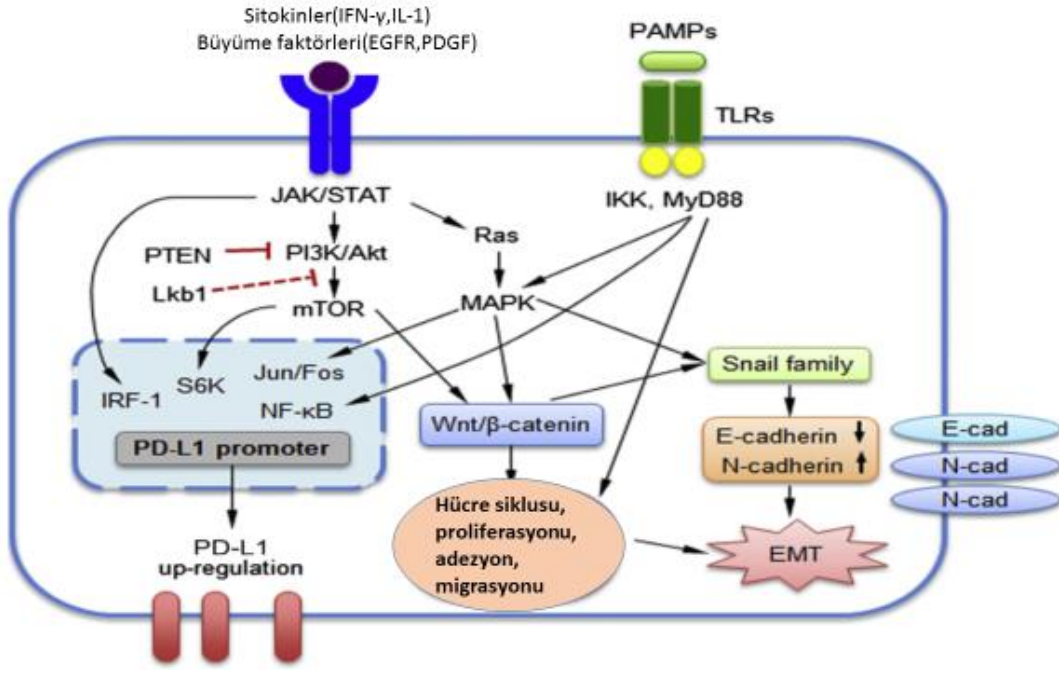




Şekil 6. PD-L1 ekspresyonunun transkripsiyon seviyesinde kontrolü (77).

Tümördeki onkojenik mutasyon yükünün artışıyla PD-L1 gen amplifikasyonu (9p24.1) ve PD-L1 kopya sayısında artış tespit edilmiştir (17,23). Ayrıca farklı karsinogenez basamaklarında ortaya çıkan değişiklikler de PD-L1 ekspresyonunu etkilemektedir. Yüksek mutasyon yükü olan tümörlerde neoantijenlerin etkisiyle uyarılan PD-L1 artışı izlenmekte ve bu tümörlerde anti-PD-L1 tedavisinden daha fazla klinik fayda görülebileceği bildirilmiştir (78).

Güneş hasarına bağlı gelişen BHK ve kSHK'lerde yüksek mutasyon yükü izlenmektedir. Malign melanomlarda PD-L1 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada, güneş hasarına bağlı gelişen malign melanomlarda diğer alt tiplere göre daha yüksek PD-L1 ekspresyonu saptanmış, daha yüksek tümör mutasyon yüküne sahip oldukları gösterilmiştir. Fakat bu iki durum arasında net ilişki kurulamamıştır (79).



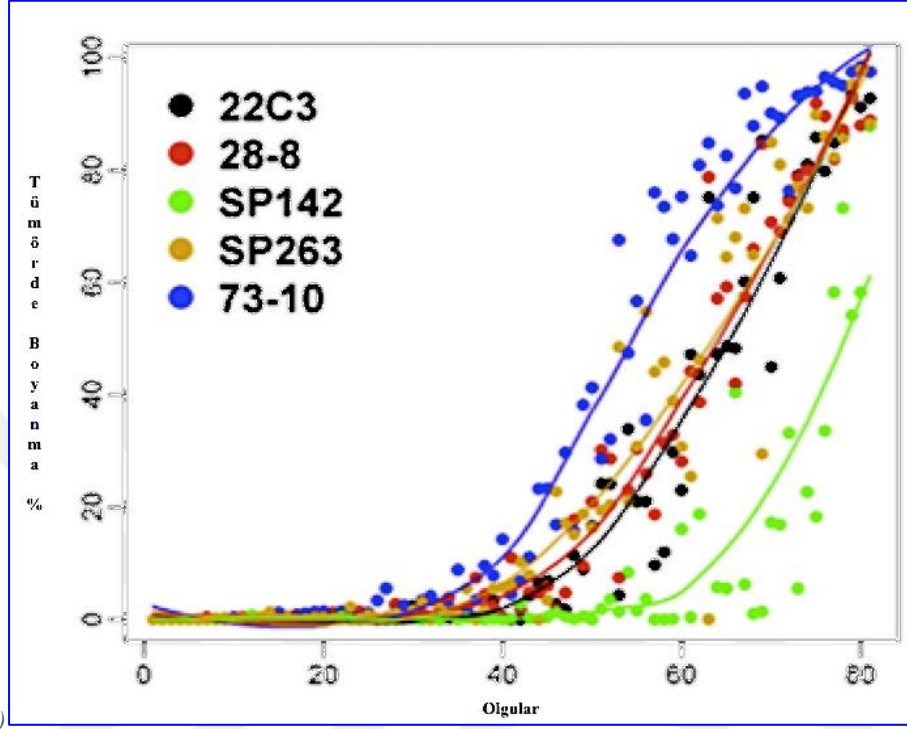
**Şekil 7. PD-L1'i uyaran moleküller ve karsinogenez.**

PAMP(patojenlerle ilişkilendirilmiş molekül kalıpları) ve IFN- $\gamma$  fosforilasyonu ile büyüme faktörü ve sitokin salımına yol açan MyD88/IKK/NF- $\kappa$ B, JAK/STAT/IRF1, PI3K/Akt/mTOR/S6K and MAPK/Jun/Fos yolları uyarılır, aynı zamanda PD-L1 tetiklenir. Ek olarak, PTEN ve Lkb1 PI3K/Akt ve mTOR-ilişkili sinyalde negatif regülasyon ile PD-L1 ekspresyonunu düzenler. Bu sinyal yolları hücre siklusu, proliferasyonu, adezyon, göç ve EMT'i düzenleyerek karsinogenezde rol alır. PI3K/Akt ve MAPK Wnt/b-catenin'i uyarır ve Snail/E-cadherin ve MyD88/IKK/NF- $\kappa$ B yoluyla hücre siklusu proliferasyonu adezyon ve göç sağlar (80)..

### 2.7.4.3. PD-L1 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Belirteçlerle Saptanması

Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunu göstermek için PD-L1'in farklı epitoplara bağlanan FDA onaylı 5 farklı antikor bulunmaktadır. Bunlardan sp142 klonu hem tümör hücrelerinde hem de tümörü infiltre eden lenfositlerde; 28-8, 22C3, sp263 klonları ise sadece tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunu gösteren biyobelirteçlerdir. Son zamanlarda FDA onaylı klonlara 73-10 da eklenmiştir. Blueprint faz 1 projesi ve devamındaki faz 2 projelerinde elde edilen sonuçlara göre sp142 klonu diğer klonlara göre daha az orandaki tümör hücresinde ekspresyon göstermekteyken, 73-10 klonunun sensitivitesi daha yüksektir; diğer klonlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 8). FDA onaylı bu

5 antikorda da PD-L1 yüzey molekülünün transmembran yapısından dolayı sadece membranöz boyanma pozitif kabul edilmektedir (81,82).



Şekil 8. KHDAK'de farklı PD-L1 klonlarını karşılaştıran Blueprint faz II sonuçları(82)

### 2.7.5. TÜMÖR İMMÜNÖTERAPİSİ

İmmün sistem ve immünoterapinin tarihçesi milattan önceki çağlarda, antik Yunan'a kadar dayanmaktadır (83). Antik Yunan'lı tarihçi Tukidides bir kere veba geçirip hayatta kalabilen kişilerin, veba salgınlarında ikinci kere hastalanmadığını gözlemlemiştir. Benzer şekilde Aziz Peregrine hikayesinde, bacağındaki tümörü fazlaca büyüyen hastada tümör üzerindeki deri ülserleşmeye başlamış ve bunu takiben tümörde küçülme gözlemlenmiştir. 19.yüzyıl sonlarına gelindiğinde W.Coley ve W.Busch ayrı ayrı şekilde, erizipel geçiren sarkom hastalarında tümörde küçülme hatta tamamen kür gözlemladiler (84). İlerleyen dönemde Paul Erlich antikolar ve kompleman sisteminden bahsedecek ve 1908 Nobel Tıp ödülünü alacaktı. 1957'de Sir Burnet ve ark. kanserin immün gözetimi (immünsurveyans) kavramından bahsettiler. Böylece immünoterapi ve iltihap hücrelerinin artışı ile tümör

regresyonu arasında bağlantı olabileceği düşüncesi öne sürülmüştür. 1970-80'lerde lektinler ve IL-2 ile lenfosit aktivasyonu, malign melanom ve böbrek hücreli karsinomlarda tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sitokinlerin meme kanseri, böbrek hücreli karsinom, glioblastom, lenfomalar ve melanomlarda; IFN- $\alpha$ 'nın bazı lösemilerde, melanomlarda ve BHK'de tedavi alternatifi arasında yer almaya başlamasıyla immünoterapi ve kanser tedavisi ilişkisi güçlenmeye başlamıştır. 1990 yılında FDA tarafından onaylanan mesane tümörlerinde lokal immün yanıtı uyararak etki eden BCG tedavisi de günümüzde geçerliliğini korumaktadır (83).

İmmünoterapi alanında son gelişmelerle birlikte yeni ajanlar hayatımıza girmiştir. Temel olarak immün kontrol noktasındaki PD-1/PD-L1 yolağının inhibisyonu immün sistem üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırmaktadır. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı immün sistemdeki 'frenleri kaldırma' amaçlı kullanılmakta ve tümöre karşı etkin cevap oluşturmayı hedeflemektedir. Farklı tümörlerde bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili en geniş seriler; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu, böbrek hücreli karsinomlar ve malign melanomlar için bildirilmiştir. Mevcut çalışmalarda farklı tümörlerde yüksek PD-L1 ekspresyon durumu genel olarak kötü prognoz ve kısa sağkalımla ilişkilendirilmektedir (68). Mide karsinomlarında E1LN3 klonunun kullanıldığı bir çalışmada primer tümör ve metastazları PD-L1 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında metastatik tümörlerde primer tümöre göre daha yüksek oranda PD-L1 pozitifliği saptanmıştır (85).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin sadece kanser tedavisinde değil HIV, HBV ve HCV gibi kronik viral enfeksiyonların tedavisinde, otoimmün hastalıklarda sınırlı da olsa kullanımı mevcuttur (86,87).

Deri kanserlerinde genel olarak yüksek mutasyon yükü izlenmektedir. Bu yüksek mutasyon yükü virüsler, kimyasallar, güneş ışınları vb. etmenlere karşı derinin ilk vücut bariyeri olmasıyla ilişkilendirilmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri evre III veya metastatik malign melanomlarda ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. İlk kullanıma giren immün kontrol noktası inhibitörü ise CTLA-4 inhibitörüdür. Takiben PD-1/PD-L1 inhibitörleri kullanılmaya başlanmış hatta bu ikisi kombine edilerek ,düzenlenen tedaviler ile, lokal ileri evre veya metastatik melanom tedavilerinde yeni bir kapı açmıştır (88) . Son zamanlarda da Merkel hücreli karsinomlarda da tedavide tercih edilmeye başlanmıştır(13).

Melanomlarda PD-L1 ekspresyonu dikkat çekicidir fakat PD-L1 (-) hastalar da immün kontrol noktası inhibitörlerinden fayda görmektedir. Bunun belki de farklı antikorlar ile de olsa saptanamayan PD-L1 ekspresyonu ile de ilgisi olabileceği düşünülmektedir (12,89,90).

BHK ve kSHK'lerde rutin tedavi seçenekleri arasında immünoterapi ajanları yer almamaktadır. Fakat metastatik, ileri evre, nüks tümörlerde ve kısıtlı cerrahi şansı olan hastalarda son zamanlarda denenmiş ve dramatik yanıt alınmıştır (17,41,58,60–63,91–93).



