

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM ve TRİKOBLASTOM/
TRİKOEPİTELYOMADA SUPRABASİN, İSTMİN-1 ve
PODOKALİKSİN İMMUNREAKTİVİTESİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sibel KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Betül DEMİR**

**ELAZIĞ
2025**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Betül DEMİR

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Betül DEMİR _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimde ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana ışık olan ve benim için bir hocadan çok daha fazlası olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Betül Demir'e; tez çalışma sürecimde ve eğitimimde büyük katkıları olan, birlikte çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Demet Çiçek'e;

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalıştığım, asistan arkadaşlarıma ve Fırat dermatoloji ailesine;

Hayatımın her aşamasında sabır ve özveriyle beni destekleyerek yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada Bazal Hücreli Karsinom (BHK) ve Trikoblastom/ Trikoepitelyom (TB/TE) tanısı konmuş hastalardan alınan doku örneklerinden Suprabasin (SBSN), İsthmin-1 (İSM-1) ve Podokaliksin (PODXL) immüno reaktivitelerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlandı.

Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 20 adet BHK, 20 adet TB/TE tanısı konmuş deri dokusu örneği ve kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki herhangi bir patolojiye rastlanmayan sağlıklı deri dokusu örneği olmak üzere toplam 60 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmaya alınmadı. Elde edilen deri örneklerinin tanıları doğrulandıktan sonra parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan doku kesitlerine PODXL, İSM ve SBSN için indirekt immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu yöntemle primer antikorla nemli ortamda inkübe edilmiş dokulara biyotinli sekonder antikor uygulanarak ve streptavidinli enzimle (peroksidaz veya alkalen fosfataz) inkübasyon yapıldı ve enzim substratı olan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) veya 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) kromojenleri uygulandı. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) kriter alınarak bir histoskor oluşturuldu. Hesaplamalarda histoskor = yaygınlık x şiddet formülü kullanıldı. Elde edilen veriler statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldıktan sonra iki gruplu değişkenlerde bağımsız örneklem t testi iki gruptan fazla değişkenlerde ise varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmada BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta grubunun ve kontrol grubunun SBSN histoskorlarının ortalaması 0.115 ± 0.036 ; 0.105 ± 0.022 ; 0.410 ± 0.060 (sırasıyla) olarak tespit edildi. BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta grubunun ve kontrol grubunun İSM-1 histoskorlarının ortalaması 0.385 ± 0.046 ; 1.815 ± 0.247 ; 0.895 ± 0.187 (sırasıyla) olarak tespit edildi. BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta

grubunun ve kontrol grubunun PODXL histoskorlarının ortalaması 0.395 ± 0.035 ; 1.785 ± 0.283 ; 0.105 ± 0.022 (sırasıyla) olarak tespit edildi.

Suprabasin immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BHK ve TB/TE gruplarında SBSN immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile TB/TE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.740$) İSM-1 immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BHK grubunda İSM-1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma TB/TE grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile karşılaştırıldığında TB/TE grubunda İSM-1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.001$). PODXL immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BHK ve TB/TE gruplarında PODXL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile karşılaştırıldığında TB/TE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$).

Sonuç olarak bu çalışmada BHK ve TB/TE patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülen üç molekül olan SBSN, İSM-1 ve PODXL immünreaktivitesi incelendi. Genel olarak onkoprotein veya tümör belirteci olarak bilinen ve aşırı ekspresyonu tümör proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkili bulunan SBSN'nin BHK ve TB/TE için bir biyobelirteç olmadığını düşünüldü. Kanser karşıtı potansiyele sahip olduğu düşünülen İSM-1'in ve birçok malignitede eksprese edilen ve tümör göçünü, invazyonu, metastazları ve kemoterapiye direnci kolaylaştırarak tümör agresifliği ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülen PODXL'nin BHK patogeneze katkı sağlamış olabileceği düşünüldü. Ek olarak SBSN, İSM-1 ve PODXL'nin TB/TE'yi histolojik olarak taklit edebilen çeşitli maligniteler ile ayırıcı tanısında yararlı olabilecek bir immunhistokimyasal belirteç olabileceği düşünüldü. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu konuda daha net veriler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, trikoblastom, trikoepitelyoma, suprabasin, isthmin-1, podokaliksin

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION OF THE IMMUNOREACTIVITY OF SUPRABASIN, ISTHMIN-1 AND PODOCALYXIN IN BASAL CELL CARCINOMA AND TRICHOBLASTOMA/TRICHOEPITHELIOMA

This study aimed to investigate the immunoreactivity of Suprabasin (SBSN), Isthmin-1 (ISM-1), and Podocalyxin (PODXL) in tissue samples obtained from patients diagnosed with Basal Cell Carcinoma (BCC) and Trichoblastoma/Trichoepithelioma (TB/TE) using immunohistochemical analysis.

A total of 60 skin tissue samples were included in the study, comprising 20 BCC cases, 20 TB/TE cases, and 20 healthy skin samples adjacent to the pathological tissue, serving as the control group, retrieved from the archives of the Department of Pathology. Tissue samples from patients diagnosed with other dermatological diseases, malignancies, or diabetes mellitus were excluded from the study. Following confirmation of diagnoses, tissue sections of 5-6 μm thickness were obtained from paraffin blocks and subjected to indirect immunohistochemical staining for PODXL, ISM-1, and SBSN. In this method, primary antibody-incubated tissues were treated with a biotinylated secondary antibody in a humid environment, followed by incubation with a streptavidin-conjugated enzyme (peroxidase or alkaline phosphatase), and chromogens such as 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) or 3,3'-diaminobenzidine (DAB) were applied. A histoscore was established based on the extent of immunoreactivity (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%) and intensity (0: none, +0.5: very weak, +1: weak, +2: moderate, +3: strong). Calculations employed the formula $\text{histo-score} = \text{prevalence} \times \text{intensity}$. Data obtained were analyzed using the statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA). After conducting the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality tests, the independent samples t-test was used for two-group variables, while the analysis of variance (ANOVA) was used for variables with more than two groups. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

In this study, the mean SBSN histoscores of the BCC, TB/TE, and control groups were 0.115 ± 0.036 , 0.105 ± 0.022 , and 0.410 ± 0.060 , respectively. The mean

ISM-1 histoscores of the BCC, TB/TE, and control groups were 0.385 ± 0.046 , 1.815 ± 0.247 , and 0.895 ± 0.187 , respectively. The mean PODXL histoscores of the BCC, TB/TE, and control groups were 0.395 ± 0.035 , 1.785 ± 0.283 , and 0.105 ± 0.022 , respectively.

Immunohistochemical analysis of suprabasin immunoreactivity revealed a statistically significant decrease in SBSN immunoreactivity in the BCC and TB/TE groups compared to the control group ($p < 0.001$ for both). However, no statistically significant difference was observed between the BCC and TB/TE groups ($p = 0.740$). Regarding ISM-1 immunoreactivity, a statistically significant decrease was detected in the BCC group, whereas a significant increase was observed in the TB/TE group compared to the control group ($p < 0.001$ for both). Additionally, ISM-1 immunoreactivity in the TB/TE group was significantly higher than in the BCC group ($p < 0.001$). Immunohistochemical analysis of PODXL immunoreactivity demonstrated a statistically significant increase in PODXL expression in both the BCC and TB/TE groups compared to the control group ($p < 0.001$ for both). Furthermore, PODXL immunoreactivity was significantly higher in the TB/TE group compared to the BCC group ($p < 0.001$).

This study investigated the immunoreactivity of three molecules—SBSN, ISM-1, and PODXL—which are thought to contribute to the pathogenesis of BCC and TB/TE. SBSN, which is generally known as an oncoprotein or tumor marker and whose overexpression is associated with tumor proliferation and invasion, was not considered a potential biomarker for BCC and TB/TE. ISM-1, believed to possess tumor-suppressive potential, and PODXL, which is expressed in various malignancies and is directly associated with tumor aggressiveness by facilitating tumor migration, invasion, metastasis, and resistance to chemotherapy, may contribute to BCC pathogenesis. Additionally, SBSN, ISM-1, and PODXL were considered potential immunohistochemical markers that could aid in the differential diagnosis of TB/TE from various malignancies that may histologically mimic it. Future studies may provide more conclusive data on this subject.

Keywords: Basal cell carcinoma, trichoblastoma, trichoepithelioma, suprabasin, isthmin-1, podocalyxin

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
KISALTMALAR LİSTESİ	XIII
1.GİRİŞ	1
1.1. Bazal Hücreli Karsinomla İlgili Genel Bilgiler	4
1.1.1. Tanım	4
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
1.1.4. Patogenez	8
1.1.4.1. BHK İlişkili Genodermatozlar	10
1.1.4.1.1. Gorlin Sendromu	10
1.1.4.1.2. Bazex–Dupré–Christol Sendromu	10
1.1.4.1.3. Kseroderma Pigmentosum	10
1.1.4.1.4. Okulokutanöz Albinizm	10
1.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı	11
1.1.5.1. Klinik Alt Tipler	11
1.1.5.1.1. Nodüler Bazal Hücreli Karsinom	11
1.1.5.1.2. Yüzeyel Bazal Hücreli Karsinom	11
1.1.5.1.3. Morfeiform (Sklerozan) Bazal Hücreli Karsinom	12
1.1.5.1.4. İnfiltratif Bazal Hücreli Karsinom	12
1.1.5.1.5. Pigmente Bazal Hücreli Karsinom	12
1.1.5.1.6. Fibroepitelyal Tip Bazal Hücreli Karsinom	13
1.1.5.2. Dermatoskopi	13
1.1.5.3. Tanı	14
1.1.6. Histopatoloji	15
1.1.7. Seyir ve Prognoz	18
1.1.8. Tedavi	20
1.1.8.1. Cerrahi Tedaviler	20
1.1.8.2. Ablatif Tedaviler	23

1.1.8.2.1. Küretaj ve Elektrodesikasyon	23
1.1.8.2.2. Kriyoterapi	23
1.1.8.2.3. Karbondioksit Lazerle Ablasyon	24
1.1.8.3. Topikal Tedaviler	24
1.1.8.4. Fotodinamik Tedavi	24
1.1.8.5. Radyasyon Tedavisi	25
1.1.8.6. Hedefe Yönelik Tedaviler	26
1.2 Trikoblastom ve Trikoepitelyoma İle İlgili Genel Bilgiler	26
1.2.1. Tanım	26
1.2.2. Epidemiyoloji	26
1.2.3. Etiyoloji ve Patogenez	27
1.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı	27
1.2.4.1. Soliter Trikoepitelyoma	28
1.2.4.2. Multipl Trikoepitelyoma	28
1.2.4.3. Desmoplastik Trikoepitelyoma	28
1.2.5. Histopatoloji	28
1.2.6. İmmünohistokimya	30
1.2.7. Ayırıcı Tanı	30
1.2.7.1. Trikoblastomda Ayırıcı Tanı	30
1.2.7.2 Trikoepitelyomada Ayırıcı Tanı	31
1.2.7.2.1. İnfundibulokistik Bazal Hücreli Karsinom	31
1.2.7.2.2. İnfiltratif-Skleroza Bazal Hücreli Karsinom	32
1.2.7.2.3. Trikoblastom	32
1.2.7.2.4. Trikoadenom	32
1.2.7.2.5. Mikrokistik adneksal karsinom	32
1.2.7.2.6. Siringom	33
1.2.8. Tedavi	33
1.3. Suprabasin, İsthmin-1 ve Podokaliksin	34
1.3.1. Suprabasin	34
1.3.2. İsthmin-1	35
1.3.3. Podokaliksin	39
2. GEREÇ ve YÖNTEM	43
2.1. İmmünohistokimyasal Analiz	43
2.2. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR	44
3.1. Suprabasin İmmünreaktivitesi	44

3.2. İsthmin-1 İmmünreaktivitesi	44
3.3. Podokaliksin İmmünreaktivitesi	44
4.TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	58
6. ÖZGEÇMİŞ	66



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bazal Hücreli Karsinom Gelişimi İçin Risk Faktörleri	8
Tablo 2. Bazal Hücreli Karsinomun Histolojik Benzerleri	18
Tablo 3. Bazal Hücreli Karsinom Rekürrensi İçin Risk Faktörleri	19
Tablo 4. Trikoblastom ve Bazal Hücreli Karsinomun Histopatolojik Ayırıcı Özellikleri	30
Tablo 5. Bazal Hücreli Karsinom ve Trikoblastomanın Ayırıcı Tanısında Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler	31
Tablo 6. Suprabasin, İsthmin-1 ve Podokaliksin İmmünreaktivitesi Histoskorları	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sonik Hedgehog Sinyal Yolağı	9
Şekil 2.	Primer Bazal Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi Algoritması	21
Şekil 3.	Rekürren Bazal Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi Algoritması	22
Şekil 4.	İSM-1 Rekombinasyonunun Şematik Diyagramı	35
Şekil 5.	Kontrol Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	45
Şekil 6.	BHK Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	45
Şekil 7.	TB/TE Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	46
Şekil 8.	Kontrol Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	46
Şekil 9.	BHK Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	46
Şekil 10.	TB/TE Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	47
Şekil 11.	Kontrol Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	47
Şekil 12.	BHK Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	47
Şekil 13.	TB/TE Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)	48
Şekil 14.	Kontrol, BHK ve TB/TE gruplarındaki suprabasin, İSM-1 ve PODXL histoskorları	48

KISALTMALAR LİSTESİ

34BE12	: Sitokeratin 34 beta E12
AKT	: AKV retrovirüs farelerinin timomaları
ALA	: Aminolevulinik asit
Bcl 2	: B hücreli lenfoma 2
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
BHK	: Bazal hücreli karsinom
BMI-1	: B-lenfoma Mo-MLV ekleme bölgesi-1
BORIS	: Baskılanmış bölgelerin düzenleyici kardeşi
CD	: Farklılaşma kümesi
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CK	: Sitokeratin
CTNNB1	: Katenin beta 1
CYLD	: Cyldromatous
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMA	: Epitelyal membran antijeni
FDA	: Gıda ve ilaç dairesi
FDT	: Fotodinamik tedavi
GLI	: Gliomaya bağlı onkogen
GRP78	: Glukoz düzenleyici protein – 78 kDa
HH	: Hedgehog
İSM-1	: İsthmin-1
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
MAL	: Metil aminolevülinat
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MDDK	: Melanom dışı deri kanseri
NFKB	: Nükleer faktör kappa B
NHERF1	: Na ⁺ /H ⁺ değiştirici düzenleyici faktör 1
OCA2	: Okülokutanöz albinizm 2
PCNA	: Çoğalan hücre nükleer antijeni
PHLDA 1	: Pleckstrin homoloji benzeri alan ailesi A üyesi 1

PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
PODXL	: Podokaliksin
PTCH	: Patched
PUVA	: Psoralen+UVA
SBSN	: Suprabasin
SHK	: Skuamoz hücreli karsinom
SMO	: Smoothened
Sp1	: Spesifite proteini 1
SUFU	: Suppressor of fused
TB	: Trikblastom
TE	: Trikoepitelyoma
TLR-7	: Toll benzeri reseptör -7
TP53	: Tümör proteini 53
TYR	: Tirozinaz
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WNT	: Wingless tip
WT1	: Wilms tümörü 1

1.GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom (BHK), dünya çapında en sık görülen deri malignitesidir (1). BHK, melanom dışı deri kanseri (MDDK) vakalarının yaklaşık %75-80'ini oluştururken, skuamöz hücreli karsinom (SHK) %25 kadarını oluşturmaktadır (2). BHK görülme sıklığı ile ilgili olarak belirgin coğrafi farklılıklar rapor edilmiştir. En yüksek insidans Avustralya'da rapor edilmiştir (yılda 1.000/100.000 kişi), bunu Amerika Birleşik Devletleri (sırasıyla 212-407/100.000 kadın ve erkek kişi/yıl) ve Avrupa (Birleşik Krallık'ta ortalama aralık 76.21/100.000 kişi/yıl) izlemektedir. En düşük insidans Afrika'da gözlenmektedir (<1/100.000 kişi/yıl) (3). BHK insidansı, bir ülkenin coğrafi enlemiyle ve o ülkede yaşayanların deri pigmentasyonu ile ters orantılıdır (1,2). BHK'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Ortalama tanı yaşı 68'dir. Erkekler genellikle kadınlardan daha yüksek BHK oranlarına sahiptir (4). Ultraviyole (UV) radyasyonu, BHK için en önemli çevresel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1). İleri yaş, erkek cinsiyet, fitzpatrik deri tipi 1-2, kırmızı saç rengi, mavi-yeşil göz rengi, çocukluk döneminde çillenme olması, kuzey Avrupa kökenli olmak, bireyin güneş yanığına yatkınlığının olması, geçmişte BHK öyküsünün olması BHK gelişimi için önemli risk faktörleridir. Coğrafi çeşitlilik BHK insidansı ile pozitif olarak ilişkilidir. İnsidans oranı ekvatora yakın yerlerde yaşayanlarda daha yüksektir (2,5). Derinin BHK'si anormal hedgehog (HH) sinyali ile yönlendirilir. HH sinyal yolağının aktivasyonuna yol açan mutasyonlar, BHK'nin gelişimi ile ilişkilidir (6). Klinikte baş, boyun veya gövdede yeni ortaya çıkan, pembe, incimsi bir papül şeklinde başlar. Papüller sıklıkla ülser olur ve kanar (7). BHK'nin nodüler, infiltratif, fibroepitelyal, morfeiform ve yüzeysel olmak üzere her biri kendine özgü klinik ve histopatolojik özelliklere sahip çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır (4). BHK tanısı için ilk işlem muayenedir. Ardından dermatoskopi yapılır ve biyopsi ve histopatolojik inceleme ile tanı doğrulanır (8). BHK için dermatoskopik kriterler, dallanan ve doğrusal damarlar (dallanan ve yüzeysel telanjiyektaziler), multipl erozyonlar, ülserasyon, değişken boyutlarda mavimsi gri globüller (ovoid yuvalar, globüller ve odaklanmış noktalar), ortak bir tabana bağlı radyal çizgiler (yaprak benzeri alanlar), merkezi bir noktaya veya globule yaklaşan radyal çizgiler (tekerlek benzeri yapılar), konsantrik yapılar ve yapısız beyaz alanlar (porselen yapılar, beyaz

kesişen çizgiler veya beyaz globüller) olarak bildirilmiştir (9). BHK foliküler ve interfoliküler keratinosit kök hücrelerinden gelişir. Mikroskopik olarak BHK, tümör nodüllerinin kenarlarında değişken biçimde belirgin palizatlanma sergileyen büyük, uzun çekirdeklere sahip hücrelerden oluşur. Sitoplazma göze çarpmayan, soluk veya hafif eozinofilik olabilir. Mitozlar ve tek hücreli apoptozlar genellikle mevcuttur ve belirgin olabilir. İntratümöral müsin büyük havuzlar veya kistik boşluklar oluşturabilir. Değişken oranlarda müsin, lenfositik inflamasyon, belirgin fibroblastlar ve kollajen kalınlaşması sergileyen karakteristik bir miksoinflamatuvar stroma ile ilişkilidirler. BHK'nin karakteristik bir özelliği mikroskopik olarak görünür yarıklar yaratan tümör adaları çevresinde stromanın retraksiyonudur. Bu özellik her zaman görülemeyebilir ancak görülürse histolojik benzerlerinden ayırt etmede faydalıdır (2,3,10). Cerrahi çoğu BHK vakası için standart tedavidir. Tümörün özelliklerine (büyüklüğü, yerleşimi, önceki nüksleri, histolojik alt tipi) göre standart eksizyon veya mikrografik cerrahi (Mohs) kullanılabilir. Cerrahi dışı yöntemler arasında imikimod, 5-florourasil, fotodinamik tedavi (FDT), kriyoterapi, radyoterapi, HH inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (3).