### 3. MATERYAL VE METOT

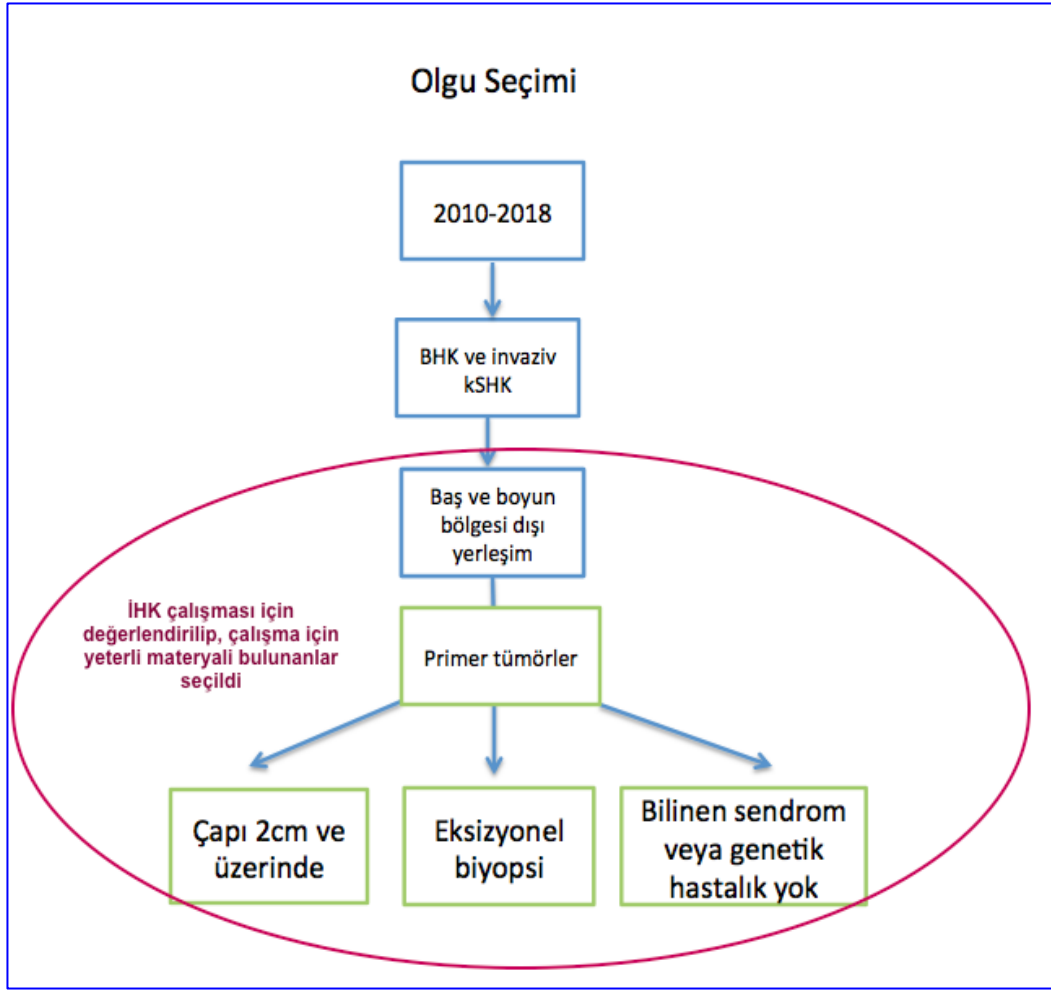
#### 3.1. OLGU SEÇİMİ

2010-2018 yılları arasında bölümümüzde tanı almış BHK ve invaziv kSHK olgularının dökümü bilgisayar sistemi üzerinden yapıldı. Göz kapağı, vulva, perianal bölge yerleşimli olgular, ayrı evreleme sistemi olduğundan; güncel DSÖ sınıflamasında kSHK'nin alt tipi olarak kabul edilen keratoakantomlar, haklarında yeterli prognostik veri olmadığından çalışmaya alınmadı. 2010-2018 yılları arasında 467 kSHK, 1339 BHK olgusu bulundu. BHK veya kSHK gelişimi için risk faktörü olan; Xeroderma pigmentozum, Olmsted sendromu, epidermolizis bülloza ve epidermodisplazi verrusiformis tanıları olan 12 hastaya ait olgular çalışmada dışında bırakıldı.

Çalışmamıza 8. AJCC evreleme sistemine göre yüksek risk kriteri olan 2 cm ve üzerinde çapındaki, baş ve boyun dışı yerleşimli, negatif veya pozitif cerrahi sınırla intakt olarak eksize edilmiş, primer tanı materyaline ait kSHK ve BHK'ler dahil edildi. Her ne kadar BHK'lerde, kSHK'ler gibi evreleme kriterleri olmasa da grup homojenizasyonu açısından 2 cm ve üstü eşik değer olarak kabul edildi. Nüks/rest tümörler, parçalı halde çıkartılmış eksizyon materyalleri ve invaziv alan görülmeyen olgular çalışmaya alınmadı. Punch, insizyonel veya ince iğne aspirasyon biyopsisine ait materyaller; lezyonun tümünü temsil etmeyeceği düşünülerek, çalışma dışında bırakıldı.

467 kSHK içerisinde baş ve boyun bölgesi dışında yerleşmiş kSHK olgularından 2 cm ve üzeri çapta, lam ve bloklarına ulaşılabilen 26 olgu çalışma kapsamına alındı. Fakat farklı bloklar ile tekrarlanan hem CK7 hem de PD-L1 immünohistokimya çalışma aşamasında dökülen bir olgu bu aşamada çalışmadan çıkartıldı. 25 olgu ile çalışmaya devam edildi.

Bazal hücreli karsinomlarda saptanan 1339 olgunun lokalizasyon bilgisine ulaşılabilen 378'i baş ve boyun bölgesi dışı yerleşimliydi. Çapı 2cm ve üzerinde olan, bölümümüz arşivinden lam ve blokları temin edilebilen, çalışma için uygun nitelikte tümör dokusu bulunan 42'si çalışmaya dahil edildi. Materyallerin çalışmaya dahil edilme kriterleri Şekil 9'da verilmiştir.



**Şekil 9. Olgu Seçim Kriterleri**

Her iki tümör grubunda da hastalara ait hematoksilen ve eozin ile boyanmış lamalar yeniden değerlendirildi. 2018 DSÖ sınıflamasına göre tanımlar revize edildi ve güncel halleriyle belirtildi. BHK'lerde alt tip tayini açısından belirleyici anlamı olan alanlar, SHK'lerde ise alt tip ve grade açısından belirleyici alanlar içeren blokların kesitleri immünohistokimyasal çalışma için kullanıldı. Makroskopik boyut ve diğer prognostik parametreler patoloji raporlarından kaydedildi.

Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na verilmiştir.

### 3.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

Tüm olgularda tümörü temsil eden bir alan seçildi. Formol takibinden geçmiş, parafin bloklara alınmış dokular 2 mikron kalınlıkta kesilerek pozitif şarjlı lama alındı; lamalar 1 saat 56 derece etüvde inkübe edildi. Tüm kSHK'lara PDL-1 ve CK7 çalışıldı. p40 kSHK'lerde %100 pozitif olarak bildirildiği için, kSHK olgularımıza uygulanmadı. Tüm BHK'lara PDL-1, CK7 ve p40 çalışıldı.

PD-L1 ekspresyonunu immünhistokimyasal olarak saptamak için, daha önce de bahsedildiği gibi, FDA tarafından onaylanmış 5 farklı ticari klon mevcuttur. Bu belirteçler; farklı klinik çalışmalarda, farklı tedavi ajanları için üretilen, farklı klonlardan oluşmaktadır. Klinik çalışmalar daha çok küçük hücre dışı akciğer kanseri veya mesane kanserinde yoğunlaşmıştır. Kanser tedavisinde hedefe yönelik terapide kullanılacak özel immün kontrol noktası ajanı için, onun tamamlayıcısı olan klonun çalışılmış olması gerekmektedir. Kutanoz skuamöz hücreli veya bazal hücreli karsinomlar için literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Antikorun literatürdeki yeri, antikora karşılık tedavi ajanının gerekli olması durumunda ülkemizdeki kullanım yaygınlığı ve antikorun ulaşılabilirliği göz önünde bulundurularak PD-L-1 ticari antikorlarından 22C3 pharmDx (Dako, Carpinteria, CA), Dako Autostainer Link48 yarı otomatik immünhistokimya cihazı ve Dako PT link cihazı kullanıldı. Kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı.

p40 çalışmasında bc28 klonu (Roche), CK7 için sp52 klonu (Roche) VENTANA, Bench Mark XT cihazı kullanıldı. Bu antikorlar için çevre deri ve deri ekleri internal kontrol olarak kullanıldı, eksternal kontrol dokusu kullanılmadı.

Aşağıdaki işlemleri sırayla takip ederek immünhistokimyasal çalışma uygulandı:

*PD-L1 için;*

1. Kesitler düşük PH (pH:6.0) EnVision™ FLEX Target Retrieval solüsyonunda, düşük PH (50x) (kod K8005) antijen geri kazanım solüsyonunda 97 derecede 20 dakika inkübe edildi.
2. Peroksidaz Blok EnVision™ FLEX peroksidaz-bloke reagent (SM801) ile 15 dakika inkübe edildi.
3. Dako PD-L1 22C3 antikoru (monoklonal fare anti-human PD-L1, klon 22C3) ile 60



- dakika inkübe edildi (1/50 dilüsyon oranında).
4. Mouse Linker EnVision™ FLEX + mouse (LİNKER) (K8021) ile 15 dakika inkübe edildi.
  5. HRP EnVision™ FLEX /HRP detection reagent (SM802) ile 20 dakika inkübe edildi.
  6. DAB ile 2x5 dk inkübe edildi. EnVision™ FLEX DAB+ kromojen (DM827) 20 damla EnVision™ FLEX substrat tampon (SM803) 20 ml karıştırılarak Hematoksilen EnVision™ FLEX hematoksilen (K8008) ile 3 dakika inkübe edildi.
  7. Aşamalar arasındaki yıkamalar EnVision™ FLEX wash buffer (20x) (DM831) yıkama tampon ile yapıldı.

*P40 antikor ve CK7 için:*

İmmünohistokimyasal analiz otomatik preparat boyama cihazında ve DAB Detection Kit kullanılarak yapıldı (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, USA).

Otomatik boyama cihazında içerisinde kesitler önce deparafinize edildikten sonra azalan oranlarda alkol solüsyonları ve en sonunda da distile su kullanılarak yeniden hidrate edildi. Antijeni geri alma (retrieval) işleminde 10mmol/L'lik EDTA çözeltisi kullanıldı ve 60 dakika boyunca 37 derecede bekletildi.

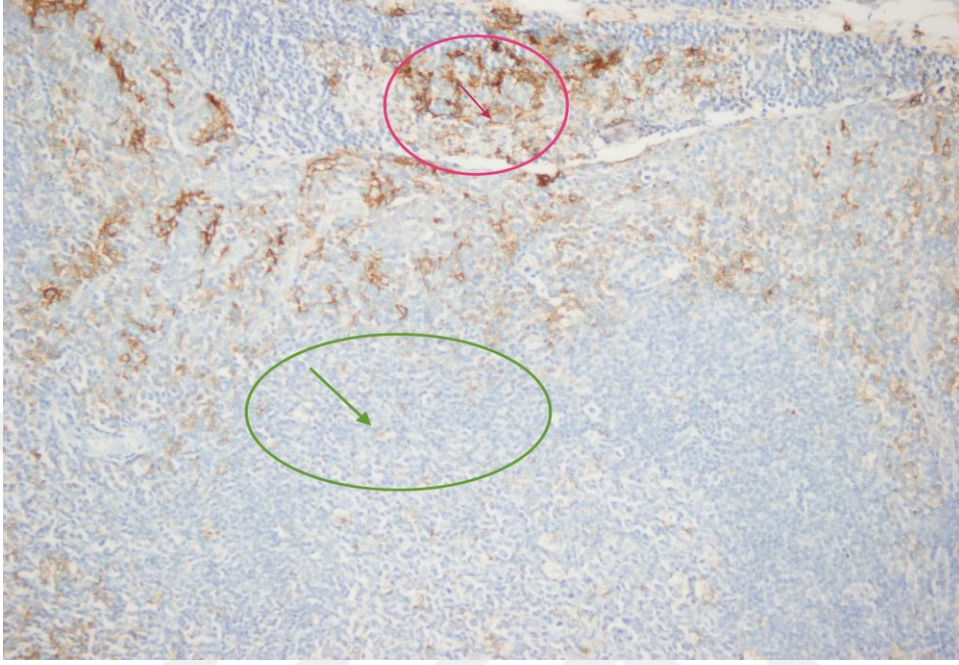
Kesitlerde immünohistokimyasal antikor olarak kullanıma hazır p40 bc28 klonu (Roche), kullanıma hazır CK7 için sp52 klonu (Roche) kullanıldı.

Yıkama sonrası zayıf (%0,1) hematoksilen ile karşıt boyama yapılmasıyla otomatik preparat boyama cihazı içindeki işlemler tamamlandı. Manuel olarak dehidrasyon ve temizleme işleminden sonra lamlar kapama solüsyonu ile kapatılarak ışık mikroskobu altında incelemeye hazır hale getirildi. Daha sonra vakaların ışık mikroskobu altında immünohistokimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi.

### **3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME**

Geçmiş yıllara ait literatür bilgilerinde bazı çalışmalarda sitoplazmik PD-L1 boyanmasının pozitif kabul edildiği yayınlar mevcuttur (94). Güncel literatürde ise sadece membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmektedir (81,82). Kript epitel hücrelerinde ve

daha zayıf olarak foliküllerdeki lenfoid hücrelerde membranöz boyanma pozitif kontrol olarak kabul edildi (Resim 4).

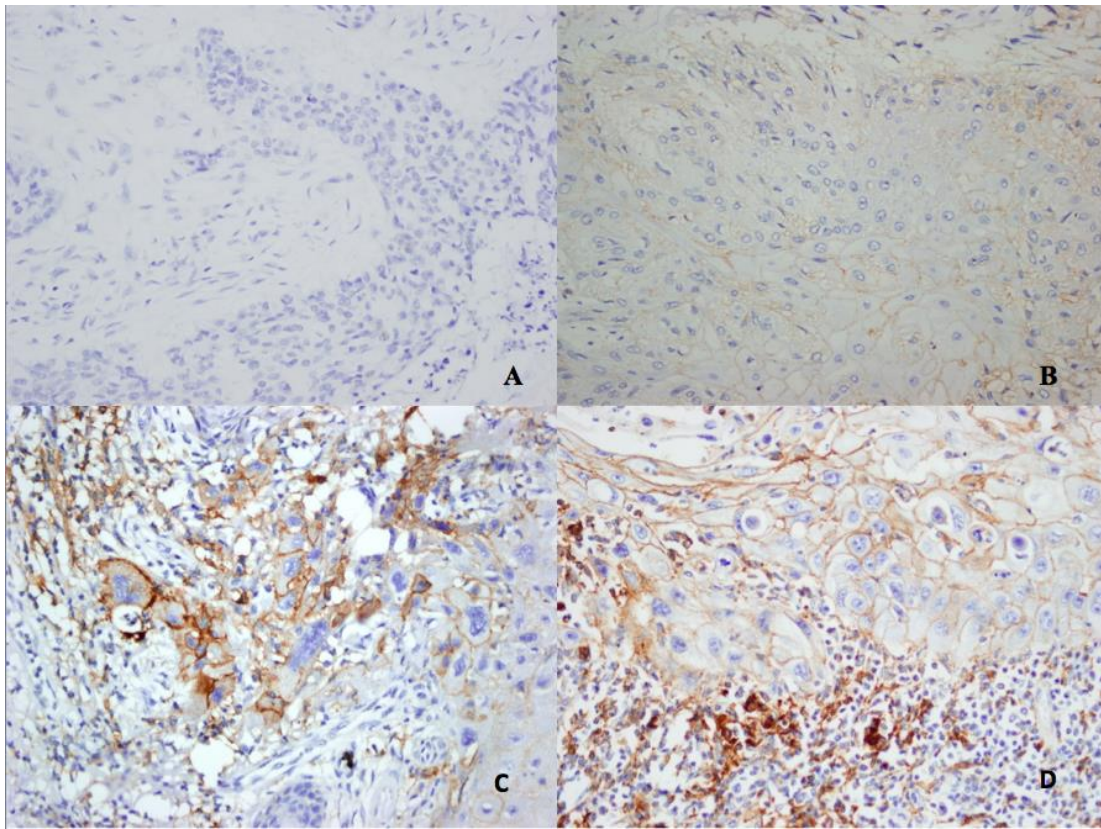


**Resim 4. PD-L1 22C3 klonu için pozitif kontrol olarak kullanılan tonsil kript epitelinde membranöz boyanma (pembe halka), foliküllerde daha zayıf membranöz boyanma (yeşil halka) (x200).**

Çalışmamızda güncel veriler dikkate alınarak PD-L1 antikoru için, en az 100 canlı tümör hücresi içermesi kaydıyla, komplet veya inkomplet membranöz boyanma gösteren tümör hücreleri pozitif kabul edilerek sayıldı. Bu pozitif boyanma gösteren tümör hücrelerinin lamdaki toplam tümör hücresine oranı yüzde (%) olarak hesaplandı. Olgular boyanma olup olmamasına göre negatif veya pozitif olarak değerlendirildi. Negatif olgular skor 0 kabul edildi. Pozitif olgularda pozitif tümör hücrelerinin oranı %10 eşik değerinin altında ise skor 1, %10 ve üzerinde ise skor 2 olarak gruplandı. Boyanma yüzdelerine göre skorlama Tablo 7’de, serimizdeki boyanma yoğunluğuna göre örnek olgular Resim 5’te verilmiştir.

**Tablo 7. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun skorlanması.**

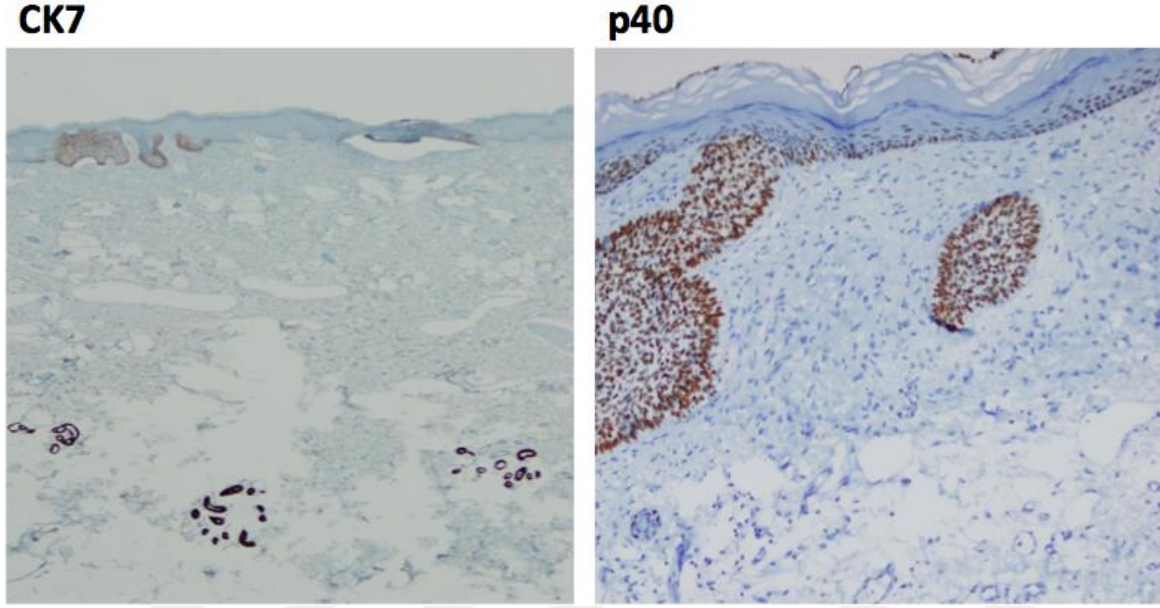
| Boyanma skoru | Boyanma yüzdesi |
|---------------|-----------------|
| Skor 0        | Negatif         |
| Skor 1        | $0 < x < \%10$  |
| Skor 2        | $\geq \%10$     |



**Resim 5. A) Skor 0: PD-L1 negatif BHK B) Skor 1: PD-L1 %1 pozitif SHK C) Skor 2: PD-L1 %10 pozitif SHK D) Skor 2: PD-L1 %20 pozitif SHK**

BHK'lere uygulanan p40 çalışmasında çevre derideki bazal hücrelerle boyanma karşılaştırıldı. Yoğunluğa göre +/+/+/+ olarak skorlandı. Boyanma yaygınlığı ise tümörün tamamında mevcut ise +++, fokal bir alanda izleniyorsa +, bu ikisi arasındaki durumlarda ise ++ olarak skorlandı.

Her iki tümör grubundaki CK7 ekspresyonu ise p40'a benzer şekilde çevre dermisteki deri eklerindeki boyanma yoğunluğuyla karşılaştırıldı. +/+ /+++ olarak skorlandı. Yaygınlık ise p40 değerlendirmesi ile aynı şekilde değerlendirilerek kategorize edildi. CK7 ve p40 antikoları için kullanılan pozitif kontroller Resim 6'da gösterilmiştir.



**Resim 6. CK7 ve p40 için çevre deri ve deri eklerinde internal kontrol alanları.**

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası non-parametrik verilerde Mann-Whitney U ve Ki-Kare testi kullanıldı. İki'den fazla non-parametrik verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı, post hoc analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

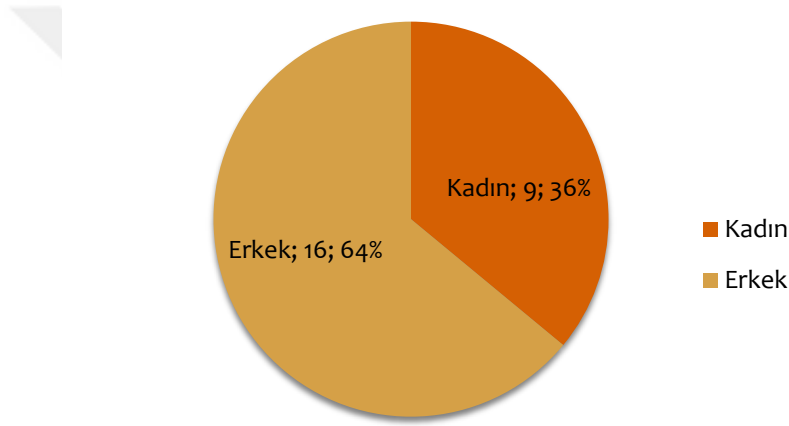
## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL BULGULAR

2010-2018 yılları arasında bölümümüzde raporlanmış 467 kSHK ve 1339 BHK olgusu mevcuttu. Çalışma kriterlerimize uygun olan 25 kSHK, 42 BHK olgusu tespit edildi.

#### 4.1.1. kSHK'LERDE GENEL BULGULAR

kSHK'lerde 25 olgudan 16'sı (%64) erkek, 9'u (%36) kadındı (Şekil 10). Yaş aralığı 40-92 arasında olup ortalama yaş 62; medyan yaş 65'ti.



Şekil 10. kSHK olgularının cinsiyete göre dağılımı

Yerleşim dağılımına göre incelendiğinde en sık yerleşim yerleri sırasıyla 11 (%44) olgu ile alt ekstremitte, 7 (%28) olgu ile üst ekstremitte, 3 (%12) olgu ile gövdeydi (Tablo 8).

| Yerleşim Yeri   | Sayı (%)   |
|-----------------|------------|
| Alt ekstremitte | 11 (44,0)  |
| Üst ekstremitte | 7 (28,0)   |
| Gövde           | 4 (16,0)   |
| Gluteal bölge   | 1 (4,0)    |
| Sakral bölge    | 1 (4,0)    |
| Aksilla         | 1 (4,0)    |
| Total           | 25 (100,0) |

**Tablo 8. kSHK olgularının yerleşim yerine göre dağılımı.**

Tümör çapları 2cm ile 15 cm arasında değişmekte olup ortalama çap 6,03 cm'ydı.

Olguların 3'ünde (%12) tümöre aktinik keratoz eşlik etmekteydi. 23 olguda (%92) tümörde ülserasyon izlendi.

Toplam 6 olguda SHK gelişimi için kolaylaştırıcı faktör varlığı bilgisi mevcuttu. Bunlar içerisinde 4 olguda yanık zemini, 1 olguda pyoderma gangrenozum öyküsü ve 1 olguda travma sonrası kronik yara öyküsü vardı.

Tümör diferansiyasyon dereceleri incelendiğinde kSHK'lerin 12'si (%48) iyi diferansiye, 12'si (%48) orta derece diferansiye ve 1'i (%4) az diferansiyedir.

Tümör invazyon derinlikleri Clark evreleme sistemine göre incelendiğinde tüm olguların Clark evresi IV ve üzerindedir.

Olguların 6'sında perinöral, kan damarı veya lenfatik invazyon mevcuttu. Bunların 2'sinde hem kan damarı hem perinöral invazyon, 1'inde yalnızca perinöral invazyon, 3'ünde de yalnızca lenfatik invazyon izlendi.

Olgular 8.AJCC TNM evrelemesindeki risk grubuna göre sınıflandıklarında çalışma grubumuzdaki kSHK'lerin 23'ü (%92) yüksek risk, 2'si (%8) düşük risk grubundaydı.

#### 4.1.2. BHK'LERDE GENEL BULGULAR

Çalışmamız için uygun bulunan 42 BHK olgusunun 12'si (%28,6) kadın, 30'u (%71,4) erkektir. Yaş aralığı 43-91 olup ortalama yaş 68,52; ortanca yaş 69'dur (Tablo 9).

Baş ve boyun bölgesi dışında yerleşim gösteren bu tümörlerde en sık görülen lokalizasyonlar sırasıyla 22 (%52,39) olguyla gövde ve sırt, 8 (%19,05) olguyla alt ekstremitte, 4'er (%9,52) olgu ile üst ekstremitte ve lomber bölgedir. Tümör çapı 2 cm ve 6 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 2,94 cm'dir. Hiçbir olguda perinöral invazyon izlenmemiştir. Bazal hücreli karsinom olgularına ait demografik ve klinik özellikler Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9. Bazal hücreli karsinom olgularının genel özellikleri**

| Özellikler         |        | n  | %    | Ort.±Ss       | Min-Max |
|--------------------|--------|----|------|---------------|---------|
| Cinsiyet           | Kadın  | 12 | 28,6 |               |         |
|                    | Erkek  | 30 | 71,4 |               |         |
| Yaş                |        |    |      | 68,52±12,36   | 43-91   |
| Çap                |        |    |      | 2,94 ±1,13 cm | 2-6 cm  |
| Risk Grubu         | Düşük  | 20 | 47,6 |               |         |
|                    | Yüksek | 22 | 52,4 |               |         |
| Ülserasyon         | Yok    | 20 | 47,6 |               |         |
|                    | Var    | 22 | 52,4 |               |         |
| Perinöral İnvazyon | Yok    | 0  | 0    |               |         |
| Toplam             |        | 42 | 100  |               |         |

BHK'ler histolojik alt tiplere göre sınıflandığında en sık görülen alt tip nodüler (%34,88) BHK'ydi. Bunu ikinci sırada yüzeysel/ multifokal BHK (%25,58) takip etmektedir. En az görülen alt tipler ise sklerozan morfeiform (%4,65) ve adneksiyal diferansiyasyon gösteren tiplerdi (%1,16). Histolojik alt tipler içerisinde 22 olgunun tanısı DSÖ 2018 sınıflaması ışığında "solid" yerine "nodüler", 2 olgunun tanısı "metatipik" yerine

“bazoskuamöz” olarak güncellendi. 29 olguda en az 2 histolojik alt tip birbirine eşlik etmekteydi. (Tablo 10).

**Tablo 10. Bazal hücreli karsinom tanılı olguların histolojik alt tipe göre dağılımı**

| <b>Histolojik Alt Tip</b>           | <b>Olgu Sayısı * (%)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Nodüler                             | 30 (%34,88)              |
| Yüzeyel/multifokal                  | 22 (%25,58)              |
| Mikronodüler                        | 6 (%6,98)                |
| İnfiltratif                         | 13 (%15,12)              |
| Sklerozan/morfeiform                | 4 (%4,65)                |
| Bazoskuamöz karsinom                | 5 (%5,81)                |
| Pigmente                            | 5 (%5,81)                |
| Adneksiyal diferansiyasyon gösteren | 1 (%1,16)                |

\*Bir tümörde aynı anda birden fazla histolojik alt tip bulunabilmektedir.