Trikoblastom (TB) ve trikoepitelyoma (TE), foliküler germinatif diferansiyasyon gösteren benign tümörlerdir (11). Genel popülasyonda (aynı zamanda ailesel genetik sendromlarda) TB/TE'nin kesin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte vakalar nadir olarak gözlenmektedir. Sporadik lezyonların çoğu 40 yaş ve üzeri yetişkinlerde görülür. (12). TE ve TB'nin etiyolojisi ve patofizyolojisi yalnızca kısmen anlaşılmıştır. Multipl TE, multipl famiyal trikoepitelyoma adı verilen bir ailesel genetik durumla ilişkili olabilir. Multipl famiyal trikoepitelyoma, tümör supresör genleri etkileyen iki otozomal dominant mutasyonla bağlantılı bir hastalıktır. İlk gen kromozom 9q21'dedir. İkincisi, Brooke-Spiegler sendromunda da rol oynayan gen olan kromozom 16q12-q13'teki cylindromatous tümör supresör gendir (CYLD). TE gibi, TB vakalarının çoğu sporadik ve izole olarak ortaya çıkar. Çoğu soliter TB lezyonu 9q22.3 mutasyonlarıyla ilişkilidir (12). TB'nin tipik klinik görünümü, genellikle yüz, boyun veya saçlı deride yerleşen, deri renginde, yavaş büyüyen (0,5-3 cm boyutunda) papül veya nodüllerdir. TB'ler en sık yaşamın 4. ve 6. dekatları arasında görülür ve önemli bir cinsiyet dağılımı yoktur. (13). TE, genç kadınlarda, gövde üst kısmı ya da yüz santralinde yerleşen, küçük, soliter ya da multipl deri

renginde nodüler lezyonlar şeklindedir. Soliter, multipl ve dezmoplastik varyantları bulunmaktadır. (14). Histolojik olarak TB, epidermise bağlantısı olmayan oldukça büyük bir dermal tümör olarak görünmektedir. İyi sınırlı olup, çok sayıda büyük veya küçük nodüller halinde düzenlenebilen primitif bazaloid hücrelerden oluşur (12). TE'ler, histopatolojik olarak, yuvalar veya ince kordonlar halinde düzenlenmiş, periferik palizatlı bazaloid hücrelerin dermal proliferasyonlarından oluşurlar. Bazen epidermisle veya komşu normal foliküllerle bağlantıları vardır. Tümörü yakından çevreleyen yumuşak içsi hücrelerin bulunduğu yoğun pembe fibröz bir stroma vardır. Papiller mezenkimal cisimler görülebilir ancak her zaman mevcut değildir. Bunlar yoğun stroma içindeki, bazaloid epitel yuvalarına girintili ve çıkıntılı olan küçük oval/yuvarlak-içsi hücre kümeleridir Keratin kistleri ve kalsifikasyonlar sıklıkla mevcuttur (15). Soliter TE'ler/TB'ler benignidir ve tam cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Cerrahi eksizyon dışında elektrocerrahi, dermabrazyon, kriyoterapi, radyasyon tedavisi, lazer tedavileri (karbon dioksit, erbiyum: YAG ve diode) gibi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. (12).

Suprabasin (SBSN), insanlarda ve farelerde epidermis, dil, özofagus ve mide dahil olmak üzere epitelin suprabazal katmanlarında ifade edilen salgılanan bir proteindir (16). SBSN izoformları, hücresel sinyalizasyonu (AKV retrovirüs farelerinin timomaları (AKT), wingless-tip (WNT)/ β -katenin ve/veya mitojenle aktive olan protein kinaz (p38MAPK) sinyalleme) ve migrasyon, proliferasyon, neovaskülarizasyon, tedavi, apoptoz ve immün direnç gibi çeşitli hücresel süreçleri indükleyen varsayılan sinyal molekülleridir. Bu nedenle, SBSN bir onkogen olarak kabul edilir ve akciğer karsinomu ve miyelodisplastik sendromlar gibi bazı hastalıklarda önerilen bir biyobelirteçtir (17).

İsthmin (İSM), ilk olarak *Xenopus* gastrula embriyolarında tespit edilen, adipositler tarafından salgılanan bir polipeptittir. Son çalışmalar İSM'nin büyüme ve gelişme, anjiyogenez ve metabolizmadaki biyolojik fonksiyonlarına odaklanmıştır. İSM-1, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, anjiyogenezi ve bağışıklık mikro ortamlarını düzenleyerek kanserin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynar (18).

CD34 ailesinin glikozile edilmiş bir hücre yüzeyi siyalomüsini olan PODXL, normalde böbrek podositlerinde, vasküler endotel hücrelerinde, hematopoietik

progenitörlerde, mezotelyumda ve nöronların bir alt kümesinde ifade edilir. Özellikle epitelyumdan kaynaklanan birçok kanserin PODXL'yi aşırı eksprese ettiği bildirilmiştir. Eldeki veriler, PODXL'nin aşırı ifadesinin kötü prognoz, daha agresif tümör ilerlemesi, olumsuz tedavi sonuçları ve muhtemelen kemoterapi direnci ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. PODXL'nin, metastaz için bir aracı olarak, kanser hastalarında metastaz potansiyelini ve prognozu değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (19).

Bazal hücreli karsinom getirdiği kozmetik ve fonksiyonel komorbiditeler dışında yaşamı tehdit edebilen; uygun koruyucu önlemlerle önlenabilir, erken tanıyla ve endikasyona yönelik tedavilerle daha etkin şekilde tedavisi mümkün dermatolojik hastalıktır. TB/TE, BHK'yi taklit edebilen benign dermatolojik hastalıklardır. İki antite arasında klinik ve histopatolojik ayırım her zaman kolay olmamaktadır. Her iki tanı arasında doğru bir şekilde ayırım yapılması tedavi ve yönetimin etkin bir şekilde ilerlemesi için önemlidir. Bu çalışma BHK ve TB/TE tanısı almış hastaların patolojik preparatlarında SBSN, İSM-1 ve PODXL moleküllerinin immunreaktivitelerini immunhistokimyasal olarak inceleyerek BHK ve TB/TE'nin moleküler patogeneze katkı yapılması amaçlanmaktadır.

1.1. Bazal Hücreli Karsinomla İlgili Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Bazal hücreli karsinom, dünya çapında en sık görülen deri malignitesidir (1).

1.1.2. Epidemiyoloji

Melanom dışı deri kanserleri insanlarda en sık görülen kanser türüdür. MDDK esas olarak SHK'yi ve BHK'yi içermektedir. BHK, MDDK vakalarının yaklaşık %75-80'ini oluştururken, SHK %25 kadarını oluşturmaktadır (2).

Bazal hücreli karsinom, açık tenli erişkin hastalarda en sık görülen deri kanseridir. Bu popülasyonda tahmini yaşam boyu risk yaklaşık %30'dur. BHK'nin dünya çapında görülme sıklığı sürekli artmaktadır, ancak bu tümörün tutarlı bir şekilde kaydedilmemesi nedeniyle kesin olarak tahmin edilememektedir. BHK görülme sıklığı ile ilgili olarak belirgin coğrafi farklılıklar rapor edilmiştir. En yüksek insidans Avustralya'da rapor edilmiştir (yılda 1.000/100.000 kişi), bunu Amerika Birleşik

Devletleri (sırasıyla 212-407/100.000 kadın ve erkek kişi/yıl) ve Avrupa (Birleşik Krallık'ta ortalama aralık 76.21/100.000 kişi/yıl) izlemektedir. En düşük insidans Afrika'da gözlenmektedir ($<1/100.000$ kişi/yıl) (3). BHK insidansı, bir ülkenin coğrafi enlemiyle ve o ülkede yaşayanların deri pigmentasyonu ile ters orantılıdır (1,2).

Bazal hücreli karsinomun görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Ortalama tanı yaşı 68'dir. Erkekler genellikle kadınlardan daha yüksek BHK oranlarına sahiptir (4). BHK, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu oluşma riski %20'ye yakın olan, en yaygın deri malignitesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tahminen dört milyondan fazla BHK teşhis edilmektedir ve MDDK'lerin %80'ini oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında tanı konulan BHK sayısı her yıl %10'a yakın bir oranda artmaktadır. Doğal ve yapay UV ışığa maruz kalmadaki artış, genç yaş gruplarında, özellikle de kadınlarda BHK insidansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (7).

1.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Ultraviyole radyasyonu, BHK için en önemli çevresel risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle çocukluk veya ergenlik döneminde aralıklı, yoğun UV radyasyonu maruziyeti yaşam boyunca daha yüksek BHK riski ile ilişkilidir. Bu risk aynı zamanda kısmen kümülatif maruz kalma etkisine ve ayrıca cildin bronzlaşma yeteneğine de bağlıdır (1,2).

Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde güneşe maruz kalmanın BHK riskini arttırdığı ve bu yaşam döngüsü aşamalarının, BHK geliştirme riskini belirlemek için çok önemli olduğu gösterilmiştir. BHK riskinin güneşe maruz kalma şekli, zamanlaması ve miktarı gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, kümülatif, uzun süreli UV maruziyetiyle karşılaştırıldığında, yoğun aralıklı UV radyasyonu maruziyetinin BHK riskini daha çok artırdığı gösterilmiştir. Deri kanseri oluşumu sırasında meydana gelen DNA hasarının UV radyasyonu toksisitesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. UV radyasyonu, bir dizi onkogeni aktive ederken aynı zamanda tümör supresör genleri etkisiz hale getirebilmektedir. Deri karsinogenezi için başka risk faktörleri mevcut olmasına rağmen, UV radyasyonuna maruz kalma hala SHK ve BHK gibi MDDK'lerin yaklaşık %90'ının gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (2,5).

İleri yaş, erkek cinsiyet, fitzpatrik deri tipi 1-2, kızıl saç rengi, mavi-yeşil göz rengi, çocukluk döneminde çillenme olması, kuzey Avrupa kökenli olmak, bireyin güneş yanığına yatkınlığının olması, geçmişte BHK öyküsünün olması BHK gelişimi için önemli risk faktörleridir. Coğrafi çeşitlilik BHK insidansı ile pozitif olarak ilişkilidir. İnsidans oranı ekvatora yakın yerlerde yaşayanlarda daha yüksektir (2,5).

Solaryum ve UV fototerapi gibi yapay UV radyasyonu kaynaklarına maruz kalmanın, BHK başlangıcı ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu düşünülmektedir (5). Solaryum ekipmanları, deri kanserinin nedenlerinden biri olan yapay UV radyasyonu yaymaktadırlar. Solaryum UV radyasyonuna yalnızca ara sıra önemli ölçüde maruz kalan baş/boyun lezyonlarıyla karşılaştırıldığında, esas olarak bronzlaşma sırasında maruz kalan gövde ve ekstremitelerin BHK'leri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Solaryum kullanımı, MDDK gelişiminde (özellikle yaşamın erken dönemlerinde) belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Solaryum kullanımının erken başlangıçlı BHK riskinde %69'luk bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu risk artışının kadınlarda, çoklu BHK'lerde, gövde ve ekstremitelerde bulunan BHK'lerde daha belirgin olduğu düşünülmektedir (2,5).

Çok sayıda (>100-200) psoralen + UVA (PUVA) tedavisi alan psoriasisli hastalarda BHK görülme oranının beklenenden anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu riskin PUVA tedavisinin kesilmesinden sonra bir süre daha devam ettiği düşünülmektedir. PUVA tedavisiyle karşılaştırıldığında, UVB'nin (>300 tedavi) BHK gelişme riskinde ılımlı artışlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak mevcut çalışmalar geniş bant ve dar bant UVB fototerapisi ile tedavi edilen hastalarda BHK riskinin arttığına dair güçlü kanıtlar sunmamaktadır (2,5).

Tetrasiklinler, tiazid diüretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve retinoidler gibi ışığa duyarlı hale getiren ilaçlar, UV radyasyonuna maruz kalma durumunda fototoksik veya fotoalerjik reaksiyonlar üretme yeteneğine sahip olup derinin UV radyasyonu kaynaklı hasara karşı savunmasızlığını artırır. Işığa duyarlı hale getiren ilaçların özellikle de antimikrobiyallerin kullanımı, erken başlangıçlı BHK başta olmak üzere BHK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (20).

Organ nakli alıcılarında immünsüpresyon, immünsüpresif tedavinin süresiyle orantılı olarak MDDK riskini artırmaktadır. Genel popülasyonun aksine SHK, transplant alıcılarında en sık görülen deri kanseridir ve genel popülasyona göre 65-250

kat daha sık görülür. Transplant alıcılarında BHK görülme sıklığı 10 kat artmaktadır. İmmün fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri BHK'lerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. HIV seropozitifliğinin BHK riskini iki katına çıkardığı gösterilmiştir (20).

X ışınları MDDK'nin patogeneğinde rol oynamaktadır. X ışınları gibi terapötik iyonlaştırıcı radyasyonların, hem BHK hem de SHK riskinde artışa yol açtığını bildirilmiştir. İyonlaştırıcı radyasyona mesleki, terapötik maruziyet ve atom bombasına maruz kalma durumunda deri kanseri riskinde artış gözlemlenmiştir Ayrıca daha erken yaşta radyasyon tedavisi görenlerde MDDK riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21). Benzer şekilde arsenikle kirlenmiş su ve arsenik içeren ilaçların tüketimi, artan BHK riski ile ilişkilendirilmiştir (20).

Geçmişte BHK öyküsünün olması MDDK ve melanom dahil olmak üzere diğer deri kanserleri için bir risk faktörüdür. Bu hastaların çoğunda (%30'dan %50'ye kadar) 5 yıl içinde yeni bir BHK gelişebilmektedir. Bu hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10 kat risk artışı göstermektedir (22).

BHK riskinin artmasıyla ilişkili bazı genetik sendromlar; Gorlin sendromu, kseroderma pigmentosum, Bazex-Dupre-Christol sendromu ve Rombo sendromudur. Ayrıca; melanin biyosentezi bozuklukları (okülokutanöz albinizm ve Hermansky-Pudlak sendromu), DNA replikasyonu/tamiri bozuklukları (Bloom, Werner, Rothmund-Thomson ve Muir-Torre sendromları), immün yanıt bozuklukları (kıkırdak-saç hipoplazisi ve epidermodisplazi verruciformis) ve folikülosebase yapıları etkileyen genodermatozlarda da (Cowden sendromu ve Schöpf-Schulz-Passarge Sendromu) BHK riski artmıştır (2,9). BHK gelişimi için risk faktörleri Tablo 1'de sunulmuştur (20).

Tablo 1. Bazal Hücreli Karsinom Gelişimi İçin Risk Faktörleri

BHK Gelişimi İçin Risk Faktörleri	
Artan Çevresel veya Yapay UV Maruziyetiyle İlişkili Risk Faktörleri	Aralıklı yoğun güneşe maruz kalma (özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde)
	Kuzey Avrupa etnik kökeni
	Açık ten rengi
	Bronzlaşma yerine yanma eğilimi
	Ekvatora yakınlık
	Çocukluk çağında bullö güneş yanığı öyküsü
	Solaryum kullanımı
Diğer Risk Faktörleri	Terapötik iyonizan radyasyona maruz kalma
	Organ nakli alıcılarında immünsupresyon
	HIV seropozitifliği

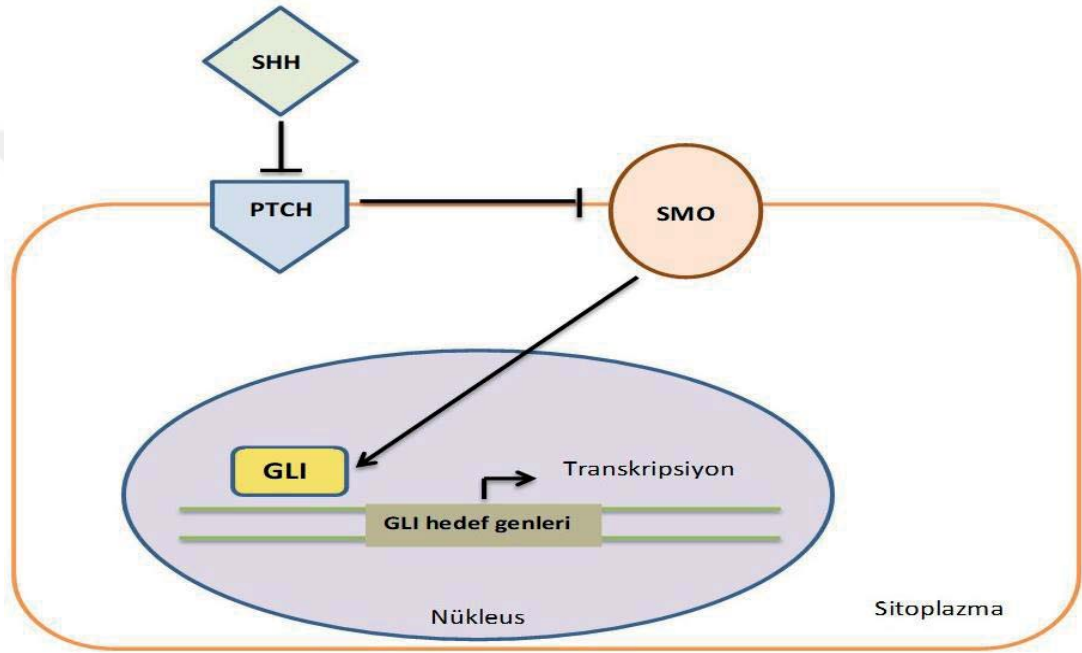
1.1.4. Patogenez

Derinin BHK'si anormal HH sinyali ile yönlendirilir. Yoğun güneş, UVB ışığına maruz kalma, MDDK'lerin gelişimi için en önemli çevresel risk faktörüdür. UVB'nin neden olduğu DNA hasarı, pirimidin fotoürünlerinin gelişimini teşvik eder ve sonuçta anahtar genlerde sinyal iletim yollarındaki değişiklikleri, hücre döngüsünün kontrolsüzleşmesini ve immünsupresyonu teşvik eden mutasyonlara yol açar. HH sinyal yolağının aktivasyonuna yol açan mutasyonlar, BHK'nin gelişimi ile ilişkilidir. Örneğin, bir tümör supresör gen olan Patched (PTCH) genindeki mutasyonlar, sporadik BHK'lerin ve Gorlin sendromuna bağlı olarak gelişen BHK'lerin gelişiminde rol oynar (6,23).

İnsan HH sinyal yolağı, tanımlanan 3 HH geni (sonic HH, indian HH, desert HH), 2 PTCH geni (PTCH1 ve PTCH2) ve 3 gliomaya bağlı onkogen (GLI) geni (GLI1, GLI2, GLI3) ile karmaşık bir yapıdır (23).

İnsan PTCH geninin protein ürünleri (PTCH proteini) sonik HH reseptörüdür. PTCH proteini, HH sinyal kaskadını baskılayan 12 geçişli bir transmembran reseptör proteinidir. Sonik HH, indian HH ve desert HH dahil olmak üzere HH ligandlarının, PTCH proteinine bağlanması sonrasında tümör supresör PTCH proteininin fonksiyonları baskılanır. Bu bağlanma etkileşimi GLI transkripsiyon faktörlerinin (GLI1, GLI2 ve GLI3) transkripsiyonunu düzenleyen 7 geçişli transmembran proteini smoothed (SMO)'nun salınmasına izin verir. HH ligandının yokluğunda PTCH, SMO'nun salınımını bloke etmektedir (6,23).

Sonik HH ligandı varlığında, ligand PTCH transmembran proteinine bağlanır ve PTCH proteinini inhibe eder. PTCH'nin inhibisyonu, daha sonra GLI transkripsiyon faktörlerini aktive eden SMO'nun baskılanmasını hafifletir. GLI proteinleri sitoplazmadan çekirdeğe doğru yer değiştirir ve burada gen transkripsiyonunu yönlendirir (Şekil 1) (20). GLI 1/2'nin translokasyonu aynı zamanda kompleksin inhibitör suppressor of fused (SUFU)'dan ayrılmasını da içerir. Sporadik BHK'lerde bulunan SUFU'daki fonksiyon kaybı mutasyonu, GLI transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır (6,23).



Şekil 1. Sonik Hedgehog Sinyal Yolağı

Sporadik BHK'lerin büyük çoğunluğu HH yolu genlerinde (PTCH1, SMO, SUFU, tümör proteini 53 (TP53)) mutasyonlar barındırır. Bu değişiklikler çoğunlukla, "UV imzası" mutasyonları olarak adlandırılan mutasyonlara ait olan dipirimidin bölgesindeki sitozinden timine yer değiştirmelerden oluşur (1). Sporadik BHK'lerin %90'ı PTCH'ı inaktive edici mutasyonlar ve %10'u SMO'yu aktive edici mutasyonlar taşır (3). TP53 genindeki nokta mutasyonları, vakaların en az %50'sinde meydana gelen, BHK'lerdeki en yaygın ikinci genetik değişikliktir. Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (CDKN2A) lokusunda ve ras gen ailesinin üyelerinde (H-ras, K-ras ve N-ras) mutasyonlar da daha az sayıda sporadik BHK'de tanımlanmıştır (20).

1.1.4.1. BHK İlişkili Genodermatozlar

1.1.4.1.1. Gorlin Sendromu

Gorlin sendromu veya nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, erken yaşlardan itibaren multipl BHK gelişimi ile karakterize, nadir görülen, otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır. 9q22.3 kromozomu üzerindeki PTCH1'deki ve daha az sıklıkla PTCH2, SMO ve SUFU'daki germ hattı mutasyonlarına bağlı olarak gelişir. Bu hastalarda tipik olarak çok sayıda klinik olarak ilerlemiş BHK lezyonu, diskeratotik palmar ve plantar çukurlaşmalar, odontojenik kistler, göğüs kafesi ve vertebra anormallikleri, falks serebrinin erken kalsifikasyonu, frontal çıkıntı, hipertelorizm, makrosefali ve yarık dudak veya damak bulunur. Hastaların medulloblastomalar, rabdomiyosarkomlar, benign over kistleri, kardiyak fibromlar ve mezenterik kist gibi diğer patolojilerin gelişimine karşı artmış bir eğilimi vardır (2,6,9).

1.1.4.1.2. Bazex–Dupré–Christol Sendromu

Bazex–Dupré–Christol Sendromu foliküler atrofoderma, konjenital hipotrikoz, hipohidrozo, fasiyal milia ve çoklu BHK'ler ile karakterize, X'e bağlı dominant kalıtılan bir genodermatozdur (2,9).

1.1.4.1.3. Kseroderma Pigmentosum

Kseroderma pigmentosum DNA nükleotid eksizyon onarım genlerindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Hastalarda genellikle erken yaşlarda BHK ve ayrıca melanom ve kutanöz SHK dahil olmak üzere çok sayıda tümör gelişir. Ayrıca bu hastalarda prekanseröz lezyonlar, güneşe maruz kalan bölgelerde çiller ve hipopigmente maküller ve çeşitli nörolojik kusurlar görülebilir (2,9).

1.1.4.1.4. Okulokutanöz Albinizm

Okulokutanöz albinizm tirozinaz (TYR) ve okulokutanöz albinizm 2 (OCA2) genlerindeki mutasyonlara bağlı gelişen, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalarda BHK dahil olmak üzere çoklu deri tümörleri, albinizm, nistagmus, şaşılık, görme keskinliğinde azalma gibi bulgular görülebilmektedir (2,9).

1.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı

Tüm BHK'lerin %85'i baş ve boyun bölgesinde görülür. Vakaların geri kalanı gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar ve nadiren genital mukoza gibi kılsız bölgelerde BHK'ye rastlanır (20,24). Klinikte baş, boyun veya gövdede yeni ortaya çıkan, pembe, incimsi bir papül şeklinde başlar. Papüller sıklıkla ülser olur ve kanar. Klinik öykü, akneiform papüller gibi daha akut lezyonların dışlanması yardımcı olabilir, çünkü hastalar genellikle birkaç haftadan aylara kadar fark edilebilen, iyileşmeyen veya aralıklı olarak kanayan bir lezyon tarifler (7). Literatürde 26'dan fazla farklı BHK alt tipi tanımlanmıştır, ancak daha yaygın görülen, ayırt edici, klinikopatolojik tipleri mevcuttur. BHK'nin nodüler, infiltratif, fibroepitelyal, morfeiform ve yüzeyel olmak üzere her biri kendine özgü klinik ve histopatolojik özelliklere sahip çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. Bu türlerin kombinasyonları da meydana gelebilir (4,8).

1.1.5.1. Klinik Alt Tipler

1.1.5.1.1. Nodüler Bazal Hücreli Karsinom

Nodüler BHK, tüm BHK'lerin %50-79'unu oluşturan en yaygın klinik alt tiptir. Lezyonlar inci gibi parlak papül veya nodüllerden ve küçük dallanan telanjiektazilerinden oluşur. Tümör büyüyebilir ve merkezi çöküntü üzerinde kabuklanma görülebilir. Minör travmalarla oluşan kanama sık görülen bir belirtisidir. Zamanla lezyon ülserleşebilir (rodent ülser), ancak genellikle tanıya ipucu olarak hizmet eden kıvrımlı bir kenar kalır. Nodüler BHK'ler özellikle yanaklar, nazolabial kıvrımlar, alın ve göz kapaklarında olmak üzere, sıklıkla baş bölgesinde görülür. Nodüler BHK'lerin %90'ının baş bölgesinde meydana geldiği bildirilmiştir. Ülser olmayan bir lezyonun ayırıcı tanısında molluskum contagiosum, sebace hiperplazi, amelanotik melanom, intradermal melanositik nevüs, merkel hücreli karsinom, fibröz burun papülü, TE ve diğer adneksiyal neoplazmlar yer alır. Ülser lezyonların SHK'lerden ve keratoakantomlardan ayırt edilmesi zor olabilir (2,20).

1.1.5.1.2. Yüzeyel Bazal Hücreli Karsinom

Yüzeyel BHK, vakaların %15'ini oluşturan ikinci en yaygın klinik alt tiptir. Lezyon klinikte tipik olarak; sınırları belirgin, üzeri skuamlı, pembe-kırmızı makül, yama, ince papül veya ince plak şeklinde görülür. Yarı saydam küçük papüllerden

oluşan ince kabarıklık bir kenar veya krut görülebilir. Geride atrofik, hipopigmente alanlar bırakarak spontan regresyon alanları oluşabilir. Değişken miktarlarda melanin pigmenti mevcut olabilir. Yüzeyel BHK'ler, baş ve boyunda daha sık görülen diğer alt tiplerin aksine sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülür. Diğer alt tiplere göre daha genç hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir ve ortalama tanı yaşı 57'dir. Ayırıcı tanıda psoriasis ve numuler dermatit gibi inflamatuvar dermatozların yanı sıra likenoid keratoz, aktinik keratoz, Bowen hastalığı (SHK in situ) ve erken amelanotik melanom yer alır (2,20).

1.1.5.1.3. Morfeiform (Skleroza) Bazal Hücreli Karsinom

Morfeiform BHK vakaların %5-10'unu oluşturduğu tahmin edilen, düşük bir vaka oranına sahip BHK alt tipidir. Sertleşmiş bir morfea plağı veya lokalize sklerodermaya klinik benzerliği nedeniyle morfeiform veya skleroza BHK olarak adlandırılır. Lezyonlar pembeden fildişi beyazına kadar değişen renkte, parlak, pürüzsüz, skar benzeri, sertleşmiş plaklar veya sınırları belirsiz deprese plaklar şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla atrofi de gözlenir. Bazen telanjiektazi, erozyon veya küçük kurutlar görülebilir. Lezyonlar incelikleriyle ünlüdür. Morfeiform BHK genellikle nodüler ve yüzeysel BHK'den daha agresiftir, çünkü yaygın lokal tahribat potansiyeli ile subklinik yayılım sergileme eğilimindedir. Morfeiform BHK ayırıcı tanısında skar, morfea (lokalize skleroderma), dermatofibrosarkom protuberans, merkel hücreli karsinom, amelanotik melanom, mikrokistik adneksiyal karsinom ve diğer adneksiyal neoplazmlar yer alır (2,20).

1.1.5.1.4. İnfiltratif Bazal Hücreli Karsinom

İnfiltratif tipteki BHK'ler sıklıkla diğer kategorilerle, özellikle de nodüler formla birlikte bulunur. Klinik olarak, kalın, sertleşmiş, deprese veya düz, zayıf sınırlı, beyaz veya soluk, donuk pembe plaklar şeklinde görünürler. Ayrıca yüzeyde ülserasyonlar, erozyonlar, kabuklanmalar ve papüller de bulunabilir (8).

1.1.5.1.5. Pigmente Bazal Hücreli Karsinom

Tüm alt tiplerde bulunabilen, lezyonda klinik renklenmeye yol açan, melanin üreten bazal hücreler nedeniyle pigmentli özelliklere sahip BHK'ler, pigmentli BHK'ler olarak adlandırılır. Asyalılar ve Afrikalıların pigmentle lezyonlara sahip olma

olasılığı daha yüksekken, beyazların bunlara sahip olma olasılığı daha düşüktür. Buna rağmen dermoskopik inceleme, “pigmente olmayan BHK” olarak sınıflandırılan BHK’ların yaklaşık %30’unun pigmentli yapılar içerdiğini ortaya koymaktadır. Lezyonlar histolojik olarak dermoskopik bulgularla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu da iki farklı yapının tanımlanmasına neden olur. Dermo-epidermal bileşkede pigmentasyon kahverengi renkte görünür. Mavi veya gri renkli görünen yapılar dermisin daha derin katmanlarındaki pigmentasyonu gösterir. Birkaç pigmentli alacalı alan bu çeşidin tanısal özelliğidir. Pigmentli BHK melanomla karıştırılabilir (8,24).

1.1.5.1.6. Fibroepitelyal Tip Bazal Hücreli Karsinom

Fibroepitelyal tip BHK en sık sırtın alt kısmında görülür. Fibroma veya papillomaya benzer şekilde deri renginde veya eritematöz görünümüne sahip yumuşak papül veya saplı papülonodüler lezyonlarla karakterizedir (8).

1.1.5.2. Dermatoskopi

Dermatoskopi melanom ve MDDK'nin erken teşhisini önemli ölçüde artıran, invaziv olmayan bir tekniktir (22). BHK’nin tanısında çıplak gözle muayenenin duyarlılığı %66.9 ve özgüllüğü %97.2 iken, dermatoskopinin eklenmesiyle bu oran sırasıyla %85.0 ve %98.2'ye çıktığı gösterilmiştir. BHK tanısı için dermatoskopinin toplu duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91.2 ve %95.0’dır ve pigmentli BHK’de pigmentsiz BHK’den daha yüksektir (9).