Tümör yerleşim yerlerine göre olgular incelendiğinde sırasıyla en sık tümör yerleşim yeri %61,91 ile gövde, %19,05 ile kasık ve gluteal bölge dahil alt ekstremitte, %9,52 ile üst ekstremitedir (Tablo 11).

**Tablo 11. Bazal hücreli karsinom tanılı olguların yerleşim yerine göre dağılımı.**

| <b>Yerleşim yeri</b>             | <b>Olgu Sayısı (%)</b> |
|----------------------------------|------------------------|
| Gövde ve sırt                    | 26 (61,91)             |
| Üst ekstremitte                  | 4 (9,52)               |
| Alt ekstremitte, kasık ve glutea | 8 (19,05)              |
| Genital bölge                    | 2 (4,76)               |
| Aksilla                          | 1 (2,38)               |
| Diğer                            | 1 (2,38)               |



## 4.2. İMMÜNİSTOKİMYASAL BULGULAR

### 4.2.1. KSHK' LERDE İMMÜNİSTOKİMYASAL BULGULAR

kSHK olgularının 11'inde (% 44) PD-L1 (Dako, 22C3) antikoruna ile değişen oranlarda ve yoğunlukta membranöz boyanma izlendi. 14 olguda (%56) ise PD-L1 ekspresyonu izlenmedi (Tablo 12 ve 13). PD-L1 ekspresyonu gösteren 11 olgunun 5'inde biyopsi materyalleri 2017 ve 2018 yıllarında aitti. PD-L1 ekspresyonu gösteren olguların %63,6'sı erkek, %36,4'ü kadındı. İstatistiksel analizlerde kadın ve erkek cinsiyet arasında PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,973$ ) (Tablo 14).

**Tablo 12. Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom olgularında PD-L1 ekspresyon durumu**

| PD-L1 ekspresyonu | n (%)   |
|-------------------|---------|
| Var               | 11 (44) |
| Yok               | 14 (56) |

**Tablo 13. Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda %10 eşik değere göre PD-L1 ekspresyonunun dağılımı.**

| PD-L1  | n (%)   |
|--------|---------|
| Skor 0 | 14 (56) |
| Skor 1 | 8       |
| Skor 2 | 3       |

**Tablo 14. Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda PD-L1 ekspresyon durumunun cinsiyete göre dağılımı.**

|       |         | cinsiyet |      |       |      | Total |     | p     |
|-------|---------|----------|------|-------|------|-------|-----|-------|
|       |         | Erkek    |      | Kadın |      |       |     |       |
|       |         | Sayı     | %    | Sayı  | %    | Sayı  | %   |       |
| PD-L1 | Negatif | 9        | 64,3 | 5     | 35,7 | 14    | 100 | 0,973 |
|       | Pozitif | 7        | 63,6 | 4     | 36,4 | 11    | 100 |       |
| Total |         | 16       | 64,0 | 9     | 36,0 | 25    | 100 |       |

Tümörde hem PD-L1 ekspresyon durumu, hem de pozitif olgularda PD-L1 skoru ile olguların yaşı, tümör çapı ve cm olarak tümör invazyon derinliği karşılaştırıldı. Sadece varlık-yokluk parametreleri ele alındığında p değeri skorlama verilerine göre daha küçük olsa da her iki incelemede de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi (Tablo 15).

**Tablo 15. PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümör çapı ve invazyon derinliği ilişkisi.**

|                             | Yaş<br>(ortanca) | p     | Çap (cm)<br>(ortanca) | p     | İnvazyon<br>derinliği<br>(cm)<br>(ortanca) | p     |
|-----------------------------|------------------|-------|-----------------------|-------|--|-------|
| PD-L1 -                     | 67               | 0,085 | 5,65                  | 0,851 | 0,7  | 0,695 |
| PD-L1 +                     | 53               |       | 5                     |       | 1,1  |       |
| PD-L1 -                     | 67               | 0,132 | 5,65                  | 0,955 | 0,7  | 0,907 |
| PD-L1 +<br>skor 1<br>(<%10) | 50,5             |       | 5                     |       | 1,3  |       |
| PD-L1 +<br>Skor 2<br>(≥10)  | 71               |       | 5,5                   |       | 1,1  |       |

25 olgunun 22'sinde tümör etrafında değişen oranlarda iltihabi hücre yanıtı mevcuttu. Tümör etrafındaki iltihabi hücre yanıtı gruplandırıldığında, olguların %50'sinde tümör etrafında yoğun, %31,8'inde orta derecede, %18,2'sinde ise hafif derecede iltihabi hücre yanıtı izlendi. PD-L1 pozitif olguların %20'si hafif, %40'ı orta yoğunlukta, %40'ı yoğun iltihabi hücre yanıtı gösteren gruptaydı. İstatistiksel olarak incelendiğinde iltihap yoğunluğu ve PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,508).

**Tablo 16. PD-L1 ekspresyonunun tümör çevresindeki iltihabi yanıt yoğunluğuyla ilişkisi.**

| PD-L1   | İltihap Yoğunluğu |      |      |      |       |      | Total |     |       |
|---------|-------------------|------|------|------|-------|------|-------|-----|-------|
|         | Hafif             |      | Orta |      | Yoğun |      | n     | %   | p     |
|         | n                 | %    | n    | %    | n     | %    |       |     |       |
| Negatif | 2                 | 16,7 | 3    | 25   | 7     | 58,3 | 12    | 100 | 0,508 |
| Pozitif | 2                 | 20   | 4    | 40   | 4     | 40   | 10    | 100 |       |
| Total   | 4                 | 18,2 | 7    | 31,8 | 11    | 50   | 22    | 100 |       |

Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu kullanılan eşik değere göre 3 ayrı gruba ayrılıp, bu gruplar ile diferansiyasyon derecesi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,164) (Tablo 17).

**Tablo 17. %10 eşik değer kullanıldığında PD-L1 ekspresyon skorunun tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi.**

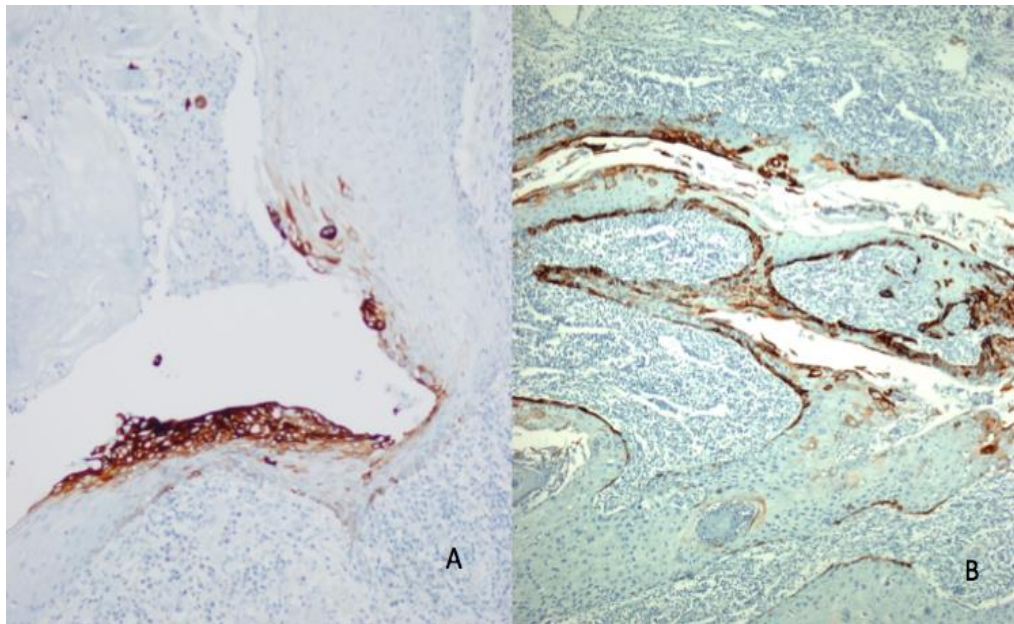
|       |        | Diferansiyasyon derecesi |      |      |       |     |      | Total |       | p     |
|-------|--------|--------------------------|------|------|-------|-----|------|-------|-------|-------|
|       |        | Az                       |      | Orta |       | İyi |      | n     | %     |       |
|       |        | n                        | %    | n    | %     | n   | %    |       |       |       |
| PD-L1 | -      | 0                        | 0,0  | 7    | 50,0  | 7   | 50,0 | 14    | 100,0 | 0,164 |
|       | Skor 1 | 1                        | 12,5 | 2    | 25,0  | 5   | 62,5 | 8     | 100,0 |       |
|       | Skor 2 | 0                        | 0,0  | 3    | 100,0 | 0   | 0,0  | 3     | 100,0 |       |
| Total |        | 1                        | 4,0  | 12   | 48,0  | 12  | 48,0 | 25    | 100,0 |       |

Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu eşik değer kullanılmadan sadece varlık veya yokluk düzeyinde tümörün diferansiyasyon derecesi ile karşılaştırıldığında, PD-L1 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,515$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Eşik değer kullanılmaksızın PD-L1 ekspresyon durumunun tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi.**

|       |   | Diferansiyasyon derecesi |     |      |      |     |      | Total |       | p     |
|-------|---|--------------------------|-----|------|------|-----|------|-------|-------|-------|
|       |   | Az                       |     | Orta |      | İyi |      |       |       |       |
|       |   | n                        | %   | n    | %    | n   | %    | n     | %     |       |
| PD-L1 | - | 0                        | 0   | 7    | 50,0 | 7   | 50,0 | 14    | 100,0 | 0,515 |
|       | + | 1                        | 9,1 | 5    | 45,5 | 5   | 45,5 | 11    | 100,0 |       |
| Total |   | 1                        | 4,0 | 12   | 48,0 | 12  | 48,0 | 25    | 100,0 |       |

kSHK'lere immünohistokimyasal yöntemle uygulanan CK7 çalışma sonucunda üst ekstremitte yerleşimli 2 olguda sırasıyla fokal, orta yoğunlukta ve kuvvetli CK7 ekspresyonu görüldü (Resim 7). Her iki olgu da kadın hastaydı. Tümör invazyon derinliği Clark IV seviyesindeydi. Bu olgularda aynı zamanda %1'in altında PD-L1 ekspresyonu izlendi (Tablo 19). Diğer 23 olguda CK7 negatifti.



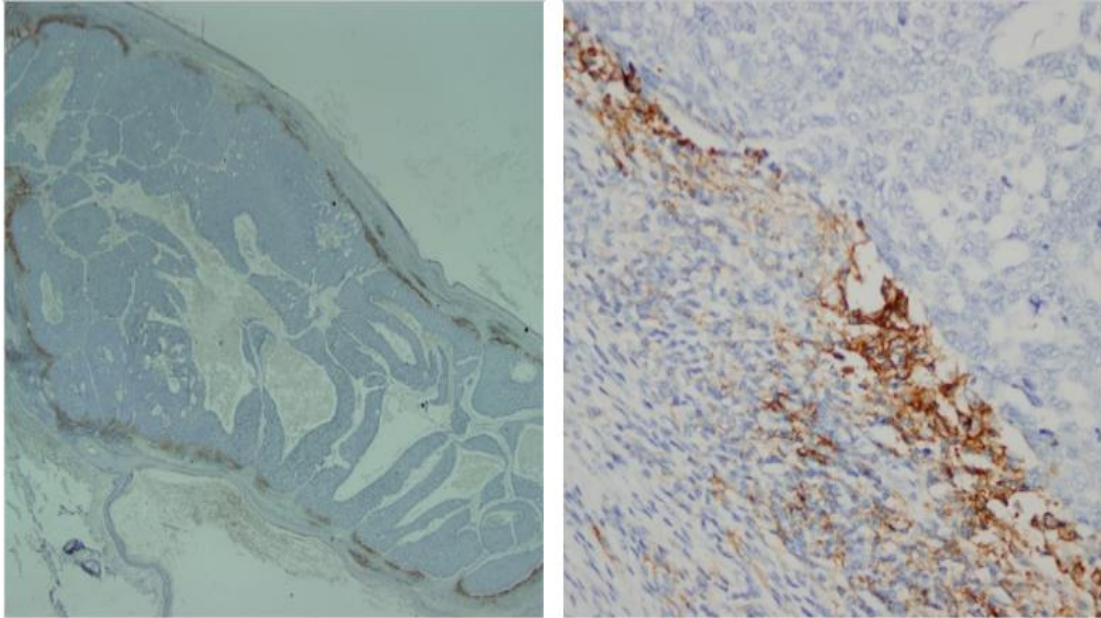
**Resim 7. İki farklı kSHK olgusunda fokal CK7 ekspresyonu.**

**Tablo 19. CK7 ekspresyonu gösteren iki kSHK olgusunun genel özellikleri.**

| CK7 Ekspresyonu |          | Cins | Yaş | Yerleşim Yeri  | Çap (cm) | Clark Evresi | Diferansiyasyon | PD-L1 |
|-----------------|----------|------|-----|----------------|----------|--------------|-----------------|-------|
| Yaygınlık       | Yoğunluk |      |     |                |          |              |                 |       |
| +               | +++      | K    | 64  | Üst ekstremite | 3.5      | IV           | İyi             | <% 1  |
| +               | ++       | K    | 73  | Üst ekstremite | 6        | IV           | Orta            | <% 1  |

#### **4.2.2. BHK'LERDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR**

Bazal hücreli karsinom olgularının hiç birinde tümörde PD-L1 pozitifliği izlenmedi. Yalnızca bir olguda tümör periferinde tümörü çevreleyen tarzda inflamatuvar hücreler vardı ve bu hücrelerde de yaygın membranöz boyanma izlendi (Resim 8).