Bazal hücreli karsinom için dermatoskopik kriterler, dallanan ve doğrusal damarlar (dallanan ve yüzeysel telanjiyektaziler), multipl erozyonlar, ülserasyon, değişken boyutlarda mavimsi gri globüller (ovoid yuvalar, globüller ve odaklanmış noktalar), ortak bir tabana bağlı radyal çizgiler (yaprak benzeri alanlar), merkezi bir noktaya veya globule yaklaşan radyal çizgiler (tekerlek benzeri yapılar), konsantrik yapılar ve yapısız beyaz alanlar (porselen yapılar, beyaz kesişen çizgiler veya beyaz globüller) olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda, çok sayıda kümelenmiş sarı-beyaz globüller, özellikle baş ve boyundaki yüksek riskli alt tiplerde BHK’nin yeni bir tanısal dermatoskopik özelliği olarak tanımlanmıştır. BHK’de tespit edilen en yaygın dermatoskopik özelliklerin dallanan damarlar (%59), parlak beyaz yapılar (%49) ve büyük mavi-gri ovoid yuvalar (%34) olduğu gösterilmiştir. Ancak bu kriterlerin sıklığı alt tipe göre değişmektedir. BHK’nin nodüler alt tipinin en çarpıcı dermatoskopik

özellikleri dallanan odaklanmış damarlardır. Bunlar birden fazla ince dallanmaya sahip odaklanmış, parlak kırmızı, büyük gövdeli damarlardan oluşan dallanan damarlar olarak bilinir. Pigmente tümörlerde, değişken boyutlarda mavimsi gri globuller de yaygın olarak gözlenir. Yüzeyel BHK dermatoskopik olarak beyazdan pembemsi-kırmızıya kadar değişen renk tonunda yapısız alanlar, multipl küçük erozyon ve varsa esas olarak sınırda küçük odaklanmış doğrusal damarlar görülür. Pigmente lezyonlarda ortak bir tabana bağlı radyal lobüllerin varlığı (yaprak benzeri alanlar), merkezi bir noktaya veya globüle yaklaşan radyal çizgiler (tekerlek benzeri alanlar) ve konsantrik yapıların varlığı tanıyı kolaylaştırır. Polarize dermatoskopi kullanıldığında kısa beyaz çizgilerin (krizalit yapıları) varlığı yüzeyel BHK tanısı için ek bir özelliği temsil eder. Morfeik BHK'nin dermatoskopisinde beyaz yapısız alanlar ve ince dallanan damarlar en sık görülen yapılardır. Ülserasyon genellikle mevcut değildir. Bazoskuamöz karsinom dermatoskopik olarak odaklanmamış (periferik) dallanan damarlar, keratin kitleleri, beyaz yapısız alanlar, yüzeysel skuamalar, ülserasyon veya krutlar, mavi gri lekeler ve keratin kitlelerinde kanama odakları dahil olmak üzere hem BHK hem de invaziv SHK'nin örtüşen özelliklerini sergileyebilir (9).

1.1.5.3. Tanı

Bazal hücreli karsinom tanısı için ilk işlem muayenedir. Ardından dermatoskopi yapılır ve biyopsi ve histopatolojik inceleme ile tanı doğrulanır (8). Biyopsi BHK'yi kesin olarak teşhis etmenin ve uygun tedaviye karar vermenin tek yoludur. Şüpheli lezyonların hiçbirisi histopatolojik olarak doğrulanmadan tedavi edilmemelidir. Eksizyonel, insizyonel, shave ve punch biyopsileri dahil olmak üzere çeşitli biyopsi teknikleri kullanılabilir. Punch ve shave biyopsilerinin benzer tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen çoğu hastada tercih edilen biyopsi yöntemi, lezyonun tüm derinliğini kapsayan shave biyopsisidir. Kozmetik sonucun öncelikli olmadığı hastalarda histolojik tanı ve kesin tedavi için lezyonun tamamının çıkarılmasını içeren eksizyonel biyopsi yapılabilir. Punch biyopsinin bazı avantajları olmasına rağmen sınırlamaları da vardır. Primer BHK'lerin cerrahi eksizyonundan sonra sonradan doğrulanan punch biyopsisi ile yapılan histolojik tanıların oranı olarak tanımlanan punch biyopsinin tanısal doğruluğu, çeşitli çalışmalarda %61 ile 82 arasında rapor edilmiştir. BHK'nin agresif büyüyen alt tipleri (morfeiform,

infiltratif, mikronodüler veya bazoskuamöz bileşenler içeren tek veya karışık histoloji tümörleri olarak tanımlanır) durumunda, punch biyopsinin doğruluğu %62 ile %72 olarak bildirilmiştir. Bu agresif BHK'lerin %28 ile %38'inin, punch biyopsi ile yavaş büyüyen BHK'ler olarak yanlış teşhis edildiği anlamına gelir. Agresif büyüyen alt tipler, yavaş büyüyen alt tiplere kıyasla tüm birincil BHK'lerin daha küçük bir oranına karşılık gelse de agresif büyüyen alt tiplerin atlanan tanıları, değerlendirilen tüm vakaların %8 ile %15'ine karşılık gelmektedir. BHK tedavisi seçiminin ana belirleyicilerinden biri tümörün agresifliğidir. Bu durum, agresif BHK'nin histolojik tanısının atlanması nedeniyle 7-14 hastadan 1'inin yetersiz tedavi edileceği anlamına gelir (20).

1.1.6. Histopatoloji

Bazal hücreli karsinom, foliküler ve interfoliküler keratinosit kök hücrelerinden gelişir. Mikroskopik olarak BHK, tümör nodüllerinin kenarlarında değişken biçimde belirgin palizatlanma sergileyen büyük, uzun çekirdeklere sahip hücrelerden oluşur. Sitoplazma göze çarpmayan, soluk veya hafif eozinofilik olabilir. Mitozlar ve tek hücreli apoptozlar genellikle mevcuttur ve belirgin olabilir. İntratümöral müsin büyük havuzlar veya kistik boşluklar oluşturabilir. Değişken oranlarda müsin, lenfositik inflamasyon, belirgin fibroblastlar ve kollajen kalınlaşması sergileyen karakteristik bir miksoinflamatuvar stroma ile ilişkilidirler. BHK'nin karakteristik bir özelliği mikroskopik olarak görünür yarıklar yaratan tümör adaları çevresinde stromanın retraksiyonudur. Bu özellik her zaman görülemeyebilir ancak görülürse histolojik benzerlerinden ayırt etmede faydalıdır (2,3,10).

Nodüler, mikronodüler, yüzeyel, kistik, infiltratif, infundibulokistik, pigmentli, adenoid, sklerozan, metatipik, bazoskuamöz ve fibroepitelyomatöz dahil olmak üzere BHK'nin çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. Yukarıda sıralanan türlerin karışık desenleri de yaygındır (4).

Bazal hücreli karsinom histopatolojik alt tipleri tümörün nüks etme riskine göre sınıflandırılır. Nüks riski düşük olan BHK'ler nodüler, yüzeyel, pigmente ve infundibulokistik (adneksiyal farklılaşmalı BHK) ve fibroepitelyaldır. Ancak nüks riski yüksek olanlar mikronodüler, infiltratif, sklerozan/morfeik ve bazoskuamöz BHK'ler ve sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'lerdir. Bu histopatolojik

modellerin kombinasyonları tek bir örnekte bulunabilir ve buna ‘karışık histoloji tümörü’ adı verilir. Karışık histoloji tümörleri primer BHK’lerin yaklaşık %40’ını oluşturmaktadır (20,25).

Nodüler BHK, tüm vakaların çoğunluğunu oluşturur. Nodüler BHK’ler, periferik palizatlı hücre adalarından ve daha merkezi hücrelerin gelişigüzel düzenlenmesinden oluşur. Nodüler BHK’de büyük, yuvarlak veya oval bazaloid keratinosit adaları epidermisten dermise doğru uzanır. Genellikle epidermal orjin belirgindir. Eşlik den inflamatuvar cevap ile üzerinde ülserasyon bulunabilir. Periferik palizatlanma genellikle belirgindir ve peritümoral yarıklar sıklıkla nodüler BHK’de dikkat çekicidir. Merkezi olarak nükleus organize olmayıp, daha rastgele dağılmıştır. Büyük tümör adalarında kistik boşluk oluşumuna neden olan merkezi nekroz alanları gelişebilir. Tümörler içinde müsin havuzlarının bazalinde gerçek kistik veya nodülökistik BHK biçimlenir (2,4).

Mikronodüler BHK, nodüler BHK’de görüldenden daha küçük tümör adalarından oluşur. Mikronodüler alt tip, çok sayıda küçük nodülden oluşması dışında, nodüler alt tipe benzer histolojik özelliklere sahiptir. Mikronodüler tipte lokal nüks riski nodüler tipe göre çok daha fazladır (2,4).

Yüzeyel BHK yüzeyel dermiste lokalize, epidermise bağlantısı olan ve miksoid stroma içinde likenoid, bant benzeri, inflamatuvar bir sızıntı ile ilişkili, periferik palizatlı küçük malign bazaloid hücre adaları veya lobülleri olarak gelişir. İki boyutlu kesitlerde, epidermis boyunca sekme alanları vardır, bu yüzden yüzeyel multifokal BHK sinonimdir. Bu multifokal hücre adalarının çoğunun ağ tarzında birleşim gösterdiği aşıkardır, bu nedenle çoğu gerçek anlamda multifokal değildir (2,25).

Morfeik, sklerozan ve infiltratif BHK’ler aynı histolojik özellikleri paylaşır. Yaygın bulgu kollajen bantlar arasında uzanan bazaloid keratinositlerin iğsi biçimleridir. Bu tümör adaları oldukça az sayıda hücrelerden oluşabilir ve sınırları çevreleyebilir. Tümör hücrelerinde periferik palizatlanma yoktur ve aynı zamanda stromal retraksiyon belirgin değildir (2).

Pigmentli BHK, malign bazaloid hücrelerde veya malign proliferasyonu çevreleyen makrofajlarda bulunan, malign tümör yuvalarındaki artan sayıda dendritik melanositten türetilen melanin pigmentini içeren, nodüler veya yüzeyel BHK’nin bir varyantıdır (25).

Keratotik BHK'ler veya foliküler farklılaşma gösteren BHK'ler, toplanan neoplastik hücreler içinde granüler tabaka olmaksızın, küçük keratinize kistler içerir. Bu lezyonlar kıl folikülü yapılarına farklılaşma sergiler. Bunların TE veya diğer foliküler adneksal neoplazmlardan ayırt edilmesi güç olabilir. BHK, palizatlanma gösteren tümör adaları ve fibroelüler stromadan çok miksoid stroma arasındaki belirgin yarıklanma ile karakterizedir (2).

İnfundibulokistik BHK nadirdir ve sıklıkla yüzde bulunur. Bu varyant, küçük stroma ile anastomoz yapacak şekilde düzenlenmiş hücre yuvalarından oluşan küçük, iyi sınırlı bir tümördür. Çok sayıda küçük infundibüler kist benzeri yapı, keratinöz materyal ve bazen de melanin içermektedir (4).

Pinkus'un fibroepitelyoması, fibröz bir stroma içine gömülü ve epidermisten aşağı doğru uzantı gösteren tümör hücre kordonları ve ince anastomoz oluşturan iğleri ile karakterize bir varyantıdır. Peritümöral retraksiyonda olduğu gibi periferik palizatlanma daha az belirgindir (2).

Bazoskuamöz karsinom (metatipik BHK), ikisi arasında geçiş alanları bulunan, hem BHK hem de SHK tümör özelliklerinin varlığıyla karakterize edilen bir alt tiptir. Tümör yuvaları, dağılmış veya fokal dağılıma sahip eozinofilik sitoplazmalı atipik skuamöz hücrelerle karışmış bazaloid hücrelerden oluşur. Stroma çoğu zaman oldukça hücrelidir ve fibrotik bir görünüme sahiptir (25).

Sarkomatoid farklılaşmalı BHK (metaplastik karsinom), değişken histolojiye sahip sarkomatöz stroma içinde bulunan bazaloid hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize edilir. Malign mezenkimal stromal bileşen, osteosarkom, kondrosarkom, leiomyosarkom, pleomorfik farklılaşmamış sarkom veya rabdomiyosarkom şeklini alabilir (25).

Diğer bazaloid tümörler BHK'ye benzeyebilir. Bazaloid tümörler epidermisin bazal hücrelerine benzeyen yetersiz sitoplazmalı ve küçük koyu boyanan nükleuslu olanlardır. Özellikle adneksal neoplazmlar en çok güçlüğe neden olurlar. Dermatofibromlar içinde bazaloid görünüm ve nevus sebaceus aynı zamanda histolojik olarak BHK'ye benzer. BHK'nin histolojik ayırıcı tanısına giren neoplaziler ve ayırıcı özellikleri Tablo 2'de yer almaktadır (2).

Tablo 2. Bazal Hücreli Karsinomun Histolojik Benzerleri

BHK histolojik benzerleri	Majör ayırt edici özellikler
Adenoid kistik karsinoma	Kribriform biçim, EMA pozitif olması
Bazaloid foliküler hamartoma	Multiple küçük papüller, pozitif aile öyküsü
Kloakojenik karsinoma	Anal yerleşim
Desmoplastik trikoepiteliyoma	Keratin kistleri, bazaloid iğler etrafında stromal retraksiyon yokluğu
Ekrin karsinoma	Küçük ter kanalları
Folikülosentrik bazaloid proliferasyon	Fokal foliküler tomurcaklanma
Merkel hücreli karsinoma	Sitoplazmada punktat keratin (CK20-pozitif) + EMA ekspresyonu
Metastatik meme karsinomu	Hikaye, EMA ekspresyonu
Mikrokistik adneksiyal karsinom	Keratin kistleri, stromal retraksiyon yokluğu, duktal farklılaşma
Müsinöz karsinoma	Yüzen bazaloid adalar ile müsin havuzları
Ameloblastoma	Oral mukozada lokalizasyon
Sebase karsinoma	Histokimyasal boyamada oil red O-pozitif sebositler
Trikoepiteliyoma	Boynuzsu kistler, stromal retraksiyon yokluğu, papiller mezenkimal cisimler, peritümöral CD34 pozitifliği, multiple olduğunda pozitif aile öyküsü

EMA: Epiteyal membran antijeni, CK20: sitokeratin 20 CD34: Farklılaşma kümesi 34

1.1.7. Seyir ve Prognoz

Bazal hücreli karsinom hastalarının prognozu oldukça iyidir. Metastaz yapmayan vakalarda %100 sağ kalım oranı göstermektedir. Nadiren ölüm veya metastatik hastalıkla sonuçlansa da BHK yıkıcı lokal yayılımı nedeniyle ciddi morbiditeye neden olabilir (7,20). BHK'nin prognozu temel olarak başlangıç tedavisinden sonra potansiyel rekürrens riskiyle ilişkilidir. Ayrıca BHK'de tedavi seçimi büyük ölçüde lezyonun rekürrens riskine bağlıdır. Bir lezyonun rekürrens riskinin doğru değerlendirilmesi ve uygun tedavinin seçilmesi, düşük riskli lezyonların aşırı tedavisinden ve yüksek riskli lezyonların yetersiz tedavisinden kaçınmak açısından önemlidir (4,20). Rekürrens riski BHK'nin lokalizasyonuna, klinik ve histopatolojik özelliklerine bağlıdır (4). BHK'nin rekürrensi için risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir (2).

Tablo 3. Bazal Hücreli Karsinom Rekürrensi İçin Risk Faktörleri

	Düşük risk	Yüksek risk
Klinik risk faktörleri		
Lokalizasyon/boyut	Alan L < 20 mm Alan M <10 mm Alan H <6 mm	Alan L ≥20 mm Alan M ≥10 mm Alan H ≥6 mm
Sınır	İyi sınırlı	Belirsiz sınırlı
Primer/rekürren	Primer	Rekürren
İmmünoşüpresyon	Negatif	Pozitif
Önceki radyasyon tedavisi alanında tümör gelişimi	Negatif	Pozitif
Patolojik risk faktörleri		
Perinöral tutulum	Negatif	Pozitif
Subtip	Nodüler, yüzeysel	Mikronodüler, sklerozan, infiltratif
Alan L: rekürrens için düşük risk: gövde, ekstremiteler		
Alan M: rekürrens için orta risk: yanaklar, alın, boyun, saçlı deri		
Alan H: rekürrens için yüksek risk: yüzün maske bölgesi (yüzün ortası, göz kapakları, kaşlar, periorbital bölge, burun, dudaklar, çene, preauriküler/postauriküler deri/sulkus, kulak, şakak), genital bölge, el ve ayaklar		

Bazal hücreli karsinom çok nadiren metastaz yapar; metastaz görülme sıklığının %0.0028-%0.55 olduğu tahmin edilmektedir (3). Uzun süreli öykü, orta yüz veya kulakta yerleşim, 2 cm'den büyük tümör çapı, agresif histolojik alt tip, daha önce tedavi edilmiş, ihmal edilmiş veya radyasyon geçmişi gibi özelliklerden herhangi birine sahip tümörün metastatik potansiyel açısından yüksek riskli olduğu düşünülmektedir. Çapı 3 cm'den büyük tümörlerde metastaz görülme oranı %2'dir. Çapı 5 cm'den büyük tümörlerde metastaz görülme sıklığı %25'e, çapı 10 cm'den büyük tümörlerde ise %50'ye çıkmaktadır. Artan doku invazyonu ve tümörün komşu anatomik yapılara yayılması da metastatik potansiyeli arttırmaktadır. İmmünoşüpresyon, perinöral yayılımın veya vasküler invazyonun kanıtları da metastaz için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (26).

Metastatik hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalite son derece yüksektir. Metastaz için en büyük risk faktörleri tümörün boyutu, derinliği ve optimal tedaviye rağmen nüks etmesidir. Bu hastaların prognozu kötüdür ve tanı anından itibaren ortalama hayatta kalma süresi yalnızca 8 aydır. Primer tümörün başlangıcı ile ilk metastaz gelişimine kadar geçen ortalama süre 9 yıldır (26).

Metastatik BHK tanısı konulması için üç kriter tanımlanmıştır. Bunlar:

- Primer lezyon deride yerleşmeli, mukozada yerleşmiş olmamalı.

- Metastaz uzak dokularda oluşmalı(lenf nodu, iç organlar gibi) ve primer deri lezyonunun direk invazyonu sonucu olmamalı
- Primer ve metastatik lezyonların histolojileri benzer olmalı (27).

En yaygın yayılım yolu lenf nodları (bölgesel lenf nodu metastazı) ve ardından hematojen yayılımdır. Bu vakalarda sıklık sırasına göre akciğer, kemik, deri ve yumuşak doku metastazları en sık görülür, ancak tükürük bezleri, karaciğer, meninksler, mediasten, böbrekler ve plevrada da metastaz gözlenmiştir (27).

1.1.8. Tedavi

Bazal hücreli karsinomda tedavi seçimi hastanın yaşı ve cinsiyetinin yanı sıra lezyonun yeri, boyutu ve tipine de bağlıdır. Tek bir tedavi yöntemi tüm lezyonlar veya tüm hastalar için ideal değildir. BHK tedavisinin temel hedefleri daha sonraki bir tarihte tekrarlamamanın önlenmesi için tümörün tamamen çıkarılması, tümörden kaynaklanan fonksiyonel bozuklukların düzeltilmesi ve özellikle de çoğu BHK'nin yüzde olması nedeniyle hastaya en iyi kozmetik sonucun verilmesidir (4).

1.1.8.1. Cerrahi Tedaviler

Cerrahi çoğu BHK vakası için standart tedavidir. Tümörün özelliklerine (büyüklüğü, yerleşimi, önceki nüksleri, histolojik alt tipi) göre standart eksizyon veya mikrografik cerrahi (Mohs) kullanılabilir. Tam olarak eksize edilmemiş lezyonlarda nüks oranı daha yüksektir ve primer BHK, daha önce tedavi edilen BHK'ye göre daha az sıklıkta nüks eder. Bu nedenle BHK için uygun cerrahi sınırın doğru seçilmesi, en büyük kür şansının ilk yaklaşımda olduğu göz önüne alındığında kilit noktadır. Luz ve ark. tarafından, primer ve rekürren BHK'lerin histolojik alt tipi, tümör yerleşimi ve boyutu gibi özelliklere bağlı olarak oluşturulan cerrahi tedavi algoritmaları şekil 2 ve 3'te sunulmuştur.(3,28). Bu algoritmalarda cerrahi tedavi şeklini belirleyen faktörler şunlardır(28):

a)Histolojik Tip:

- Yavaş büyüme gösterenler: Nodüler ve yüzeyel alt tipler
- Agresif büyüme gösterenler: Morfeiform, infiltratif ve metatipik alt tipler

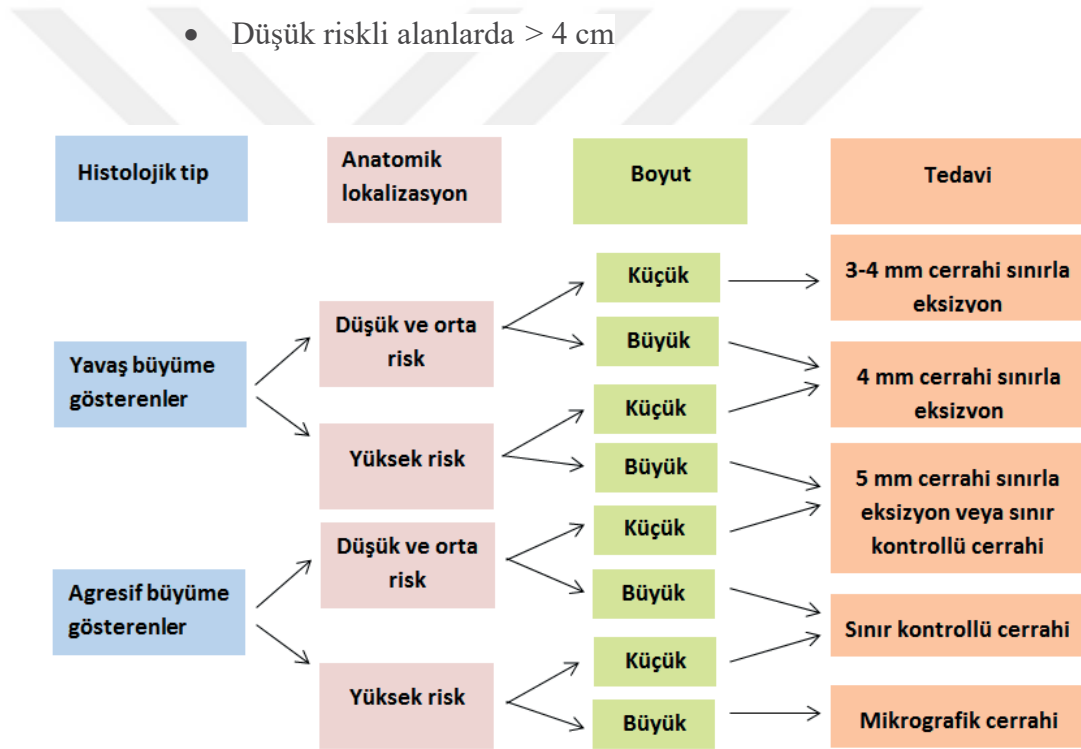
- Lezyonda baskın patern, yavaş büyüme gösteren alt tip olsa bile, karma alt tiplerin agresif alt tipler gibi tedavi edilmesi önerilmektedir.

b)Anatomik Lokalizasyon:

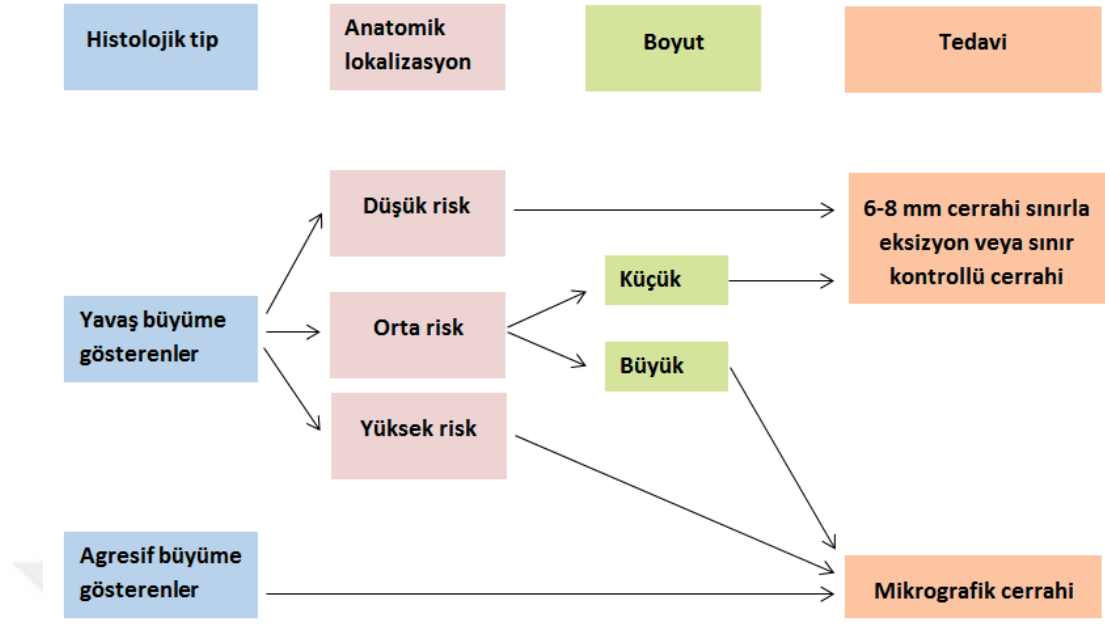
- Düşük risk: Gövde ve ekstremiteler
- Orta risk: Saçlı deri, boyun, alın ve yanaklar
- Yüksek risk: Orta yüz, burun, şakaklar, perioküler bölge, perioral bölge ve kulaklar

c)Boyut (Büyük)

- Yüksek riskli alanlarda > 1 cm
- Orta riskli alanlarda > 2 cm
- Düşük riskli alanlarda > 4 cm



Şekil 2. Primer Bazal Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi Algoritması



Şekil 3. Rekürren Bazal Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi Algoritması

Mohs mikrografik cerrahisi olarak da bilinen Mohs ameliyatı, mevcut BHK tedavi yöntemleri arasında en iyi uzun vadeli iyileşme oranına sahiptir. Yüksek kür oranı ve doku koruyucu faydası nedeniyle yüksek riskli BHK'ler ve rekürren BHK'ler için tercih edilen tedavi yöntemidir. Mohs ameliyatında, ince doku tabakaları yalnızca tümör sınırlarının pozitif olduğu bölgelerden alınarak yara defektinin boyutu en aza indirilir ve üstün bir kozmetik sonuç elde edilir. Herhangi bir BHK için en etkili tedavi Mohs ameliyatı olduğundan, tekrarlama riski yüksek olan tümörler için diğer tedavi yöntemlerinden sonra en iyi tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Agresif davranış gösteren tümör öyküsü olan hastalarda BHK Mohs ameliyatı, tümörler normal dokunun maksimum korunmasının tercih edildiği veya gerekli olduğu bölgelerde bulunduğu da en uygun tedavidir. Mohs ameliyatı doku koruyucu bir teknik olduğundan başlangıçta standart cerrahi eksizyona göre daha küçük cerrahi sınırlar alınır. Ayrıca mohs ameliyatı ile yara izi ve fonksiyonel bozulma standart cerrahi eksizyona kıyasla çoğunlukla en aza indirilir. Mohs ameliyatı için 5 yıllık nüks oranları primer BHK'ler için %1 ve rekürren BHK'ler için %5,6'dır (29).

1.1.8.2. Ablatif Tedaviler

1.1.8.2.1. Küretaj ve Elektrodesikasyon

Küretaj ve elektrodesikasyon etkilenen derinin bir küret ile cerrahi olarak kazınması ile birlikte yüzeysel ablasyondan oluşan bir tekniktir. Küretaj ve elektrodesikasyon, düşük riskli BHK için kullanılır ancak kabul edilemeyecek kadar yüksek nüks oranları nedeniyle yüksek riskli BHK için önerilmez. Küretaj ve elektrodesikasyon işlemi gerçekleştiren klinisyenin deneyimine bağlı olarak değişen iyileşme oranları sağlayabilmektedir. Küretaj sırasında ulaşılan deri altı tabakası veya küretajdan alınan biyopsi sonucunda yüksek riskli BHK alt tipi ortaya çıkıyorsa standart cerrahi eksizyon veya Mohs ameliyatı önerilir. Küretaj ve elektrodesikasyon, agresif olmayan histolojiye sahip küçük yüzeysel ve nodüler primer BHK'ler için özellikle de daha kapsamlı bir cerrahi prosedür veya radyoterapiye tabi tutulamayan hastalarda makul bir tedavi seçeneğidir. Küretaj ve elektrodesikasyon BHK tedavisinde en ucuz ve en hızlı yöntemdir. Ancak bazı dezavantajları vardır. Küretaj ve elektrodesikasyon ile tedavi edilen BHK'ler sıklıkla kozmetik açıdan şekil bozucu olabilecek beyaz atrofik bir yara izi bırakır. Yalnızca küretajla tedavi edilen BHK'lerde hipopigmentasyon ve skarlaşma riski daha düşüktür. Ayrıca küretaj ve elektrodesikasyon yüksek riskli BHK için çok yüksek nüks oranlarına neden olur. Bu yöntemle tedavi edilen BHK'lerde tümörün tamamen temizlendiğine dair histolojik bir doğrulama imkanı da yoktur (20,29).

1.1.8.2.2. Kriyoterapi

Kriyoterapi bir BHK lezyonunu -50 °C ile -60 °C arasında dondurmak için doğrudan sıvı nitrojen uygulamasını içerir. Hem tümörün hem de çevredeki normal doku sınırının yok edilmesini sağlar. Küçük, düşük riskli BHK'ler için kriyocerrahi düşünülebilir ve yüksek nüks oranları nedeniyle yüksek riskli lezyonlar için önerilmez. Kriyocerrahi, küretaj ile de birleştirilebilir. Kriyoterapi küçük, iyi tanımlanmış düşük riskli BHK'ler için ameliyatın kontrendike olduğu ve hastaların radyasyona maruz kalamadığı durumlarda nadiren kullanılan, düşük maliyetli bir prosedürdür. Prosedürün başarısı operatöre bağlıdır ve primer ve rekürren BHK için genel tekrarlama oranları yüksektir. Kriyoterapinin iyileşme süresi dikişli yaralara göre daha uzundur. Yara izi önceden tahmin edilemez ve şiddetli olabilir. Kalıcı pigment kaybı,

atrofi ve hipertrofik skar oluşumu yaygındır. Tümörün tamamen temizlendiğine dair histolojik bir doğrulama yoktur (29,30).

1.1.8.2.3. Karbondioksit Lazerle Ablasyon

Ablatif lazer tedavilerinde (örneğin karbondioksit lazeri) BHK'yi yok etmek için doku ısıtma özelliklerinden yararlanılır ancak bu teknik herhangi bir histolojik incelemeye izin vermez. Dolayısıyla yüksek riskli lezyonlar için uygun değildir ve BHK tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Karbondioksit lazer ablasyonunun düşük riskli BHK tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (30,31).

1.1.8.3. Topikal Tedaviler

Topikal 5-florourasil ve imikimod %5 krem, yüzeysel BHK'yi tedavi etmek için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (4). İmikimod, interferon ve diğer sitokinleri indükleyen bir Toll benzeri reseptör-7 (TLR-7) agonistidir ve tümör hücrelerinin T hücresi aracılı apoptozunu teşvik ettiği düşünülmektedir. Haftada 5 kez ve 6-12 hafta süreyle uygulama önerilmektedir (20,31). 5-florourasil timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozan bir pirimidin analogudur, böylece pürin ve pirimidin nükleotidlerinin hücre döngüsü sırasında DNA'ya dahil olmasını engeller. 5-florourasil kremin 11 hafta boyunca günde 2 kez uygulanması sonrasında, tedaviden 3 hafta sonra %90 klirens bildirilmiştir (30,31). Topikal imikimod ve 5-florourasil tedavilerinin yan etkileri arasında uygulama yeri reaksiyonları yaygındır, doza bağlıdır ve kaşıntı, eritem, ödem, ağrı, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, kanama, kabuklanma ve erozyonları içerir. 5-florourasil veya imikimod, cerrahiye aday olmayan hastalarda yüzeysel BHK'ler için kullanılabilir ve birden fazla yüzeysel BHK'si olan hastalar için iyi bir seçenektir. 5-florourasil ve imikimod kremin tedavi süreleri cerrahi veya destrüktif yaklaşımlarla karşılaştırıldığında yavaştır ve sıklıkla birkaç hafta süren lokal yan etkilere neden olur. Her iki topikal tedavinin kür oranları da cerrahi yöntemlere göre daha düşüktür. Tümörün tamamen temizlendiğine dair histolojik bir doğrulama imkanı da yoktur (29).

1.1.8.4. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi (FDT) genellikle aminolevulinik asit (ALA) veya metil aminolevulinat (MAL) gibi ışığa duyarlı hale getirici bir maddenin uygulanmasından

ve ardından bir ışık kaynağıyla ışınlamadan oluşur. Literatürde BHK'nin FDT ile tedavisiyle ilgili olarak, bu tümörün yüzeysel ve nodüler alt tipi için yüksek iyileşme oranları bildirilmiştir. Nodüler alt tipler göz önüne alındığında, daha ince formlar için iyileşme oranları daha iyidir. Dolayısıyla bu teknik temelde yüzeysel BHK'ler ve daha ince nodüler alt tip için genellikle yaygın veya multifokal hastalıktan etkilenen veya çoklu aktinik keratozlu hastalarda düşünülmelidir. FDT sonrasında ağrı ve yanma, eritem, ödem, kabuklanma, kanama gibi yan etkiler görülebilir. FDT'nin iyileşme oranları cerrahi olanlara göre daha düşüktür. Ancak kozmetik açıdan cerrahiye göre daha avantajlıdır. Alan etkisinden şüphelenildiğinde derinin geniş alanları veya birden fazla BHK 1 seansta tedavi edilebilir. FDT'de tümör temizleme oranları diğer tedavi yöntemlerine göre daha düşüktür. Tümörün tamamen temizlendiğine dair histolojik bir doğrulama imkanı da yoktur (22,29).

1.1.8.5. Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi MDDK'nin tedavisinde cerrahi yöntemlere göre daha az sıklıkla kullanılır ve potansiyel olumsuz uzun vadeli sekel nedeniyle genellikle 50 yaş üstü hastalarda tercih edilir. Radyasyon tedavisinin yan etkileri arasında deskuamasyon, alopesi, atrofi, telenjiektazi, pigment değişikliği, fibrozis, ektropiyon, parotit, mukozit, yumuşak doku veya kemik nekrozu, iyileşmeyen ülserasyonla birlikte radyodermatit, oküler hasar, işitme kaybı ve tedaviden onlarca yıl sonra ikincil cilt maligniteleri gelişimi yer alır. Radyasyon tedavisi bazen ameliyattan kaçınmak isteyen hastalar tarafından tercih edilir. Radyasyon tedavisi ameliyatın vücut fonksiyonlarını tehlikeye atacağı durumlarda veya cerrahi olarak çıkarılamayan tümörler için bazen birincil tedavi olarak önerilmektedir. Tıbbi nedenlerden dolayı ameliyatın kontrendike olduğu hastalarda radyasyon tedavisi kullanılabilir. Radyoterapi aynı zamanda ileri cerrahide büyük sinirlerin veya diğer yaşamsal yapıların zarar görebileceği veya kanser hücrelerinin perinöral invazyonu söz konusu olduğunda adjuvan tedavi olarak da kullanılır. Radyasyon tedavisi pahalı bir BHK tedavi yöntemidir ve kötü kozmetik sonuçları en aza indirmek için radyasyon dozlarının parçalanması gerektiğinden 15-30 seans gerektirir. Bazal hücreli nevüs sendromu ve kseroderma pigmentosumlu hastalarda bozulmuş DNA onarım mekanizmalarının bir sonucu olarak iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu

maligniteler geliştirme riski nedeniyle radyasyon tedavisi kontrendikedir. Radyasyon tedavisinden sonra nüks oranları, hem birincil hem de nüks eden BHK için Mohs ameliyatından sonra görülenlere göre önemli ölçüde daha yüksektir. Radyasyon tedavisiyle tümörün tamamen yok edildiğine dair histolojik bir doğrulama imkanı yoktur (29).