**Resim 8. BHK olgusunda tümörü çevreleyen inflamatuvar hücrelerde PD-L1 Ekspresyonu (x20 ve x 400)**

BHK olgularının %42,86'sı (n:18) CK7 ile negatif olarak değerlendirilmiştir. CK7 ekspresyonu gösteren olgularda ise immünohistokimyasal boyanma %16,67 olguda difüz, %21,42'sinde difüze yakın, %19,05 olguda ise fokaldi. Olguların %35,71'inde boyanma kuvvetli, %11,91'inde orta yoğunlukta, %9,52 olguda ise zayıftı. Tümör alt tipine göre CK7 ekspresyonu incelendiğinde, CK7 eksprese eden tümörlerin %30,6'ı nodüler, %26,5'i yüzeysel, %16,3'ü infiltratif BHK alt tipi içermekteydi. Tümör alt tiplerine göre incelendiğinde adneksiyal diferansiyasyon gösteren tek olguda CK7 pozitifliği. Pigmente BHK tanılı 5 olgunun 4'ünde (%80), sklerozan/morfeiform BHK tanılı 4 olgunun 3'ünde (%75) CK7 pozitifliği. 6 olgudan 2'sinde (%33) CK7 pozitifliği izlenen mikronodüler BHK olguları, en az sayıda CK7 pozitifliği gösteren gruptu (Tablo 20).

CK7 ekspresyon durumu yaygınlık oranına bakılmaksızın var/yok olarak değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak fark bulunmadı.

**Tablo 20. Bazal hücreli karsinomlarda CK7 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı.**

| CK7    | Nodüler |      | Yüzeysel |      | Mikronodüler |      | İnfiltratif |      | Sklerozan/<br>morfeiform |      | Bazoskuamöz |      | Pigmente |      | Adneksiyal<br>diferansiyasyon |      | Total |     |
|--------|---------|------|----------|------|--------------|------|-------------|------|--------------------------|------|-------------|------|----------|------|-------------------------------|------|-------|-----|
|        | n       | %    | n        | %    | n            | %    | n           | %    | n                        | %    | n           | %    | n        | %    | n                             | %    | n     | %   |
| -      | 15      | 40,5 | 9        | 24,3 | 4            | 10,8 | 5           | 13,5 | 1                        | 2,70 | 2           | 5,40 | 1        | 2,70 | 0                             | 0,00 | 37    | 100 |
| +      | 15      | 30,6 | 13       | 26,5 | 2            | 4,1  | 8           | 16,3 | 3                        | 6,10 | 3           | 6,10 | 4        | 8,20 | 1                             | 2,00 | 49    | 100 |
| Toplam | 30      | 34,9 | 22       | 25,6 | 6            | 7    | 13          | 15,1 | 4                        | 4,70 | 5           | 5,80 | 5        | 5,80 | 1                             | 1,20 | 86    | 100 |

BHK olgularının CK7 yaygınlığı ile cinsiyet değişkeni karşılaştırıldığında kadın hastalarda daha yüksek oranda CK7 pozitif olgu saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,752).

CK7 yaygınlığı ile tümör risk grubu faktörü (p=0,984), tümörde ülserasyon varlığı (p=0,490), tümörün yerleşim yeri (p=0,658) veya tümörün histolojik alt tipi (p=0,787) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde olguların CK7 yoğunluğu ile cinsiyet (p=0,209), tümör risk grubu (p=0,982), tümörde ülserasyon varlığı (p=0,469), tümör yerleşim yeri (p=0,397) ve tümörün histolojik alt tipi (p=0,173) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (Tablo 21).

**Tablo 21. Bazal hücreli karsinomlarda CK7 ekspresyonu yaygınlığının farklı parametrelerle ilişkisi.**

|               |                           | CK7-yaygınlık |       |    |       |    |       |     |       |       |
|---------------|---------------------------|---------------|-------|----|-------|----|-------|-----|-------|-------|
|               |                           | -             |       | +  |       | ++ |       | +++ |       |       |
|               |                           | n             | %     | n  | %     | n  | %     | n   | %     | p     |
| Cinsiyet      | Erkek                     | 14            | 77,80 | 6  | 75,00 | 6  | 66,70 | 4   | 57,10 | 0,752 |
|               | Kadın                     | 4             | 22,20 | 2  | 25,00 | 3  | 33,30 | 3   | 42,90 |       |
|               | <b>Toplam</b>             | 18            | 100,0 | 8  | 100,0 | 9  | 100,0 | 7   | 100,0 |       |
| Risk Grubu    | Düşük                     | 9             | 50,0  | 4  | 50,0  | 4  | 44,4  | 3   | 42,9  | 0,984 |
|               | Yüksek                    | 9             | 50,0  | 4  | 50,0  | 5  | 55,6  | 4   | 57,1  |       |
|               | <b>Toplam</b>             | 18            | 100,0 | 8  | 100,0 | 9  | 100,0 | 7   | 100,0 |       |
| Ülserasyon    | Yok                       | 8             | 44,4  | 4  | 50,0  | 3  | 33,3  | 5   | 71,4  | 0,490 |
|               | Var                       | 10            | 55,6  | 4  | 50,0  | 6  | 66,7  | 2   | 28,6  |       |
|               | <b>Toplam</b>             | 18            | 100,0 | 8  | 100,0 | 9  | 100,0 | 7   | 100,0 |       |
| Yerleşim Yeri | Üst Ekstremité            | 1             | 5,60  | 1  | 12,50 | 1  | 11,10 | 1   | 14,30 | 0,658 |
|               | Karın-Gövde Sırt          | 12            | 66,70 | 5  | 62,50 | 6  | 66,70 | 3   | 42,90 |       |
|               | Alt Ekstremité            | 4             | 22,20 | 0  | 0,0   | 2  | 22,20 | 2   | 28,60 |       |
|               | Genital Bölge             | 0             | 0,0   | 1  | 12,20 | 0  | 0,0   | 1   | 14,30 |       |
|               | Aksilla                   | 1             | 5,60  | 0  | 0,0   | 0  | 0,0   | 0   | 0,0   |       |
|               | Diğer                     | 0             | 0,0   | 1  | 12,50 | 0  | 0,0   | 0   | 0,0   |       |
| <b>Toplam</b> |                           | 18            | 100,0 | 8  | 100,0 | 9  | 100,0 | 7   | 100,0 |       |
| Tanı          | Nodüler                   | 15            | 40,50 | 5  | 31,30 | 6  | 28,60 | 4   | 33,30 | 0,787 |
|               | Yüzeysel/multifokal       | 9             | 24,30 | 5  | 31,30 | 6  | 28,60 | 2   | 16,70 |       |
|               | Mikronodüler              | 4             | 10,80 | 2  | 12,50 | 0  | 0,0   | 0   | 0,0   |       |
|               | İnfiltratif               | 5             | 13,50 | 2  | 12,50 | 3  | 14,30 | 3   | 25,0  |       |
|               | Sklerozan/morfeiform      | 1             | 2,70  | 0  | 0,0   | 2  | 9,50  | 1   | 8,30  |       |
|               | Bazoskuamöz karsinom      | 2             | 5,40  | 0  | 0,0   | 2  | 9,50  | 1   | 8,30  |       |
|               | Pigmente                  | 1             | 2,70  | 1  | 6,30  | 2  | 9,50  | 1   | 8,30  |       |
|               | Adneksiyal diferansiasyon | 0             | 0,0   | 1  | 6,30  | 0  | 0,0   | 0   | 0,0   |       |
| <b>Toplam</b> |                           | 37            | 100,0 | 16 | 100,0 | 21 | 100,0 | 12  | 100,0 |       |

p40 antikoru ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada olguların tümünde değişen oranlarda boyanma mevcuttu. Olguların %90,48'inde difüz, %2,38'inde difüze yakın, %7,14'ünde ise fokal p40 ekspresyonu izlendi. Ekspresyon yoğunluğu %85,71 olguda kuvvetli, %4,77 olguda orta yoğunlukta, %9,52 olguda zayıftır.

BHK olgularında p40 ekspresyon yaygınlığı ile cinsiyet faktörü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0,804) (Tablo 22).

**Tablo 22. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yaygınlığının cinsiyete göre dağılımı**

|                    |     | Cinsiyet |       |      |      | n  | %     | p     |        |   |
|--------------------|-----|----------|-------|------|------|----|-------|-------|--------|---|
|                    |     | E        |       | K    |      |    |       |       | Toplam |   |
|                    |     | n        | %     | Sayı | %    |    |       |       | n      | % |
| p40<br>(Yaygınlık) | +   | 2        | 66,7  | 1    | 33,3 | 3  | 100,0 | 0,804 |        |   |
|                    | ++  | 1        | 100,0 | 0    | 0,0  | 1  | 100,0 |       |        |   |
|                    | +++ | 27       | 71,1  | 11   | 28,9 | 38 | 100,0 |       |        |   |
| Total              |     | 30       | 71,4  | 12   | 28,6 | 42 | 100,0 |       |        |   |

P40 ekspresyon yaygınlığı BHK'lerin yerleşim yerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,967$ ). Fokal pozitif 3 olgudan 1'i üst ekstremitelere (1/4; %25) yerleşimli, 2'si gövde (2/26; % 7,5) yerleşimliydi (Tablo 23).

**Tablo 23. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yaygınlığının tümör yerleşim yerine göre dağılımı.**

| P40<br>Yaygınlık | Tümör yerleşim yeri |      |       |      |                   |      |               |     |         |     |       |     | p  |        |       |
|------------------|---------------------|------|-------|------|-------------------|------|---------------|-----|---------|-----|-------|-----|----|--------|-------|
|                  | Üst ekstremiteler   |      | Gövde |      | Alt ekstremiteler |      | Genital bölge |     | Aksilla |     | Diğer |     |    | Toplam |       |
|                  | n                   | %    | n     | %    | n                 | %    | n             | %   | n       | %   | n     | %   |    | n      | %     |
| +                | 1                   | 33,3 | 2     | 66,7 | 0                 | 0    | 0             | 0   | 0       | 0   | 0     | 0   | 3  | 100    | 0,967 |
| ++               | 0                   | 0,0  | 1     | 100  | 0                 | 0    | 0             | 0   | 0       | 0   | 0     | 0   | 1  | 100    |       |
| +++              | 3                   | 7,9  | 23    | 60,5 | 8                 | 21,1 | 2             | 5,3 | 1       | 2,6 | 1     | 2,6 | 38 | 100    |       |
| Total            | 4                   | 9,5  | 26    | 61,9 | 8                 | 19   | 2             | 4,8 | 1       | 2,4 | 1     | 2,4 | 42 | 100    |       |

p40 ekspresyon yoğunluğu BHK'lerin yerleşim yerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı ( $p= 0,954$ ) (Tablo 24). Bazal hücreli karsinom olgularında p40 ve CK7 antikorlarıyla boyanma şiddeti ve yaygınlığına ait veriler Tablo 25'te özetlenmiştir.



**Tablo 24. Bazal hücreli karsinomlarda p40 yoğunluğunun yerleşim yerine göre dağılımı.**

| Tümör yerleşim yeri |                |     |       |      |                |      |               |     |         |     |       |     |        |     |
|---------------------|----------------|-----|-------|------|----------------|------|---------------|-----|---------|-----|-------|-----|--------|-----|
| p40                 | Üst ekstremite |     | Gövde |      | Alt ekstremite |      | Genital bölge |     | Aksilla |     | Diğer |     | Toplam |     |
|                     | n              | %   | n     | %    | n              | %    | n             | %   | n       | %   | n     | %   | n      | %   |
| +                   | 1              | 25  | 3     | 75   | 0              | 0    | 0             | 0   | 0       | 0   | 0     | 0   | 4      | 100 |
| ++                  | 0              | 0,0 | 1     | 50   | 1              | 50   | 0             | 0,0 | 0       | 0,0 | 0     | 0,0 | 2      | 100 |
| +++                 | 3              | 8,3 | 22    | 61,1 | 7              | 19,4 | 2             | 5,6 | 1       | 2,8 | 1     | 2,8 | 36     | 100 |
| Total               | 4              | 9,5 | 26    | 61,9 | 8              | 19,0 | 2             | 4,8 | 1       | 2,4 | 1     | 2,4 | 42     | 100 |

**Tablo 25. Bazal hücreli karsinomlarda p40 ve CK 7 ekspresyonlarının olgulara göre dağılımı.**

|        | CK7-yaygınlık |       | CK7-yoğunluk |       | p40-yaygınlık |       | p40-yoğunluk |       |
|--------|---------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
|        | n             | %     | n            | %     | n             | %     | n            | %     |
| -      | 18            | 42,86 | 18           | 42,86 | 0             | 0     | 0            | 0     |
| +      | 8             | 19,05 | 4            | 9,52  | 3             | 7,14  | 4            | 9,52  |
| ++     | 9             | 21,42 | 5            | 11,91 | 1             | 2,38  | 2            | 4,77  |
| +++    | 7             | 16,67 | 15           | 35,71 | 38            | 90,48 | 36           | 85,71 |
| Toplam | 42            | 100   | 42           | 100   | 42            | 100   | 42           | 100   |

Olgularda hem CK7 yaygınlığı ve yoğunluğu; hem de P40 yaygınlığı ve yoğunluğu, yaş ve çap açısından incelendiğinde sadece p40 yoğunluğuyla çap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,032) ancak gruplar arasında çap değişkeni ile p40 yoğunluğu arasındaki ilişki korelasyonu net olarak saptanamamıştır. Post hoc analiz, analiz sonucu gruplar arası fark anlamlandırılmamıştır (Tablo 26).