1.1.8.6. Hedefe Yönelik Tedaviler

Vizmodegib ve sonidegib cerrahi veya radyoterapinin uygun olmadığı durumlarda BHK tedavisi için FDA ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanan hedefe yönelik oral tedavilerdir. Spesifik olarak, vizmodegib hem lokal olarak ilerlemiş hem de metastatik BHK'de endikeyken, sonidegib yalnızca lokal olarak ilerlemiş BHK'de endikedir. Vizmodegib ve sonidegib'in etki mekanizması HH yolunun inhibisyonundan oluşur. Her iki HH yolu inhibitörü, SMO inhibitörleri olarak görev yaparak sinyalin kademelenmesini önler ve transkripsiyon faktörleri GLI'nin baskılanmasını sürdürür. Böylece bu iki molekülün tümör hücreleri üzerinde hem sitostatik hem de sitotoksik etkisi vardır. Vizmodegib ve sonidegib'in yan etkileri hastalarda %55'e varan oranda ilacın kesilmesine neden olabilmektedir. En sık bildirilen yan etkiler arasında mide bulantısı, tat alma duyusunun bozulması, kas spazmı, alopesi, kilo kaybı, ishal ve yorgunluk yer almaktadır (4,22).

1.2 Trikoblastom ve Trikoepitelyoma İle İlgili Genel Bilgiler

1.2.1. Tanım

Trikoblastom ve TE, foliküler germinatif diferansiyasyon gösteren benign tümörlerdir (11).

1.2.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda (aynı zamanda ailesel genetik sendromlarda) TB/TE'nin kesin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte vakalar nadir olarak gözlenmektedir. Sporadik lezyonların çoğu 40 yaş ve üzeri yetişkinlerde görülür. Brooke-Spiegler sendromu ağırlıklı olarak genç kadınları etkilemektedir (12).

1.2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Trikoepitelyoma ve TB'nin etiyolojisi ve patofizyolojisi kısmen anlaşılabilmiştir. Multipl TE'ler, multipl famiyal TE adı verilen ailesel bir genetik durumla ilişkili olabilir. Multipl famiyal TE, tümör baskılayıcı genleri etkileyen iki otozomal dominant mutasyonla bağlantılı bir hastalıktır. İlk gen 9q21 kromozomundadır. İkincisi, aynı zamanda Brooke-Spiegler sendromunda da rol oynayan gen olan 16q12-q13 kromozomu üzerindeki CYLD tümör supresör genidir. Dehidritinasyon enzimi CYLD' nin fonksiyon kaybına yol açar ve bu da nükleer faktör kappa B (NFKB) sinyalinin aktivasyonuna neden olur. Bu hastalar ergenlik/erken yetişkinlik döneminde başlayan multipl TE'lerle başvururlar. Brooke-Spiegler sendromlu hastalarda ayrıca spiradenom ve silindirom da bulunabilir. Multipl TE'ler ayrıca Rombo sendromu ve Bazex-Dupré-Christol sendromunda da görülebilir. Sporadik TE'nin baskın nedeni bilinmemektedir. Bazı vakalarda PTCH1 veya katenin beta 1 (CTNNB1)'de somatik mutasyonlar görülmüştür (12,32,33). TE gibi çoğu TB vakası sporadik ve izole olarak ortaya çıkmaktadır. Soliter TB lezyonlarının çoğu 9q22.3 mutasyonlarıyla ilişkilidir. HRAS'taki aktive edici mutasyonlar, TB'lerin bir alt grubunda (%11) bildirilmiştir. BHK'den farklı olarak geleneksel TB'de klasik PTCH1 mutasyonu bulunmamıştır (12,32).

1.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

Trikoblastomun tipik klinik görünümü, genellikle yüz, boyun veya saçlı deride yerleşen, deri renginde, yavaş büyüyen (0,5-3 cm boyutunda) papül veya nodüllerdir. TB'ler en sık yaşamın 4. ve 6. dekatları arasında görülür ve önemli bir cinsiyet dağılımı yoktur. TB aynı zamanda nevus sebaceus ile birlikte ortaya çıkan en sık tümördür. Özellikle nevus sebaceus yüzeyinde pigmente bir tümör olarak ortaya çıktığı durumlarda klinik muayenede TB'den şüphelenilebilir (13,34).

Trikoepitelyoma, genç kadınlarda, gövde üst kısmı ya da yüz santralinde yerleşen, küçük, soliter ya da multipl deri renginde nodüler lezyonlar şeklindedir. Soliter, multipl ve dezmoplastik varyantları bulunmaktadır. (14).

1.2.4.1. Soliter Trikoepitelyoma

Erişkinlerde, yanak, üst dudak ya da burunda yerleşen deri renginde papüller ile karakterizedir. Klinik olarak melanositik nevüs ya da non-ülser BHK ile sıklıkla karışır (14).

1.2.4.2. Multipl Trikoepitelyoma

Otozomal dominant geçişli, çocuk ve adölesanlarda görülen çok sayıda, 2-10mm boyutlarında, nazolabial kıvrımlar, saçlı deri ve boyunda yerleşen, bazen birleşme eğilimi olan papüller şeklindedir. Multipl TE'ler aynı zamanda Rombo sendromu ve Bazex-Dupre-Christol sendromunun da karakteristik özelliklerindendir. Her iki sendromda da TE'ler ile birlikte atrofoderma vermikülatum, milia, hipotrikozis ve BHK bulunur (14).

1.2.4.3. Desmoplastik Trikoepitelyoma

Her zaman soliter, küçük halkasal plak şeklinde lezyondur ve özel genodermatoz sendromları ile ilişkili değildir. Kliniği granuloma anulareye benzer. Genç ya da orta yaşlı kadınlarda yavaş büyüyen, gri-sarı, deri renginde, yüzün orta bölümü, malar alan, alında yerleşen ortası göbekli papül ya da halkasal plaklardır (14).

Trikoepitelyoma /TB'nin değerlendirilmesi hasta öyküsünün alınması ve kapsamlı bir fizik muayenenin tamamlanmasıyla başlar. Deri biyopsisi yoluyla histopatolojik inceleme, BHK ve diğer adneksiyal tümörlerle klinik benzerlikleri nedeniyle kritik öneme sahiptir. Örtüşen histopatolojik özellikler nedeniyle immünohistokimya değerlendirmesi gerekli olabilir (12).

1.2.5. Histopatoloji

Histolojik olarak TB, epidermise bağlantısı olmayan oldukça büyük bir dermal tümör olarak görünmektedir. İyi sınırlı olup, çok sayıda büyük veya küçük nodüller halinde düzenlenebilen primitif bazaloid hücrelerden oluşur (12). TB'ler, kıl folikülünün kıl kökü kısmına doğru farklılaşan iyi huylu tümörlerdir. Histopatolojik olarak çeşitli şekillerde düzenlenebilen yuvalar içindeki mavi bazaloid hücrelerden oluşan, sıklıkla subkutise uzanan dermal nodüllerden oluşurlar. Tümör genellikle epidermis veya foliküllerle bağlantı kurmaz. Hücresel yoğun pembe fibröz stroma

tipik olarak mevcuttur ancak değişken miktarlarda bulunur. Papiller mezenkimal cisimler de bazen mevcuttur. Keratin kistleri nadiren görülür. Bazen bazaloid hücrelerin yuvaları daha büyüktür, bazen de daha k   kt rl r ve ince bazaloid hücre kordonlarıyla (boynuz deseni olarak tanımlanır) birbirine bağlanırlar. Alternatif olarak, hücreler dramatik palizatlanma gösterebilirler ve dalgalanma desenli TB olarak anılır. Bazı yazarlar tüm dalgalanma desenli TB'lerin aslında sebaceoma olduğunu öne sürmüştür. Pigmentli dendritik melanositler tümör içinde dağılmış olabilir (pigmente TB). Bazaloid hücreler tekdüzedir ve pleomorfizmden yoksundur, ancak mitozlar sıklıkla kolayca tanımlanır ve apoptotik cisimcikler de mevcut olabilir. Mitoz ve apoptotik cisimcikler tek başına malignite kanıtı değildir (15).

Dünya Sağlık  rg t 'nün güncellenmiş 2018 deri tümörleri sınıflandırmasına göre nodüler, retiform, kribriform, rasemiform ve kolumnar dahil olmak üzere çok sayıda histolojik TB varyantı mevcuttur. TB'nin daha az görülen  eşitleri arasında berrak hücreli, pigmentli ve adamantinoid alt tipler bulunmaktadır (12).

Trikoepitelyomalar, histopatolojik olarak, yuvalar veya ince kordonlar halinde düzenlenmiş, periferik palizatlı bazaloid hücrelerin dermal proliferasyonlarından oluşurlar. Bazen epidermisle veya komşu normal foliküllerle bağlantıları vardır. Tümörü yakından çevreleyen yumuşak iğsi hücrelerin bulunduğu yoğun pembe fibröz bir stroma vardır. Bu normal sa  foliküllerini çevreleyen fibröz kılıfla homologdur. Papiller mezenkimal cisimler görülebilir ancak her zaman mevcut değildir. Bunlar yoğun stroma içindeki, bazaloid epitel yuvalarına girintili ve çıkıntılı olan küçük oval/yuvarlak-iğsi hücre kümeleridir Normal sa  foliküllerinin tabanındaki mezenkimal sa  papillalarına homologdurlar. Keratin kistleri ve kalsifikasyonlar sıklıkla mevcuttur. TE'deki yuvaların içinde müsin havuzları görülebilir. Ancak bazaloid yuvaları çevredeki stromadan ayıran yarık artefaktlı müsinöz stroma, TE'den ziyade BHK'de gözlenmektedir (15).

Desmoplastik TE'ler, histopatolojik olarak anormal kalınlaşmış kolajen demetleri arasında genellikle iki kat hücre genişliğinde bazaloid hücre kordonlarından oluşur. Lezyonlar keskin sınırlıdır ve retiküler dermisin üst 2/3' ne sınırlıdır. İstmik veya infundibuler diferansiyasyon bulgusu olan ufak kistik odaklar saptanabilir. Kornifiye kistler patlayarak gran lomato z reaksiyona yol açabilirler ve interstisyel kalsifikasyon odakları bulunabilir (11).

1.2.6. İmmünohistokimya

Trikoblastoma ve TE CK5/6, CK8 ve CK15 pozitifdir. BerEP-4 ve androjen reseptör negatiftir. CD10 stromal hücrelerde pozitifdir. Çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) ve Ki67 ile düşük proliferatif aktivite saptanır. P53 düşük oranda pozitifdir (14).

1.2.7. Ayırıcı Tanı

1.2.7.1. Trikoblastomda Ayırıcı Tanı

Trikoblastomun ana ayırıcı tanısında öncelikle BHK düşünülmelidir. Müsin havuzları, TB'nin tümör yuvalarında görülebilir ve BHK'nin 'adenoid modelini' taklit edebilir. Ancak tümör yuvalarını stromadan ayıran müsin dolu yarık artefaktına sahip müsinöz/miksoid stroma, genellikle BHK'de gözlenmektedir. Yoğun pembe hücreyel fibröz stromanın varlığı özellikle de papiller mezenkimal cisimcikler varsa TB tanısı için çok yararlı bir ipucudur. Epidermis ile bağlantının olmaması, TB'yi destekleyen bir başka özelliktir. BHK'de tümör hücreleri uzamış çekirdeklere sahiptir ve tümör nodüllerinin çevresi boyunca sıklıkla dermise uzanan belirgin palizatlanma gösterir. Majör yarık retraksiyonu, sitolojik atipi, belirgin mitotik aktivite, tümör nekrozu veya miksoinflamatuar stroma mevcut olabilir. TE/TB genellikle bu özelliklerden yoksundur. TB ve BHK'nin histopatolojik ayırıcı özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur (12,15,35).

Tablo 4. Trikoblastom ve Bazal Hücreli Karsinomun Histopatolojik Ayırıcı Özellikleri

Ayırıcı özellikler	Trikoblastom	Bazal hücreli karsinom
Mitoz	Yok/fokal mitoz	Var
Nekroz	Yok/fokal nekroz	Değişken nekroz
İnflamatuar infiltrat	Yok	Var
Epidermis ile bağlantı	Yok	Var
Stromal özellikler	Miksoid stromal indüksiyon	Değişken müsinöz stroma

Lezyonun BHK mi yoksa TB mi olduğunu belirlemek için histolojiye ek olarak bazen immünokimyasal çalışmalar da gerekli olabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, TB ve BHK'nin benzer sitokeratinleri eksprese ettiği ve her ikisinin de

güçlü bir şekilde B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2), p53 ve foliküler farklılaşma belirteçleri follistatin ve B-lenfoma Mo-MLV ekleme bölgesi-1 (Bmi-1)'i eksprese ettiğini belirtmektedir. Bununla birlikte, TB stromal CD10 ve CD34'ün yanı sıra bir foliküler kök hücre belirteci olan pleckstrin homoloji benzeri alan ailesi A üyesi 1 (PHLDA1) için pozitif boyanır, oysa BHK'de bu durum söz konusu değildir. CD34 (stromal), BCL-2, CK20 ve PHLDA1 pozitiflikleri, TB'yi BHK'den ayırmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. Ayrıca TB'lerde genellikle BHK'de, özellikle sendromik varyantlarda yaygın olarak görülen PTCH gen mutasyonları yoktur (12,35). BHK ve TB'nin ayırıcı tanısında kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Tablo 5'te sunulmuştur (35).

Tablo 5. Bazal Hücreli Karsinom ve Trikoblastomanın Ayırıcı Tanısında Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler

İmmünohistokimyasal Belirteçler	Trikoblastoma	Bazal hücreli karsinoma
CK5, CK6, CK15 (bazaloid hücreler)	+	+
CD10 (epitel)	+/-	+
CD10 (stroma)	+	-
CD34 (stroma)	+	-
Bcl-2	+ (perifer)	+ (diffüz)
P53	+	+
CK20 (epitel)	+	-
Androjen reseptörü (epitel)	-	+
34BE12	+/-	++
PHLDA1 (foliküler kök hücre)	+	-
Follistatin	+	+
Bmi-1	+	+

CK5: sitokeratin 5, CK6: sitokeratin 6, CK15: sitokeratin 15, CD10: farklılaşma kümesi 10, CD34, farklılaşma kümesi 34, Bcl-2: B hücreli lenfoma 2, p53: tümör proteini p53, CK20: sitokeratin 20, 34BE12: sitokeratin34 beta E12, PHLDA1: pleckstrin homoloji benzeri alan ailesi A üyesi 1, Bmi-1: B-lenfoma Mo-MLV ekleme bölgesi-1

"+" pozitif boyamayı belirtir; "++" güçlü pozitif boyamayı belirtir; "-" negatif boyamayı belirtir ve "+/-" değişken boyamayı gösterir.

1.2.7.2 Trikoepitelyomada Ayırıcı Tanı

1.2.7.2.1. İnfundibulokistik Bazal Hücreli Karsinom

Selüler-fibrotik stroma varlığı, tümör içinde infundibuler ve germinatif papilla ya da hair bulb varlığı TE lehine bulgulardır. BHK'lerde miksoid stroma tipiktir. Her bir tümör adası çevresinde kleft bulunur. Mikroskobik bulgular ile ayırım yapılamayan olgularda immunohistokimyasal yöntemler uygulanabilir. Ayırıcıda önemli olan

belirleyiciler BerEP-4, androjen reseptör, CK15'tir. BHK'ler BerEP-4, androjen reseptör pozitif, CD34 ve CK15 negatiftir. TE'de ise BerEP-4 ve androjen reseptör negatiftir. CK15 tümörün periferindeki hücrelerde, CD34 stromal hücrelerde pozitifdir. Ayrımında ayrıca panel olarak p53, Bcl-2, PCNA ve Ki-67 immünohistokimyasal parametrelerin araştırılması önerilmektedir. BHK'de bu belirleyiciler karakteristik olarak yüksek oranda pozitifdir. CD10 BHK'lerde tümör hücrelerinde TE'de ise stromal hücrelerde pozitifdir (14).