**Tablo 26. Bazal hücreli karsinomlarda p40 ve CK7 ekspresyonlarının yaş ve tümör çapı ile ilişkisi.**

|                                  |     | Yaş (medyan) | p     | Çap, cm (medyan) | p            |
|----------------------------------|-----|--------------|-------|------------------|--------------|
| <b>CK7</b><br><b>(Yaygınlık)</b> | -   | 68,0         | 0,896 | 2,7              | 0,594        |
|                                  | +   | 71,5         |       | 2,6              |              |
|                                  | ++  | 73,0         |       | 2,2              |              |
|                                  | +++ | 64,0         |       | 2,5              |              |
| <b>CK7</b><br><b>(Yoğunluk)</b>  | -   | 68,0         | 0,699 | 2,7              | 0,430        |
|                                  | +   | 70,5         |       | 2,8              |              |
|                                  | ++  | 74,0         |       | 3,3              |              |
|                                  | +++ | 64,0         |       | 2,2              |              |
| <b>p40</b><br><b>(Yaygınlık)</b> | +   | 66,0         | 0,729 | 2,7              | 0,122        |
|                                  | ++  | 64,0         |       | 6,0              |              |
|                                  | +++ | 69,0         |       | 2,4              |              |
| <b>p40</b><br><b>(Yoğunluk)</b>  | +   | 65,0         | 0,740 | 3,9              | <b>0,032</b> |
|                                  | ++  | 71,0         |       | 4,5              |              |
|                                  | +++ | 69,0         |       | 2,3              |              |

## 5. TARTIŞMA

BHK ve kSHK en sık görülen malign deri tümörleridir. Genel olarak erkek cinsiyet ağırlıklı, ortalama 6. dekatta, sıklıkla baş ve boyun bölgesi yerleşimli görülürler. Çalışmamızda baş ve boyun dışında yerleşmiş tümörler ele alınmıştır. Bu daha az rastlanan yerleşim yerleri ile ilgili ayrı insidans, prevalans vb. veriler olmasa da erkek cinsiyet üstünlüğü, yaş aralığı ve ortalama yaş literatürle uyumlu şekildeydi (6).

Non-melanositik deri tümörlerinde genel olarak morfolojik inceleme, tanı koymak için yeterli olmaktadır. Nadiren farklı diferansiyasyonlar nedeniyle, diğer tümörlerden ayırıcı tanı için immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Non-melanositik deri tümörlerindeki p40 ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışmada, bu tümörlerde p40 ekspresyonunun varlığı gösterilmiş ancak ayırıcı tanı için faydası olmadığı bildirilmiştir (95). Çalışmamızda da p40 antikoruna ile, literatürle uyumlu olarak, BHK'lerde tüm olgularda fokalden difüze değişen oranlarda pozitiflik saptandı. Olguların %90,48'inde (38/42) difüz boyanma izlendi. Kalan 4 olgudaki fokal ya da zayıf boyanma paternleri ile; tümör alt tipi, yerleşim yeri, cinsiyet, PD-L1 veya CK7 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

BHK olguları içerisinde CK7 ekspresyonuna daha çok yüzeysel ve nodüler alt tiplerde rastlanmaktaydı. Alessi ve ark.'nın yerleşim yeri belirtmeksizin BHK alt tipine göre CK7 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada, adneksiyal diferansiyasyon gösteren 17 olgunun 15'inde (%88,2) CK7 pozitifliği bildirilmiştir. Mikronodüler BHK'de 4 olgunun 3'ünde (%75), yüzeysel BHK'lerde 10 olgunun 7'sinde (%70), nodüler veya nodülökistik BHK grubunda 14 olgunun 3'ünde (%21,4) CK7 pozitifdir. 2 morfeiform BHK olgusunda ise CK7 negatifdir. Bizim serimizde adneksiyal diferansiyasyon gösteren tek olguda yaygın ve yoğun CK7 ekspresyonu vardı. Mikronodüler alt tip içeren BHK'lerde 6 olgunun 2'si (%33,3), yüzeysel alt tip içeren BHK'lerde 22 olgunun 13'ü (%59,1), alt tipleri ile birlikte nodüler BHK'lerde 30 olgunun 15'i (%50), morfeiform alt tip içeren 4 olgunun 3'ünde (%75) CK7 pozitifti. Çalışmamızda oransal olarak en yüksek pozitiflik Alessi ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde adneksiyal diferansiyasyon içeren tipte saptandı. Fakat olgu sayımız sağlıklı değerlendirme için elverişsizdir, ayrıca Alessi ve ark.'nın çalışmasında tümör yerleşim yeri ile ilgi bilgi mevcut değildir. Alessi ve ark. ile bizim çalışmamız arasında mikronodüler ve morfeiform BHK alt tiplerinde CK7 ekspresyon farkının, her iki çalışmadaki olgu sayısının

kısıtlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yüzeysel BHK'lerde ise serimizde %59, Alessi ve ark.'nın serisinde %70 oranında CK7 pozitifliği birbirine yakındır. Bizim serimizdeki olgu sayısı daha yüksek olduğundan gerçeğe daha yakın olarak düşünülebilir. Nodüler BHK'lerde serilerimiz arasında farklılık bulunmaktadır. Bunun nedeni olgu sayılarımız arasındaki farklılık olabilir. Daha geniş serilerde nodüler BHK'lerdeki CK7 ekspresyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir (28).

kSHK'ler epidermal keratinositlerden kaynaklanmaktadır. Köken aldıkları epitelden dolayı glandüler diferansiyasyonun bir göstergesi olan CK7 ile genel olarak negatif olmaları beklenir. Literatürde az sayıda SHK'de CK7 pozitifliği bildirilmiştir.

Clarke ve ark. çalışmalarında keratoakantom ve insitu kSHK olgularının da dahil olduğu 60 kSHK'nin 22'sinde (%36,7) CK7 pozitifliği bildirmiştir (8). Pullitzer ve ark., CK7 ekspresyon durumunu araştırdıkları 27 kSHK olgusundan oluşan serisinde 5'i az diferansiye olan toplam 6 (%22) olguda CK7 pozitifliği bildirmişlerdir. Bu 5 olgu çalışmalarına dahil edilen az diferansiye SHK'lerin %62'sini oluşturmaktaydı (9). Bizim çalışmamızda SHK'lerin içerisinde üst ekstremitte yerleşimli iyi ve orta derece diferansiye 2 olguda CK7 ekspresyonu sırasıyla fokal ancak orta yoğunlukta veya yoğun olarak izlendi. Çalışma grubumuzda sadece bir olgu az diferansiye kSHK'ydi. Pullitzer ve ark. iyi diferansiye grupta hiçbir olguda CK7 pozitifliği saptamamıştır bununla birlikte Clark ve ark.'nın 60 olguluk serisindeki 10 iyi diferansiye kSHK'nin 4'ünde CK7 ekspresyonu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda CK7 ekspresyonu gösteren bir olgu iyi diferansiye gruptadır. CK7 ve tümör diferansiyasyonu ilişkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek için geniş serilerle çalışmaya ihtiyaç vardır.

BHK ve kSHK'lerde çoğu olguda cerrahi tedavi, radyoterapi, çeşitli immünmodülatör ajanlar tedavide yeterli olurken nadir olguda bu tedaviler yetersiz kalabilmektedir. Son yıllarda bir çok tümörde tedavide immünoterapiden faydalanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi ile ilgili BHK ve kSHK'lerde çok az çalışma bulunmaktadır. Metastatik, ileri dönem veya cerrahi şansı olmayan hastalarda immün kontrol noktası inhibitörlerinden yanıt alındığı bildirilen olgular mevcuttur (7,40,61–63,92).

Xu ve ark.'nın göz kapakları yerleşimli sebase karsinomlarda PD-L1 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, olguların %48'inde %1 ve üzerinde ekspresyon bildirmişlerdir

(96). PD-L1 ekspresyonunu değerlendirirken farklı eşik değerler kullanılmaktadır. Kullanılan eşik değer, çalışmamız ile paraleldir.

Slater ve ark. kSHK'lerde düşük risk grubunda %20 ve yüksek risk grubunda %70 olmak üzere iki grup arasında PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark bildirmiştir (22). Olgularımızdan sadece ikisi düşük risk grubundadır. Bu iki olgudan birinde %1 oranında PD-L1 ekspresyonu izlenmiştir. Çalışmamızda bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlişkiyi sağlıklı değerlendirmek için daha geniş serilerde çalışmaya ihtiyaç vardır. Slater ve ark. alışmalarında aynı zamanda tümörde PD-L1 ekspresyonu derecesi ile invazyon derinliği, tümör çapı, yüksek histolojik grade gibi metastaz riski açısından uyarıcı patolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirtmişlerdir. Çalışmamızda 25 olgunun 6'sında lenfatik, kan damarı ya da perinöral invazyon izlenmiştir. Bu olguların 2'sinde lenf nodu metastazı mevcuttu. Lenf noduna metastaz gösteren iki tümörün de çapı ortalama tümör çapına yakın veya ortalamadan yüksekti. İnvazyon derinliği her iki tümör için Clark V düzeyindeydi ve her iki tümör orta derece diferansiyasyon göstermekteydi. Lenf nodu metastazı yapmış bu iki olgu, bu parametreler açısından literatürle uyumlu bulundu ancak Slater ve ark.'nın çalışmasının aksine bu iki olguda PD-L1 ekspresyonu saptanmadı. Slater ve ark.'nın çalışmasında da dikkate alınan, metastaz riskinde artış ile ilişkili patolojik parametreler ile PD-L1 ekspresyonu arasında, serimizde istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Ancak az sayıda olgu ile daha ileri yorum yapmak mümkün değildir. Bu konu ile ilgili daha geniş serilerle araştırmaya ihtiyaç vardır.

İmmünoterapi ile ilgili gelişmeler kaydedildikçe, bu terapi ajanlarına karşı yanıt, tümörlerdeki PD-L1 ekspresyonunun durumu ve bunun immünhistokimyasal biyobelirteçler ile belirlenmesi merak konusu olmuştur. PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. İmmünhistokimyasal yöntem bunların içinde en sık kullanılanıdır. Farklı çalışmalarda kullanılan antikör klonundaki çeşitlilik, biyopsinin alım şekli ve PD-L1 ekspresyonunun tümör içerisindeki heterojen dağılımından kaynaklanabilecek farklılıklar, PD-L1 ekspresyonunun pozitif kabul edilmesi için gerekli farklı eşik değerler nedeniyle değerlendirmede fikir birliği bulunmamaktadır (85,89,97-99). Bu durum immünhistokimyasal değerlendirmede güçlük yaratmaktadır. Çalışmamızda kullanılan eşik değer ve değerlendirme kriterleri 22C3 klonu için genel literatür bilgileriyle uyumludur.

Literatürde immünohistokimyasal PD-L1 çalışması için kullanılan parafin blokların yaşı ile PD-L1 ekspresyonu arasında ters orantı bildirilmektedir. Olgularımız arasında 11 PD-L1 pozitif olgunun 5'inin materyalleri 2017-2018 yıllarına aittir. PD-L1 pozitifliği gösteren eski olgumuz 2011 yılına aittir. Optimal PD-L1 immünohistokimyasal çalışma şartlarını anlamak için geniş seriler gerekmektedir (100).

İmmünohistokimyasal PD-L1 değerlendirmesinde yoğunluk bir belirteç değildir. Membranöz boyanma olup olmadığı ve bunun tümör hücrelerinin yüzde kaçında olduğu önemlidir. Fakat Sunshine ve ark. çalışmalarında PD-L1 boyanma yüzdesi ile yoğunluğu arasında doğru orantı gözlemlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda PD-L1 pozitif olgulardan sadece 1 olguda boyanma şiddeti diğerlerine göre yüksektir. Bu olgu aynı zamanda %20 oranı ile en fazla tümör hücresinde ekspresyon izlenen olgudur.

Farklı tümörlerde PD-1/PD-L1 yolağı son zamanlarda ilgi çekmektedir. Topalian ve ark. malign melanom, KHDAK, böbrek hücreli karsinom, kastrasyona dirençli prostat karsinomu ve kolorektal kanserlerde anti-PD-1 yanıtını araştırmışlar, immünohistokimyasal olarak pozitif olan olguların bir kısmında yanıt alırken negatif olguların hiç birinde tedavi yanıtı alamamışlardır (101). Muenst ve ark da meme kanserinde PD-L1 ekspresyonu ve kötü prognoz ilişkisi saptamışlardır (102). Sang Byung Bae ve ark. yüksek TİL ile birlikte tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun toplam sürvi ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olup bağımsız risk faktörü olmadığından bahsetmişlerdir (103). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda PD-L1 ekspresyonu tam tersi şekilde meme kanserinde bağımsız bir risk faktörü olup iyi prognozla ilişkili olarak bildirilmiş, benzer şekilde Merkel hücreli karsinomlarda da iyi prognoz ile ilişkili saptanmıştır (104). Son dönemde KHDAK'de sp142 klonu kullanılan, PD-L1 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olarak gösterildiği bir çalışmada TİL ve tümör hücrelerinde PD-L1 boyanma düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda hasta yaşı, tümör çapı arttıkça boyanma oranının da artmakta olduğu belirtilmektedir. Fakat evre, tümör alt tipi, lenfatik, vasküler ya da perinöral invazyon gibi klinikopatolojik veriler ile PD-L1 boyanma durumu arasında ilişki saptanmadığı bildirilmektedir (105). Bizim çalışmamızda PD-L1 ekspresyonunun invazyon derinliği, tümör çapı, perinöral veya lenfatik invazyon gibi tümöre ait parametrelerle ve hastaya ait yaş, cinsiyet gibi hastaya ait demografik verilerle ilişkisini değerlendirdiğimizde PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır.