1.2.7.2.2. İnfiltratif-Skleroza Bazal Hücreli Karsinom

Özellikle yüzeysel insizyonel ve shave biyopsilerde dezmoplastik TE'den ayırım büyük güçlük yaratabilir. Daha yoğun infundibulokistik diferansiyasyon, daha yüzeysel ve simetrik silüetin bulunması, nekroz, mitoz ve inflamatuvar infiltratın olmaması dezmoplastik TE lehine bulgulardır. BHK'lerin tersine dezmoplastik TE'lerde CK20 ve Cam5.2 pozitifdir. Bcl-2 ve BerEP4 dezmoplastik TE'lerde pozitif olabildiğinden ayırımında yararlı değildir. Nörotropin reseptör p75 dezmoplastik TE'de pozitifken, infiltratif BHK'lerde negatiftir. Foliküler kök hücre belirleyicisi PHLDA1 (TDAG51) yeni tanımlanan bir belirleyici olup, dezmoplastik TE'de pozitifken, infiltratif BHK'de negatiftir (14).

1.2.7.2.3. Trikoblastom

Trikoepitelyoma TB'nin belirgin infundibulokistik diferansiyasyon içeren süperfisyal varyantı olarak kabul edilmektedir (14).

1.2.7.2.4. Trikoadenom

Trikoepitelyomanın aksine trikoadenom saf infundibular bir tümördür, dilate infundibular yapılardan oluşur, stroma belirsizdir (stroma/epitel oranı 1/10 dolayındadır) ve stromada kleft oluşumu bulunmaz (14).

1.2.7.2.5. Mikrokistik adneksal karsinom

Mikrokistik adneksal karsinom dezmoplastik TE'nin ayırıcı tanısında yer almaktadır. Klinik olarak mikrokistik adneksal karsinom yaşlı kişilerde, dezmoplastik TE ise sıklıkla gençlerde görülür. Dezmoplastik TE rölatif iyi sınırlı iken, mikrokistik adneksal karsinomda infiltratif büyüme paterni, perinöral invazyon ve duktal

diferansiyasyon belirgindir. EMA ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ile duktal diferansiyasyon alanlarının pozitivitesi mikrokistik adneksal karsinom lehinedir. Mikrokistik adneksal karsinom olgularının yaklaşık %42'si CD23 (hematopatolojide kullanılan dendritik hücre belirleyicisi) pozitifdir, dezmoplastik TE ise negatiftir. BerEP-4, CK20/Cam 5.2 pozitifliği ise dezmoplastik TE'de gözlenmektedir (14).

1.2.7.2.6. Siringom

Keratinöz kist oluşumu ve rüptüre bağlı yabancı cisim reaksiyonu içermesi durumunda dezmoplastik TE ile karışabilir. Siringom daha yüzeysel yeleşimlidir. Duktal diferansiyasyon gösterir. Germinatif hücre diferansiyasyonu ve stroma çevresinde kleft içermez. Tek sıralı hücrelerden oluşan kordon ya da adalar siringomun bir özelliği değildir. EMA ve CEA luminal boyanmaları siringomda gözlenir (14).

1.2.8. Tedavi

Soliter TE'ler/TB'ler benigndir ve tam cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Özellikle yüzdeki (genetik sendromlarda görüldüğü gibi) çoklu lezyonların ele alınması daha zordur. Mohs cerrahisi sentrofasiyal bölgelerde, özellikle derin dermal veya subdermal infiltrasyonlu varyantlarda gerekli olabilir. Sık yapılan yüz cerrahisi sonucu skar gelişebilir ve ciddi endişeye neden olabilir. Ayrıca altta yatan genetik ailesel sendromlarla ilişkili çoklu TE'ler/TB'ler ameliyattan sonra tekrarlayabilir ve hastanın yaşamı boyunca çok sayıda invazif tedavi gerektirebilir ve çok sayıda skar bırakabilir (12).

Çoklu TE/TB tedavisine yönelik evrensel olarak kabul edilmiş bir kılavuz veya protokol yoktur. Cerrahi eksizyon dışında elektrocerrahi, dermabrazyon, kriyoterapi ve radyasyon tedavisi gibi tedavi seçenekleri sınırlı ve invaziftir. Ayrıca radyasyon tedavisi diğer cilt kanserlerinin riskinin artmasıyla da ilişkilidir. Skar gelişiminin yanı sıra ağrı, kanama, enfeksiyon ve lezyonun tekrarlaması bu tedavilerin ve diğer invaziv cerrahi tedavilerin ek riskleridir (12).

Lazer tedavileri (karbon dioksit, erbiyum: YAG ve diode gibi), lezyon tekrarı olmadan veya kozmetik morbiditeye neden olmadan birçok lezyonu güvenli ve etkili bir şekilde hızla ortadan kaldırabilir. Minimal invaziv olsalar bile, sık tedaviler hipertrofik skar oluşumuna, postinflamatuvar hipopigmentasyona veya

hiperpigmentasyona ve deride eritem, ödem ve ülserasyon gibi lokal inflamatuvar değişikliklere neden olabilir (12).

Sirolimus, imikimod, tretinoin, vizmodegib, aspirin ve adalimumab gibi diğer farmakolojik ajanlar da tedavide düşünülebilir. Bununla birlikte bunlar ve diğer tıbbi tedaviler için mevcut kanıtlar anekdot niteliğinde olduğundan daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır (12).

1.3. Suprabasin, İsthmin-1 ve Podokaliksin

1.3.1. Suprabasin

Suprabasin geni fare ve insan diferansiye keratinositlerde eksprese edilen yeni bir gendir (36). İnsan SBSN geni beş ekzon ve dört introndan oluşur ve kromozom 19'un q13 bölgesinde bulunur. Kodlanan proteini, N terminalinde SBSN'nin hücre dışı lokalizasyonuna yardımcı olan bir sinyal peptidi içerir. Ancak C terminalindeki amino asit dizisinin işlevi ve SBSN'nin üç boyutlu yapısı hala belirsizdir. SBSN'de post-translasyonel modifikasyon olduğu bildirilmiştir. Transglutaminazın SBSN'nin post-translasyonel modifikasyonunda yer aldığı doğrulanmıştır. Ek olarak SBSN'nin O-glikosilasyonu, post-translasyonel bir modifikasyon olarak tanımlanmıştır. SBSN ekspresyonu çoğunlukla korneositlerin kornifiye zarfında gözlenir ve derinin koruyucu fonksiyonu ile ilişkilidir. SBSN ayrıca insanlarda epidermis, özofagus, uterus, tonsillalar, vajina ve timusta da eksprese edilir. Ancak fizyolojik fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir. Canlı insan derisi eşdeğeri modelinde, SBSN eksikliği stratum granülozum hücrelerinin olgunlaşmamasına, keratinositlerin apoptozunun artmasına ve ayrıca kusurlu deri bariyer fonksiyonuna yol açar. İnsan epidermisinin organotipik bir modelinde BCR-RHOA-MAL/SRF yolu inhibisyonunun JUNB ve SBSN transkriptlerinde azalmaya ve keratinosit granülasyonunun bozulmasına neden olduğu ve stratum korneum gelişimini etkilediği bildirilmiştir. SBSN'nin epidermal farklılaşma ve deri bariyeri düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (37).

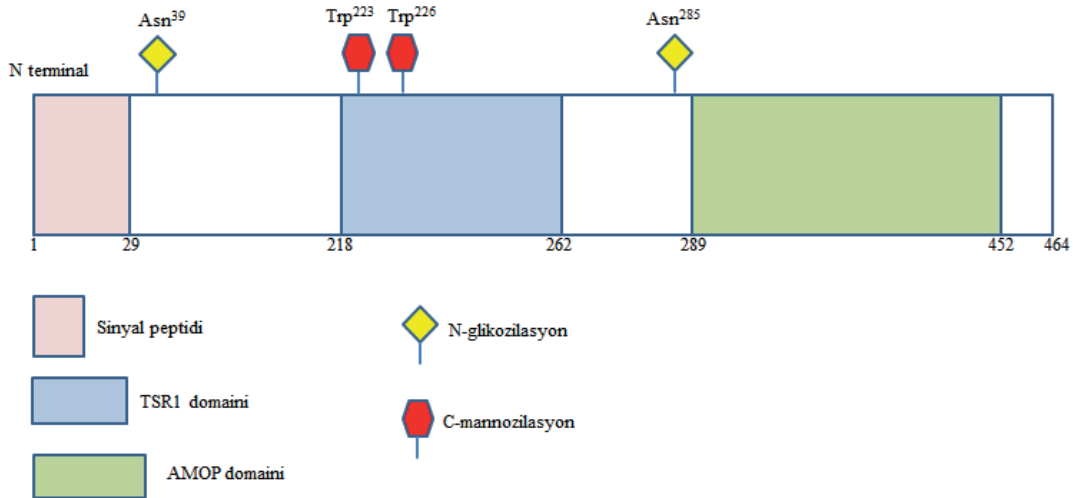
Üç SBSN izoformu, sinyal molekülleri olarak varsayılan işlevi olan ancak etkileri yeterince açıklanmayan proteinleri kodlar. SBSN izoformları, hücrelerel sinyalizasyonu (AKT, WNT/ β -katenin ve/veya p38MAPK sinyalleme) ve migrasyon, proliferasyon, neovaskülarizasyon, tedavi, apoptoz ve immün direnç gibi

çeşitli hücrel süreçleri indükleyen varsayılan sinyal molekülleridir. Bu nedenle, SBSN bir onkogen olarak kabul edilir ve akciğer karsinomu ve miyelodisplastik sendromlar gibi bazı hastalıklarda önerilen bir biyobelirteçtir (17). SBSN genellikle tümör hücresi proliferasyonu, invazivliği, metastazı ve anjiyogenezinde rol oynar. Bu da SBSN'nin anormal düzenlemesinin tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde önemli bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (37).

1.3.2. İsthmin-1

İsthmin (İSM), ilk olarak *Xenopus* gastrula embriyolarında tespit edilen, adipositler tarafından salgılanan bir polipeptittir. İnsan İSM, *Xenopus* İSM ile %78 amino asit özdeşliğini paylaşır. İnsan İSM'sinin genomik lokusu, 20p12.1 kromozomunda 77.7 kb'lik altı ekzondan oluşur (18).

İnsan İSM-1'i 464 amino asitten oluşur. N terminalinde hidrofobik bir sinyal peptididi, merkezde trombospondin tip 1 tekrar alanı (TSR1) bulunur ve C terminali MUC4 ve diğer protein (AMOP) domainlerinin yapışmayla ilişkili alanıdır. TSR ve AMOP birçok sekrete proteinde veya transmembran proteinlerin ekstraselüler kısımlarında bulunmuştur. TSR hücre göçü, iletişim ve doku remodelingi ile ilişkiliyken AMOP hücre adezyonu ve anjiyogenezde rol oynar. İnsan İSM-1'deki Trp²²³ ve Trp²²⁶, C-mannosile edilmiştir ve İSM-1'in endoplazmik retikulumdan golgi aygıtına hücre içi taşınmasını düzenler. Asn³⁹ ve Asn²⁸⁵'te insan İSM-1'in N-mannosilasyonu, C-mannosilasyon eksik olduğunda indüklenir. İSM-1 rekombinasyonunun şematik diyagramı Şekil 4'te sunulmuştur (18,38).



Şekil 4. İSM-1 Rekombinasyonunun Şematik Diyagramı

İsthmin-1'in rolüne ilişkin güncel raporlar, embriyonik gelişimin farklı dönemlerindeki dinamik ifadesine ve embriyonik vücut eksenini, organları, kraniyofasiyal morfolojiyi ve hematopoietik hücre oluşumunu etkilediği gerçeğine odaklanmaktadır. Ayrıca son çalışmalar, İSM-1'i glikoz alımını teşvik etmede, lipogenezi inhibe etmede ve protein sentezini uyarmada önemli rolleri olan bir adipokin olarak tanımlamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, İSM-1'in antiviral bağışıklık yanıtında viral enfeksiyonu kontrol etmek için yeni bir hedef olabileceği de bildirilmiştir (38,39).

Son çalışmalar İSM'nin büyüme ve gelişme, anjiyogenez ve metabolizmadaki biyolojik fonksiyonlarına odaklanmıştır. İSM-1, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, anjiyogenezi ve bağışıklık mikro ortamlarını düzenleyerek kanserin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynar (18). Giderek artan sayıda çalışma, İSM-1'in tümör oluşumunun ilerlemesine katıldığını ve ayrıca özellikle melanom, hepatoselüler kanser, kolorektal kanser ve meme kanseri gibi solid tümörlerde tümör hücrelerinin göçünü ve invazyonunu düzenlediğini göstermiştir. Bunların hepsinin anjiyogeneze bağlı olduğu bilinmektedir. Apoptozis, anjiyogenez, inflamasyon ve diğer faktörler kanser gelişimini etkileyebilir. Son yıllarda, İSM-1'in anti-anjiyogenez, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi ve apoptozun teşvik edilmesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Bu nedenle büyük bir kanser karşıtı potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (38,39).

Fizyolojik koşullar altında anjiyogenez, endojen anjiyojenik uyarıcılar ve inhibitörler arasındaki lokal denge tarafından düzenlenir. İSM-1 yeni bir anjiyogenez inhibitörüdür. İSM-1'in C-terminal AMOP domaini, endotelial kapiller ağ oluşumunu zamana bağlı bir şekilde inhibe eder. Ayrıca İSM-1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)/temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)/serum kaynaklı endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder, ancak endotelial hücre göçünü etkilemez. İntegrin $\alpha\beta 5$ ve glukoz düzenleyici protein 78-kDa (GRP78), endotelial hücrelerin yüzeyinde İSM-1 reseptörleri olarak tanımlanmıştır. İntegrinler, hücreler ile hücre dışı matrix arasındaki adezyonu sağlayan ve hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogeneizde önemli roller oynayan ana hücre yüzeyi reseptörleridir. Canlı organizmada İSM-1, kan dolaşımına salgılanmış veya hücre dışı matrikse sabitlenmiş olarak 2 farklı durumda bulunur. Dolaşan İSM-1, C-terminali AMOP alanındaki yeni bir 'RKD' motifi

aracılığıyla endotelial hücre yüzey reseptörü $\alpha\beta 5$ integrin ile etkileşime girer. Daha sonra doğrudan prokaspaz-8'i üzerinden kaspaz-8 ile kaspaz-3'ü aktive ederek anjiyogenezi inhibe eder ve endotelial hücre apoptozunu indükler. Üstelik İSM-1 tarafından indüklenen apoptozun derecesi, $\alpha\beta 5$ integrin bağlanmalarının sayısına bağlıdır. Buna karşılık, bir hücre dışı matrix ligandı olarak hareketsiz İSM-1, fokal adezyon kinazı aktive etmek ve endotelial hücre adezyonunun devamlılığını desteklemek için endotelial hücre yüzeyi $\alpha\beta 5$ reseptörü ile birleşir (18).

Endotelial hücrelerin yüzeyindeki GRP78, İSM-1'e karşı $\alpha\beta 5$ integrinden daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Stres koşulları altında kısmen aşırı eksprese edilen GRP78, endotelial hücre yüzeyine taşınır. Solubl İSM-1, GRP78 reseptörüne bağlandıktan sonra klatrin bağımlı endositoz yoluyla endotelial hücrelere internalize edilir. Na^+/H^+ değiştirici düzenleyici faktör 1 (NHERF1), Na^+/H^+ değiştirici düzenleyici faktör 1 ile ilişkili endozomu içeren bir sitozolik iskele proteindir. SNAP25, mitokondri yüzeyindeki 25-kDa'lık bir t-SNARE proteini sinaptozomla ilişkili proteindir. İSM-1 ile sarılmış endozomlar NHERF1'e bağlanır ve mitokondriye taşınarak mitokondriyal yüzeyde SNAP25 ile bir kompleks oluşturur. Daha sonra İSM-1 mitokondriye taşınır. Adenin nükleotid translokaz, iç mitokondriyal membrandaki ana ATP/ADP taşıyıcısıdır ve mitokondriyal matriksteki ATP ve hücre dışı ADP'nin değişiminden sorumludur. İSM-1, mitokondrinin iç membranındaki adenin nükleotid translokaz ile etkileşime girerek ATP'nin mitokondriden sitoplazmaya taşınmasını engeller ve apoptoza neden olur. Ayrıca, İSM-1'in AMOP alanındaki RKD motifine dayanarak, yeni siklik peptidi BC71, hücre yüzeyindeki GRP78'i hedeflemek ve kaspaz-8 ile p53 sinyal yollarını aktive etmek için tasarlanmıştır. Sonuç olarak, GRP78 tercihen kanser ve vasküler endotelial hücrelerde eksprese edilir ve bu, antikanser tedavisi için yeni bir hedef olarak hizmet edebilir. Ek olarak klatrin aracılı endositoz, İSM-1'in indüklediği apoptozda önemli bir rol oynar. Bu nedenle, bunun etkili agonistlerinin ve inhibitörlerinin tasarlanması, anti-anjiyogenez ve tümör büyümesinin inhibisyonu için önemlidir (18).