Akciğer kanserinde hangi ajan kullanılacaksa o ajanın tamamlayıcısı olan antikor ile immünohistokimyasal çalışma yapılmış olması gerekmektedir. Kutanöz nonmelanositik tümörlerde yeterince çalışma olmadığı için immünohistokimyasal çalışma için böyle bir gereklilik bulunmamaktadır. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde farklı PD-L1 antikorlarını karşılaştıran en kapsamlı çalışmalardan Blueprint-faz I'de FDA tarafından onaylanmış ticari 4 farklı PD-L1 klonu mevcuttur(81). Bir süre sonra bu çalışmanın devamı olan Blueprint-faz II çalışmasında 1 ticari antikor daha eklenmiş ve toplamda 5 klon FDA onayı almıştır (82)(102). Bu çalışmalara göre bu 5 antikordan 1 tanesi (sp142) diğerlerine göre daha az oranda tümör hücresinde boyanma gösterirken, son eklenen 78-10 klonu daha fazla PD-L1 pozitif tümör hücresi saptamaktadır. Diğer 3 antikor arasında (22C3, sp263, 28-8) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır . Malign melanomlarda da PD-L1 ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak saptayan antikorları karşılaştıran çalışmalar mevcuttur fakat kSHK veya BHK için yapılmış böyle bir çalışma henüz mevcut değildir (89). Daha önce sp142 klonu ile Slater ve ark. (22) kSHK'lerde %51 oranında, Diez ve ark. primer kSHK'lerin %26'sında (91), Varki ve ark. da kSHK'lerin %26'sında PD-L1 ekspresyonu bildirmişlerdir (106). Pedrero ve ark (20), Schaper ve ark. (46) kSHK olgularında E1L3N klonu ile; Gambichler ve ark. keratoakantomlar, in situ kSHK ve kSHK olgularında daha farklı bir klon ile PD-L1 ekspresyon durumunu araştırmışlardır (21). Chang ve ark. BHK'lerde (14), Amoils ve ark. da kSHK'lerde 2B11D11 klonu ile PD-L1 ekspresyonunu araştırmışlardır (107). Lipson ve ark. da BHK'lerde PD-L1 ekspresyonunu saptamak için 5H1 klonunu kullanmışlardır (23). Biz çalışmamızda literatürdeki kullanım yaygınlığını, antikorun ve gerek duyulduğu takdirde tedavi ajanının ülkemizdeki ulaşılabilirliği göz önünde bulundurarak 22C3 klonu kullandık.

Melanom dışı deri kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. Gambichler ve ark. baş ve boyun bölgesi yerleşimli kSHK'ler ve öncül lezyonlarından olan aktinik keratozlar (AK), in situ kSHK (Bowen hastalığı) ve keratoakantomlarda PD-L1 ekspresyonunu araştıran çalışmalarında; öncül lezyonlarda PD-L1 negatifliği invaziv SHK'lerde ise %26,9 oranında PD-L1 ekspresyonu belirtmişlerdir (17). PD-L1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde serimizdeki durum Gambichler ve ark.'nın invaziv kSHK'lerde saptadıkları ile benzerdir (21).

Amoils ve ark. yüksek riskli, metastatik; baş ve boyun bölgesi yerleşimli kSHK olgularında PD-L1 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, primer tümörlerde %35

oranında PD-L1 pozitifliği saptadıklarını, PD-L1 ekspresyon durumu ile tümör risk grubu arasında ilişki olmadığını bildirmektedir (107). Çalışmamızda da benzer şekilde tüm olgular primer tümördür. Olgularda % 44 oranında PD-L1 pozitifliği saptanmıştır ve tümör risk grubu ile PD-L1 ekspresyon durumu arasında ilişki kurulamamıştır.

Oh ve ark. ise kSHK'de PD-L1 ve PD-1 ekspresyonu ve tümör diferansiyasyon derecesinin ilişkisini araştırmış ve tümör diferansiyasyon derecesi ile PD-L1 ekspresyonu oranı arasında ilişki saptamamışlardır. Bulgular çalışmamızla örtüşmektedir fakat Oh ve ark. iyi diferansiye SHK grubunda sitoplazmik boyanmayı da pozitif olarak değerlendirmişlerdir (108). Bizim çalışmamızda ise sadece membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir.

sp263 klonu ile baş ve boyun bölgesi yerleşimli kSHK olgularında PD-L1 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada, %5 ve üzerinde tümörde veya TİL'de PD-L1 pozitifliği ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki tariflemektedir (109). Tam tersi olarak sp142 klonunun kullanıldığı başka bir çalışmada ise PD-L1 ekspresyonu ile metastaz riskinde artış bildirilmektedir (91). İlk çalışmada PD-L1 pozitifliği için eşik değer %5 ve üzeri olup ikinci çalışmada %1 ve üzerinde boyanma olması durumunda olgular pozitif kabul edilmiştir.

Varki ve ark. immünkompetan ve immünsuprese 66 kSHK olgusunda SP142 antikoru kullanarak PD-L1 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, %5 eşik değere göre olguların %26'sında tümörde PD-L1 ekspresyonu bildirmişlerdir (106). İmmünkompetan olguların %27'sinde ve immünsuprese olguların %19'unda PD-L1 pozitifliği saptamışlar fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Olgularımızın hiç birisinde bilinen immünsupresyon öyküsü yoktur ve %32'sinde %10'un altında, %12'sinde %10'un üzerinde tümör hücresinde PD-L1 pozitifliği saptanmıştır. Varki ve ark.'nın çalışmalarında immünkompetan gruptaki PD-L1 ekspresyon oranı ile çalışmamızdaki oranlar uyumludur.

Pedrero ve ark. baş ve boyun bölgesi yerleşimli kSHK'lerde E1L3N klonu kullanarak PD-L1 ekspresyonunu araştırmış ve lenf nodu metastazı riski ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (20). Aynı zamanda ekspresyonu pozitif kabul etmek için eşik değer olarak %25 oranını kullandıkları çalışmalarında diferansiyasyon derecesi azaldıkça, tümöre karşı inflamatuvar yanıt arttıkça tümörde PD-L1 ekspresyonunda artış gözlemlenmişlerdir. Herhangi bir seviyedeki PD-L1 ekspresyonu ile sadece belirgin inflamasyon arasında ilişki saptamışlardır. Schaper ve ark.  $\geq$  %1 eşik değer kullanıldığında



kSHK'lerin %26,5'inde ,  $\geq$  % 5 eşik değeri kullanıldığında ise %10,3'ünde PD-L1 pozitifliği bildirmektedir (46). Aynı zamanda tümöre eşlik eden inflamasyon yoğunluğu ile hem tümör hücrelerinde hem de TIL'de PD-L1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon belirtmektedir. Çalışmamızda kSHK olgularının 22'sinde değişen yoğunlukta inflamatuvar hücre yanıtı izlenmiş, tümör çevresindeki inflamasyon yoğunluğu ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Schaper ve ark. da çalışmalarında PD-L1 ekspresyonu, yaş, cinsiyet, tümör risk grubu ve tümör diferansiyasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmektedir. Bu bulgular çalışmamızla benzer özelliktedir.

Chang ve ark. çalışmalarında BHK'lerde 2B11D11 klonu ile PD-L1 ekspresyonunu araştırmışlar, olguların %89,9'unda tümör hücrelerinde PD-L1 pozitifliği saptamışlardır (14). Bu oran herhangi bir tümörde beklenenin çok üstündedir. Mevcut çalışmada immünohistokimyasal değerlendirme ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Çalışmalarımız arasında olguların yaşı, tümör yerleşim yeri, tümör alt tiplerinin oranı gibi benzerlikler mevcuttur. Fakat 22C3 klonu kullandığımız çalışmamızda BHK olgularının hiçbirinde PD-L1 ekspresyonu izlenmemiştir. BHK'lerde PD-L1 ekspresyon durumunu anlamak için daha fazla olgu ile çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza aldığımız, nadir görülen, baş ve boyun bölgesi dışı yerleşimli 25 SHK ve 42 BHK olgusunun tümünde yaş, cinsiyet, histolojik tümör alt tipi, tümör yerleşim yeri ve tümör çapı incelendi.
- 25 kSHK, 42 BHK olgusunun tamamı retrospektif olarak incelendi; orijinal tanı, ve güncel sınıflamaya göre verilen yeni tanı kaydedildi.
- kSHK olgularında eski terminoloji ile güncel sınıflama arasında fark yoktu.
- BHK olgularında 22 olguda alt tip olarak “solid” yerine nodüler, 2 olguda da “metatipik” yerine “bazoskuamöz karsinom” terimleri kullanılarak, tanılar güncel sınıflamaya uygun hale getirildi.
- Histomorfolojik olarak kSHK’lerde diferansiyasyon derecesi, invazyon derinliği, eşlik eden iltihabi yanıtın oranı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, tümörde bulunan yüksek risk kriterleri değerlendirildi.
- BHK’lerde tümör subtiplerine göre olgular yüksek ya da düşük risk grubu olarak ayrıldı.
- İmmünohistokimyasal olarak, PD-L1, CK 7 ve BHK’lerde p40 ekspresyon durumu değerlendirildi.
- Hem BHK hem de SHK olgularında yaş ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumludur.
- BHK olgularımızda en sık görülen yerleşim yeri gövde, en sık görülen alt tip ise nodüler BHK olup literatür ile uyumludur.
- Literatürle uyumlu şekilde yüzeysel bazal hücreli karsinom alt tipi gövde yerleşiminde daha yüksek oranda görülmektedir.
- BHK’lerde p40 ekspresyonu literatürle uyumludur.
- BHK’lerde tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu izlenmemiştir. Literatürde daha çok metastatik olgu bildirimleri yer almaktadır ve tümörlerde PD-L1 pozitifdir. Primer tümörde PD-L1 ekspresyonu ile bilgi kısıtlıdır. Çalışmamızda PD-L1 pozitif olması durumunda bunun hasta takibinde prognostik anlamı olup olmayacağını tespit etmeyi de hedefleyerek çalışmamıza sadece primer tümörler dahil edilmiştir. Literatürle olan bu uyumsuzluğun nedeni olgu seçimi olabilir.
- Literatürde BHK veya kSHK’ler için baş ve boyun bölgesi dışında yerleşmiş tümörleri ayrı ele alan çalışmalar bulunmamaktadır. Olgularımızdaki PD-L1 ekspresyon durumu farklılığı, bu daha az görülen yerleşim yerleri ile ilgili olabilir.
- BHK olgularından birinde tümör çevresinde yoğun lenfoid infiltrasyon mevcuttur. Bu hücrelerde PD-L1 pozitifliği izlenmiştir. Diğer olgularımızda belirgin iltihabi yanıt yoktur.
- BHK’ler çoğunlukla indolent tümörlerdir. BHK’lerde tümörde PD-L1 pozitifliğinin izlenmiyor oluşu bu tümörlerin indolent yapısıyla ilgili olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışma gerekmektedir.
- SHK’ler diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırıldığında orta derece ve iyi diferansiye grupta 12’şer olgu, az diferansiye grupta 1 olgu vardı.

- SHK'lerde 25 olgunun 11'inde (%44) değişik oranlarda PD-L1 ekspresyonu izlenmiştir.
- Az diferansiye SHK olgusu PD-L1 pozitif. Orta derece diferansiye 12 olgunun 5'inde (%41), iyi diferansiye 12 olgunun da 5'inde (%41) PD-L1 pozitif.
- PD-L1 pozitif olgular boyanma yüzdesine göre skorlandığında iyi diferansiye grupta sko2 2 düzeyinde boyanma olmaması, skor 2 düzeyindeki 3 olgunun da orta derece diferansiye olması dikkat çekiciydi.
- SHK'lerde PD-L1 pozitif olgularda aynı zamanda tümöre eşlik eden infiltrasyon da mevcuttur ve infiltrasyonda da PD-L1 pozitif hücreler mevcuttur.
- SHK'lerde PD-L1 ekspresyonu tümör çapı, invazyon derinliği, histolojik grade, tümör yerleşim yeri gibi parametrelerle ilişkilendirilememiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- SHK'lerin 6'sında lenfovasküler ya da perinöral invazyon, bu olguların da 2'sinde lenf nodu metastazı mevcuttur. Ancak PD-L1 ekspresyonu bu 6 olgunun 3'ünde izlenmektedir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon ile PD-L1 arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.
- PD-L1 veya CK 7 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi arasındaki ilişkiyi sağlıklı değerlendirmek için daha geniş serilerde çalışmaya ihtiyaç vardır.
- BHK'lerde CK7 ekspresyonu ile histolojik alt tip arasında istatistiksel anlam saptanmamıştır. Adneksiyal diferansiyasyon gösteren BHK olgusundaki, yüzeyel ve nodüler BHK'lerdeki CK7 pozitifliği literatürle uyumludur.
- SHK'lerde CK7 ekspresyonu iki olguda izlenmiştir. Bu bulgu literatürle uyumludur. CK7 pozitif iki olguda da PD-L1 ekspresyonu skor 1 düzeyindedir. Fakat bu ilişkiyi göstermek için daha fazla olguda çalışma gerekmektedir.
- Çalışmamızın zayıf yanı kısıtlı olgu sayısıdır. Daha geniş serilerle SHK ve BHK'lerdeki PD-L1 ekspresyon durumunu araştırmak faydalı olacaktır.
- PD-L1 pozitif 11 olgudan 5'i 2017-2018 yıllarına aittir. Aynı zamanda bu 5 olgu çalışmamıza o yıllarda dahil edilmiş tüm olgulardır. Literatürde 1-3 yıldan sonra materyal yaşı ile PD-L1 ekspresyonu arasında ters ilişki olabileceği bildirilmiştir.
- PD- L1 ekspresyonlarının belirlenmesinde önerilen yöntem immünohistokimyasal yöntemdir. Fakat farklı antikör klonları, değerlendirme kriterleri, farklı eşik değerler vb nedenlerle değerlendirme güçlükleri yaşanmaktadır. PD-L1 çalışmalarının standardizasyonu değerlendirmeyi kolaylaştıracaktır. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. A.G. M, S.E. B. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167–79.
2. Cochran AJ. McKee's Pathology of the Skin. McKee's Pathology of the Skin. 2012.
3. Patterson J. Weedon's Skin Pathology. 4th ed. Elsevier; 2015.
4. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):1–12.
5. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years. *Jama.* 2005;294(6):681–90.
6. Findlay M, Ally MS. Non-Melanoma Skin Cancers. *Plast Reconstr Surg Approaches Tech.* 2015;375(9715):100–14.
7. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2013;68(6):957–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.11.037>
8. Clarke LE, Andrea B, Warner NM, Barnwell PN, Helm KF. Expression of CK7, Cam 5.2 and Ber-Ep4 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2013;1–5.
9. Pulitzer M, Busam KJ. CK7 expression in primary cutaneous squamous cell carcinoma. 2010;966–72.
10. García-de-la-Fuente MR, Santacana M, Valls J, Vilardell F, Fernández Armenteros JM, Pujol R, et al. Cytokeratin Profile of Basal Cell Carcinomas According to the Degree of Sun Exposure and to the Anatomical Localization. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(5):342–8.
11. Andruszkow JHK, Oll M, Fo S, Knu R. p40 in Conjunction With CK20 and E-Cadherin Distinguishes Primary Adnexal Neoplasms of the Skin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;00:1–8.
12. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed

- death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4102–9.
13. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) – update 2018. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2019;17(5):562–76.
  14. Chang J, Zhu GA, Cheung C, Li S, Kim J, Chang ALS. Association between programmed death ligand 1 expression in patients with basal cell carcinomas and the number of treatment modalities. *JAMA Dermatology*. 2017;153(4):285–90.
  15. Goodman AM, Kato S, Cohen PR, Boichard A, Miller V, Stephens PJ, et al. Genomic Landscape of Advanced Basal Cell Carcinoma: Implications for Precision Treatment with Targeted and Immune Therapies. *Oncoimmunology*. 2017;7(3).
  16. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1 / PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. 2017;1–5.
  17. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, Jensen TJ, Ellison CK, Frampton G, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: Exceptional response to anti-PD1 therapy. *npj Genomic Med*. 2016;1(June):1–5.
  18. F. S, A. M, L. L, G. S, C. F, G. B, et al. Resistance to anti-PD-1-based immunotherapy in basal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018;6(1):2–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625015435%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0439-2>
  19. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatology*. 2017;153(4):299–303.
  20. García-Pedrero JM, Martínez-Cambler P, Diaz-Coto S, Munguia-Calzada P, Vallina-Alvarez A, Vazquez-Lopez F, et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):527–33.
  21. Gambichler T, Gnielka M, Rüdell I, Stockfleth E, Stücker M, Schmitz L. Expression of PD-L1 in keratoacanthoma and different stages of progression in

- cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(9):1199–204.
22. Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol.* 2016;43(8):663–70.
  23. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):1–5.
  24. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, Jensen TJ, Ellison CK, Frampton G, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *npj Genomic Med.* 2016;(August):1–5.
  25. Elder DE, Massi D, Scolyer RWR. WHO Classification of Skin Tumors. 4th ed. IARC; 2018.
  26. G. D. Basal cell carcinoma in outdoor versus indoor workers in Turkey. *Int J Dermatol* [Internet]. 2007;46(1):43–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007007852>
  27. Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC, Hill S. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):380–6.
  28. Alessi E, Venegoni L, Fanoni D, Berti E. Cytokeratin Profile in Basal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(3):249–55.
  29. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2010;12(3):299–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2031>
  30. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
  31. Li C, Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis. *Radiat Res.* 2016;
  32. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(2):237–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>

33. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(SUPPL. 3):22–31.
34. Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1208–16.
35. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1217–24.
36. Herr HW. PERCIVALL POTT, THE ENVIRONMENT AND CANCER. *BJU Int.* 2011;
37. Del Pino M, Bleeker MCG, Quint WG, Snijders PJF, Meijer CJLM, Steenbergen RDM. Comprehensive analysis of human papillomavirus prevalence and the potential role of low-risk types in verrucous carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2012;25(10):1354–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.91>
38. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th Ed. Springer. 2017.
39. Sadr AH, de Kerviler S, Kang N. Cutaneous basal cell carcinoma with endobronchial metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(7):e20–1.
40. Pham CM, Syed AA, Siddiqui HA, Keller RA, Kowalewski C. Case of metastatic basal cell carcinoma to bone marrow, resulting in myelophthisic anemia. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(2):34–6.
41. Cannon JGD, Russell JS, Kim J, Chang ALS. A case of metastatic basal cell carcinoma treated with continuous PD-1 inhibitor exposure even after subsequent initiation of radiotherapy and surgery. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2018;4(3):248–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2018.01.015>
42. Kasper M, Hohl D, Toftgård R. Basal cell carcinoma — molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest.* 2012;122(2):455–63.
43. Onishi M, Takahashi K, Maeda F, Akasaka T. A Case of Basal Cell Carcinoma with Outer Hair Follicle Sheath Differentiation. *Case Rep Dermatol.* 2015;7(3):352–7.

44. Chen SX, Cohen PR. Basal Cell Carcinoma with Osteoma Cutis. *Cureus*. 2018;10(8):2–9.
45. Helen Kaporis DJQDRD. Peritumoral Inflammation in Basal Cell Carcinoma: Fundamentals, Clinical Significance, and Changes After Topical Imiquimod Therapy. *Cosmet Dermatology*. 2008;21:38–43.
46. Schaper K, Köther B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death-ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1354–6.
47. Yada K, Kashima K, Daa T, Kitano S. Expression of CD10 in Basal Cell Carcinoma: The American Journal of Dermatopathology. 2004;26(6):463–71. Available from: [http://journals.lww.com/amjdermatopathology/Abstract/2004/12000/Expression\\_of\\_CD10\\_in\\_Basal\\_Cell\\_Carcinoma.4.aspx](http://journals.lww.com/amjdermatopathology/Abstract/2004/12000/Expression_of_CD10_in_Basal_Cell_Carcinoma.4.aspx)
48. Leblebici C, Bambul Sığircı B, Kelten Talu C, Koca SB, Huq GE. CD10, TDAG51, CK20, AR, INSM1, and Nestin Expression in the Differential Diagnosis of Trichoblastoma and Basal Cell Carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(1):19–27.
49. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2016;48(4):398–406.
50. Goodman AM, Kato S, Cohen PR, Boichard A, Frampton G, Miller V, et al. Genomic landscape of advanced basal cell carcinoma: Implications for precision treatment with targeted and immune therapies. *Oncoimmunology*. 2018;7(3).
51. Cohen MM. The Hedgehog Signaling Network\*. *Epstein's Inborn Errors Dev*. 2016;28(July):270–7.
52. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;
53. Parekh V SJ. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):503–25.
54. Golomb L, Sagiv A, Pateras IS, Maly A, Krizhanovsky V, Gorgoulis VG, et al. Age-associated inflammation connects RAS-induced senescence to stem cell dysfunction and epidermal malignancy. *Cell Death Differ* [Internet]. 2015;22(11):1764–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2015.21>



55. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Seminar Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;
56. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–10.
57. Cohen PR, Kato S, Goodman AM, Ikeda S, Kurzrock R. Appearance of new cutaneous superficial basal cell carcinomas during successful nivolumab treatment of refractory metastatic disease: Implications for immunotherapy in early versus late disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1–7.
58. Fischer S, Ali OH, Jochum W, Kluckert T, Flatz L, Siano M. Anti-PD-1 Therapy Leads to Near-Complete Remission in a Patient with Metastatic Basal Cell Carcinoma. *Oncol Res Treat*. 2018;41(6):391–4.
59. Que SKT, Zwald FO, Msce CDS. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Management of Advanced and High-stage tumors. *J Am Dermatology* [Internet]. 2018;78(2):249–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.058>
60. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016;4(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3>
61. Deinlein T, Lax SF, Schwarz T, Giuffrida R, Schmid-Zalaudek K, Zalaudek I. Rapid response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum: Case report and review of the literature. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;83:99–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.022>
62. Tran DC, Colevas AD, Chang ALS. Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatology*. 2017.
63. Chang ALS, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatology*. 2016.
64. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22(1):329–60.
65. Abbas Abul LAHP. *Cellular and Molecular Immunology*. 11th ed. Elsevier; 2017.

66. Ledbetter JA, Imboden JB, Schieven GL, Grosmaire LS, Rabinovitch PS, Lindsten T, et al. CD28 ligation in T-cell activation: evidence for two signal transduction pathways. *Blood* [Internet]. 1990;75(7):1531–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2156582>
67. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2890840>. *Science* (80- ). 1996;271(5256):1734–6.
68. Guan J, Lim KS, Mekhail T, Chang CC. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade a key player against various cancers. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(6):851–61.
69. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* [Internet]. 1992;11(11):3887–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1396582><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC556898>
70. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: From discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–24.
71. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223–5.
72. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(19):12293–7.
73. Xiang X, Yu P-C, Long D, Liao X-L, Zhang S, You X-M, et al. Prognostic value of PD &#x2013;L1 expression in patients with primary solid tumors. *Oncotarget*. 2018;9(4):5058–72.
74. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(5):1021–34.
75. Chamoto K, Al-habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;410:75–97.
76. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, Donnell EO, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24 . 1 amplification , increased PD-1 ligand expression , and further induction via JAK2 in nodular sclerosing

- Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268–78.
77. Wang Y, Wang H, Yao H, Li C, Fang J, Xu J. Regulation of PD-L1 : Emerging Routes for Targeting Tumor Immune Evasion. *Front Pharmacol*. 2018;9(May):1–13.
  78. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608.
  79. Kaunitz GJ, Cottrell TR, Lilo M, Muthappan V, Esandrio J, Berry S, et al. Melanoma subtypes demonstrate distinct PD-L1 expression profiles. *Lab Investig*. 2017;
  80. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and down stream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):4014–21.
  81. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(2):208–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2228>
  82. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(9):1302–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.013>
  83. Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2017;8(7):747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30333937><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6188092>
  84. Bickels J, Kollender Y, Merinsky O, Meller I. Coley's toxin: Historical perspective. *Israel Medical Association Journal*. 2002.
  85. Böger C, Behrens H-M, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17).
  86. Okazaki T, Wang J. PD-1/PD-L pathway and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005;38(5):353–7.

87. Cox MA, Nechanitzky R, Mak TW. Check point inhibitors as therapies for infectious diseases. *Current Opinion in Immunology*. 2017.
88. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;
89. Sunshine JC, Nguyen PL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Berry S, Esandrio J, et al. PD-L1 expression in melanoma: A quantitative immunohistochemical antibody comparison. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4938–44.
90. Kim H, Kwon HJ, Park SY, Park E, Chung J-H. PD-L1 immunohistochemical assays for assessment of therapeutic strategies involving immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a comparative study. *Oncotarget*. 2017;8(58):98524–32.
91. García-Díez I, Hernández-Ruiz E, Andrades E, Gimeno J, Ferrándiz-Pulido C, Yébenes M, et al. PD-L1 Expression is Increased in Metastasizing Squamous Cell Carcinomas and Their Metastases. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(9):647–54.
92. Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, Kähler K, Weichenthal M, Schwarz T, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2017;77:84–7.
93. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1382–6.
94. Scognamiglio G, De Chiara A, Di Bonito M, Tatangelo F, Losito NS, Anniciello A, et al. Variability in immunohistochemical detection of programmed death ligand 1 (PD-1) in cancer tissue types. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):1–11.
95. Tacha D, Bremer R, Haas T, Qi W. An immunohistochemical analysis of a newly developed, mouse monoclonal p40 (BC28) antibody in lung, bladder, skin, breast, prostate, and head and neck cancers. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;
96. Xu S, Yu H, Fu G, Fan X, Jia R. Programmed death receptor Ligand 1 expression in eyelid sebaceous carcinoma: a consecutive case series of 41 patients. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(3):e390–6.

97. Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, Hanaoka J, Daigo Y. Scoring of PD-L1 expression intensity on pulmonary adenocarcinomas and the correlations with clinicopathological factors. *ESMO Open*. 2016;1(4):1–8.
98. Yu J, Wang X, Teng F, Kong L. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016;Volume 9:5023–39. Available from: <https://www.dovepress.com/pd-l1-expression-in-human-cancers-and-its-association-with-clinical-ou-peer-reviewed-article-OTT>
99. Kim H, Kwon HJ, Park SY, Park E, Chung J-H. PD-L1 immunohistochemical assays for assessment of therapeutic strategies involving immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a comparative study. *Oncotarget*. 2017;
100. Teixidó C, Vilarinho N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018.
101. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;
102. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):15–24.
103. Bae SB, Cho HD, Oh M-H, Lee J-H, Jang S-H, Hong SA, et al. Expression of Programmed Death Receptor Ligand 1 with High Tumor-Infiltrating Lymphocytes Is Associated with Better Prognosis in Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):242.
104. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Luber BS, Wang H, et al. PD-L1 Expression in the Merkel Cell Carcinoma Microenvironment: Association with Inflammation, Merkel Cell Polyomavirus, and Overall Survival. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(1):54–63.
105. Şahin S, Batur Ş, Aydın Ö, Öztürk T, Turna A, Öz B. Programmed Death-Ligand-1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Prognosis. *Balkan Med J*. 2019;36(3):184–9.
106. Varki V, Ioffe OB, Bentzen SM, Heath J, Cellini A, Feliciano J, et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2018;67(5):805–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-018-2138-8>

107. Amoils M, Kim J, Lee C, Sunwoo JB, Colevas AD, Aasi SZ, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2019;160(1):93–9.
108. Oh ST, Yang KJ, Lee J-U, Bae JM, Park HJ, Kim JW, et al. Differential expression of PD-1 according to the histologic differentiation of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2019;0–2.
109. Roper E, Lum T, Ashford BG. PD-L1 expression predicts longer disease free survival in high risk head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. 2017;49:499–505.