Bir çalışmada, GRP78, B16 melanom ve 4T1 meme karsinomunda kanser hücrelerinde ve kanser endotelial hücrelerinde yüksek oranda ifade edildiğinden, sistemik olarak verilen rekombinant İSM'nin tümördeki her iki hücre tipini hedef alarak tümör büyümesini baskılayıp baskılayamayacağını değerlendirilmiştir ve

intravenöz olarak verilen rekombinant İSM-1'in farelerde 4T1 meme karsinomunda ve B16 melanomunda hücre apoptozunu indüklediği ve tümör vaskülarizasyonunu ve hücre çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir. Artan hücre ölümü, azalan anjiyogenez ile birlikte azalan hücre proliferasyonu, İSM ile tedavi edilen farelerde tümör büyümesinin azalmasına katkıda bulunan nedenlerdir (18,40). Bir başka çalışmada GRP78'in proapoptotik ligandları olarak işlev gören, İSM türevi yeni siklik peptitlerden biri olan BC71'in, GRP78'e bağlandığı ve BC71'in intravenöz uygulamasının, tek ajan olarak farelerde 4T1 meme karsinomunda tümör büyümesini inhibe ettiği ve BC71 tedavisi altında tümörü besleyen kan damarlarında belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca BC71'in tedavi edilen hücrelerde kaspaz-8 ve p53 sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla insan umbilikal ven endotel hücrelerinin ve 4T1 meme kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (41).

MikroRNA, hedef genleri negatif düzenleyerek protein translasyonunu düzenleyen, kısa kodlanmayan bir RNA'dır. Çok sayıda çalışma, mikroRNA'ların, tümörlerle yakından ilişkili olduğunu ve tümör oluşumu ve gelişimini engellemek için moleküler bir hedef olarak kullanılabileceğini doğrulamıştır. Bir çalışmada, normal hücrelere kıyasla kolorektal kanser hücre hatlarında İSM1 ekspresyonunun arttığı ve İSM-1'in miR-1307-3p tarafından düzenlenen hücre çoğalması ve apoptoz sürecine katıldığını bildirmiştir. miR-1307-3p mRNA düzeyinin kolon adenokarsinomu dokularında ve hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. Mir-1307-3p doğrudan İSM-1'i hedef alır ve ekspresyonunu inhibe eder, böylece kolon adenokarsinomu hücre apoptozunu teşvik etmek ve hücre proliferasyonunu baskılamak için Wnt/B-katenin sinyal yolunu inhibe eder ve böylece kolon adenokarsinomu gelişimini inhibe eder. Buna karşılık, İSM-1 aşırı ekspresyonunun, kolon adenokarsinomu hücrelerinde proliferasyon ve yavaşlamış hücre apoptozuyla birlikte Wnt3a/β-katenin sinyal yolunun aktivasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir. E-kadherin, tümörler arasındaki yapışmayı artıran ve tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını engelleyen bir epitel kalsiyum yapışma proteinidir İSM-1, E-kadherin seviyesini önemli ölçüde azaltır ve epitel-mezenkimal dönüşümü teşvik eder, bu da kanser hücrelerine yüksek invazivlik ve göç yeteneği kazandırır, böylece kolon adenokarsinomu hücrelerinin göç yeteneğini artırır (18,42-44). Bir başka çalışmada, İSM-1'in, kolorektal kanser dokusunda yüksek oranda ifade edildiği, İSM-1'in HIF-1α tarafından transkripsiyonel

olarak düzenlendiği ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nin yeni bir ligandı olarak hareket ederek EGFR sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla kolorektal kanserin ilerlemesini ve metastazını desteklediği gösterilmiştir (45). Dairesel kodlamayan RNA, mRNA seviyelerini düzenlemek için mikro RNA ile etkileşime giren kompetitif bir endojen RNA veya miRNA süngeridir. Hepatosit hücresinde Hsa-circ0091570, mir-1307'ye kompetitif bir şekilde bağlanır, endojen RNA görevi görür ve hepatosellüler karsinomun ilerlemesini engellemek için İSM-1 ekspresyonunu yukarı düzenler. Hsa-circ0091570'in ifade düzeyinin hepatosellüler kanser dokularında ve hücre hatlarında belirgin şekilde aşağı düzenlendiği bildirilmiştir. LncRNA-h19, doğrudan İSM-1'e bağlanır ve onu yukarı düzenler, böylece mide kanseri hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu teşvik eder. LncRNA H19 tarafından aracılık edilen İSM-1 yukarı regülasyonu mide kanserinin karsinogenezisini ve metastazını artırır. Bu sonuçlara dayanarak, İSM-1 hepatosellüler karsinomaya karşı koruyucu bir faktördür ancak kolon adenokarsinomu ve mide kanseri için bir risk faktörüdür ve bu, İSM-1'in daha önce açıklanan anjiyogenezi inhibe ederek gösterdiği anti-tümör etkisiyle tutarsızdır. Bu nedenle, İSM-1'in mide ve karaciğer kanserlerinin oluşumunu ve gelişimini nasıl desteklediğinin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (18,46,47).

1.3.3. Podokaliksin

Podokaliksin, CD34'ün siyalomüsin ailesinin bir tip I transmembran proteinidir. İnsan PODXL, molekül ağırlığı 140-200 kDa olan bir son ürün elde etmek için translasyon sonrası yoğun şekilde modifiye edilmiş 558 amino asit uzunluğunda bir proteindir. Aile üyeleri CD34 ve endoglikanın temel yapısını koruyan PODXL, C-terminal PDZ bağlanma bölgesi (DTHL motifi) içeren oldukça korunmuş bir sitoplazmik alandan, tek geçişli bir transmembran alandan ve yoğun şekilde O-glikozile edilmiş ve siyalile edilmiş bir ekstraselüler alandan oluşur. Bu glikozilasyon ve sülfatlama modifikasyonları, böbrekteki komşu podositler arasındaki açık filtrasyon düzeneklerinin bakımı için gerekli olan yüksek oranda negatif yüklü bir yapıya yol açar (19). PODXL'nin C-terminal PDZ bağlayıcı motifi DTHL, NHERF1 ve NHERF2 ile etkileşimleri kolaylaştırır. Bu iki adaptör protein, çok sayıda proteinle kompleksler oluşturur ve protein trafiği, iyon taşınması ve sinyallemede rol oynar. PODXL ayrıca

aktin bağlayıcı protein ezrin ile de ilişki kurar. Bu nedenle PODXL'nin NHERF proteinleri, ezrin ve aktin sitoskeletonu ile ilişkisi yoluyla çeşitli önemli hücresel işlevleri etkilemesi muhtemeldir (48). PODXL, esas olarak, ezrin-radixin-moesin ailesinin bir üyesi olan ezrin ve PDZ proteinleri NHERF-1/2'den oluşan aktin polimerizasyon kompleksi ile etkileşimi yoluyla epitel hücre hareketliliğini düzenler. NHERF-1/2 ve ezrin, çeşitli bağlanma ortaklarına sahip olan ve PODXL'nin epitel hücreleri içindeki sitoskeleton ile etkileşimini kolaylaştıran adaptör proteinlerdir. PODXL, ezrin ve NHERF-1/2 arasındaki etkileşimlerin, kanser metastazını teşvik etmek için RhoA, Rac1, Cdc42, MAPK ve fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) yolları aracılığıyla aşağı akış hücre içi sinyalleme aktif ettiğini bildirilmiştir (19).

Podokaliksin ilk olarak böbrek glomerulusunda tanımlanmıştır ve burada bol miktarda bulunur ve böbrek gelişimi için de gereklidir. Ayrıca embriyogenez sırasında üç germ tabakasında, hematopoietik progenitörlerde, megakaryositlerde ve trombositlerde, vasküler endotelde, organları kaplayan mezotel hücrelerinde ve nöronların bir alt kümesinde bulunur (48).

Podokaliksinin kanda ve damar endotelial hücrelerinde bir yapışma molekülü olarak görev yapmak ve böbrekte bir yapışma önleyici molekül olarak hizmet etmek şeklinde iki karşıt biyolojik fonksiyonu vardır (49). PODXL, normal gelişim ve kanser ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Hem yapışma hem de morfogenez, gelişim boyunca son derece önemli aktivitelerdir. Yapışma veya yapışma eksikliği, hücrelerin uygun göçünü düzenlerken, morfogenez birçok özel hücre tipinin oluşumu için kritik öneme sahiptir. PODXL, karmaşık podosit ayak süreçlerinin oluşumunu kolaylaştırmada açıkça önemlidir, ancak aynı zamanda nöral süreçlerin ve trombosit üretiminde yer alan megakaryositik uzantıların oluşumunda da rol oynayabilir. Ek olarak, endotel bariyerleri boyunca hematopoietik hücrelerin küresel hücre göçünde ve hareketinde yer alabilir. Vasküler endotel hücrelerindeki ekspresyon, muhtemelen nonspesifik yapışmayı önler ve hematopoietik hücrelerin transendotelial göçünü kolaylaştırır ve ayrıca karşıt zarların yapışması sonucu kapiller lümenlerin kollapsını önler. Dahası, PODXL'nin vücut boşluklarını kaplayan mezotel hücreleri üzerindeki kaplaması, muhtemelen organları hasardan korur. Bu nedenle, gelişim boyunca ve yetişkinlerde PODXL ekspresyonu muhtemelen çeşitli dokularda yapışmayı ve hücre morfogenezini düzenler (48).

İlk olarak testis kanserinde kök hücre belirteci olarak keşfedilmesinden bu yana, PODXL germ hücreli tümörler, astrositoma, hematolojik kanserler ve meme, böbrek, kolon veya rektum, prostat, pankreas kanalları, mesane, over, akciğer, tiroid, özofagus, oral skuamöz hücreler, uterus ve mide kanserleri dahil olmak üzere çeşitli solid insan malignitelerinde tespit edilmiştir. Özellikle yüksek PODXL ekspresyonu yüksek dereceli tümörler, agresif tümör fenotipleri ve meme kanserinde, kolorektal kanserde, mide kanserinde, hepatosellüler karsinomda, küçük hücreli akciğer karsinomu da dahil olmak üzere akciğer kanserinde ve akciğer adenokarsinomunda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Benzer gözlemler özofagus kanseri, oral SHK, over kanseri, pankreas duktal adenokarsinomu, periampuller adenokarsinom, renal hücreli karsinom, undiferansiye tiroid karsinomu, ürotelyal mesane kanseri ve uterus endometrioid adenokarsinomu için de yapılmıştır. Yüksek PODXL ayrıca zayıf tümör farklılaşması ve östrojen ve progesteron reseptörü negatif tümörler ile ilişkilendirilmiştir. PODXL'nin tümör oluşumundaki kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da, insan kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalar, PODXL'nin tümör göçünü, invazyonu, metastazları ve kemoterapiye direnci kolaylaştırarak tümör agresifliğine doğrudan katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (19).

Podokaliksinin kanser agresifliğini artırma mekanizması yeterince anlaşılmamış olsa da PODXL'nin metastazın yerleşik bir aracısı olan ezrin ile etkileşimini içerebileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada, MCF7 meme kanseri ve PC3 prostat kanseri hücre hatlarında PODXL'nin aşırı ekspresyonunun, in vitro invaziv ve göç potansiyellerini artırdığını ve matriks metalloproteazlar 1 ve 9'un ekspresyonunun artmasına yol açtığı gösterilmiştir. PODXL ekspresyonu ayrıca MAPK ve PI3K aktivitesinde artışa yol açmıştır. PODXL'nin MCF7 ve PC3 hücrelerinde ezrin ile bir kompleks oluşturduğu gösterilmiş ve ayrıca, PODXL ekspresyonu, ezrin alt hücre lokalizasyonunda değişiklik ve artan ezrin fosforilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ezrin proteininin geçici olarak devre dışı bırakılması, MAPK ve PI3K sinyalleşmesinin yanı sıra, PODXL'yi aşırı eksprese eden kanser hücrelerinde matriks metalloproteaz ekspresyonunu ve invazivliği ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, PODXL'nin ezrin ile bir kompleks oluşturma yeteneği sayesinde MCF7 ve PC3 hücrelerinde in vitro göç ve invazyonda artışa, matriks metalloproteaz ekspresyonunda artışa ve MAPK ve PI3K aktivitesinin aktivasyonunda artışa yol

açtığını göstermektedir. Sonuç olarak PODXL'nin, ezrin ile etkileşimi yoluyla in vitro meme ve prostat kanseri hücrelerinin agresif fenotipini arttırdığı düşünülmektedir. (50).

Ezrin, sitoskeletal yeniden şekillenmeyi ve hücre sel sinyal yollarını kontrol ederek çeşitli biyolojik süreçleri düzenler, anormal şekilde aktive edilen ezrin, sitoskeletal yeniden yapılanmayı ve sinyal yollarını değiştirerek kanserin çeşitli yönlerini teşvik eder. Ezrin'in çeşitli düzeylerde düzensizliğinin kanser ilerlemesi, metastaz ve daha yüksek hasta mortalitesi ile güçlü bir korelasyonu olduğu ve ezrinin, epitel-mezenkimal geçiş, invazyon, göç vb. gibi metastatik kaskadın pek çok aşamasında rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca ezrin tükenmesi, tümör yükünün azalmasına ve kanser hücrelerinin çeşitli kanser karşıtı ilaçlara karşı duyarlılığının artmasına neden olur (51). Kutanöz BHK ve SHK'lerde ezrinin immünohistokimyasal ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada, ezrin ekspresyon yoğunluğunun, kontrolle karşılaştırıldığında BHK ve SHK vakalarında önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür ve ezrinin epitelyal cilt tümörlerinin tümör oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ek olarak, ilgili çalışmada BHK vakalarında ezrin ekspresyonunun olumsuz değerini gösteren birkaç kanıt olduğu düşünülmüştür çünkü ezrinin yoğun ekspresyonu, lokal invazyonu artırmadaki rolünü öneren infiltratif kenarlarla ilişkili varyantlarda yüksek değerlere sahip olma eğilimindedir. BHK'de ezrin ekspresyonunun H skoru değerleri baş ve boyun dışındaki bölgelerden kaynaklanan tümörlerde, baş boyun bölgesinden kaynaklanana kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Baş ve boyun dışındaki bölgelerden kaynaklanan BHK'de ezrinin yoğun ekspresyonu, baş ve boyun bölgelerine kıyasla güneşten korunan ve güneşe maruz kalan ciltlerde oluşan BHK arasındaki farklı biyolojiyi yansıtabileceği ve alışılmadık bölgelerde oluşan BHK'nin kötü davranışını açıklayabileceği düşünülmüştür (52).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 05.02.2024 tarih ve 21901 nolu yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 20 adet BHK, 20 adet TB/TE tanısı konmuş deri dokusu örneği ve kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki herhangi bir patolojiye rastlanmayan (Patolog kararı: Doç. Dr. Özlem ÜÇER) sağlıklı deri dokusu örneği olmak üzere toplam 60 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmaya alınmadı.

2.1. İmmünohistokimyasal Analiz

Elde edilen deri örneklerinin tanıları doğrulandıktan sonra parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan doku kesitlerine PODXL, İSM ve SBSN için indirekt immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu yöntemle primer antikorla nemli ortamda inkübe edilmiş dokulara biyotinli sekonder antikor uygulanarak ve streptavidinli enzimle (peroksidaz veya alkalen fosfataz) inkübasyon yapıldı ve enzim substratı olan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) veya 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) kromojenleri uygulandı. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) kriter alınarak bir histoskor oluşturuldu. Hesaplamalarda histoskor = yaygınlık x şiddet formülü kullanıldı.

2.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldıktan sonra iki gruplu değişkenlerde bağımsız örneklem t testi iki gruptan fazla değişkenlerde ise varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta grubunun ve kontrol grubunun SBSN histoskorlarının ortalaması 0.115 ± 0.036 ; 0.105 ± 0.022 ; 0.410 ± 0.060 (sırasıyla) olarak tespit edildi. BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta grubunun ve kontrol grubunun İSM-1 histoskorlarının ortalaması 0.385 ± 0.046 ; 1.815 ± 0.247 ; 0.895 ± 0.187 (sırasıyla) olarak tespit edildi. BHK'li hasta grubunun, TB/TE'li hasta grubunun ve kontrol grubunun PODXL histoskorlarının ortalaması 0.395 ± 0.035 ; 1.785 ± 0.283 ; 0.105 ± 0.022 (sırasıyla) olarak tespit edildi. SBSN, İSM-1 ve PODXL immünreaktivitesi histoskorları Tablo 6'da sunulmuştur.

3.1. Suprabasin İmmünreaktivitesi

Suprabasin immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu (Şekil 5) ile karşılaştırıldığında BHK (Şekil 6) ve TB/TE (Şekil 7) gruplarında SBSN immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile TB/TE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.740$) (Tablo 6).

3.2. İsthmin-1 İmmünreaktivitesi

İsthmin-1 immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu (Şekil 8) ile karşılaştırıldığında BHK (Şekil 9) grubunda İSM-1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma TB/TE (Şekil 10) grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile karşılaştırıldığında TB/TE grubunda İSM-1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 6).

3.3. Podokaliksin İmmünreaktivitesi

Podokaliksin immünreaktivitesinin immünohistokimyasal incelenmesinde kontrol grubu (Şekil 11) ile karşılaştırıldığında BHK (Şekil 12) ve TB/TE (Şekil 13) gruplarında PODXL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Bununla birlikte BHK ile karşılaştırıldığında TB/TE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Suprabasin, İsthmin-1 ve Podokaliksin İmmünreaktivitesi Histoskorları

Gruplar	SBSN	ISM-1	PODXL
Kontrol	0.410±0.060	0.895±0.187	0.105±0.022
BHK	0.115±0.036 ^a	0.385±0.046 ^a	0.395±0.035 ^a
TB/TE	0.105±0.022 ^a	1.815±0.247 ^{ab}	1.785±0.283 ^{ab}
p*	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

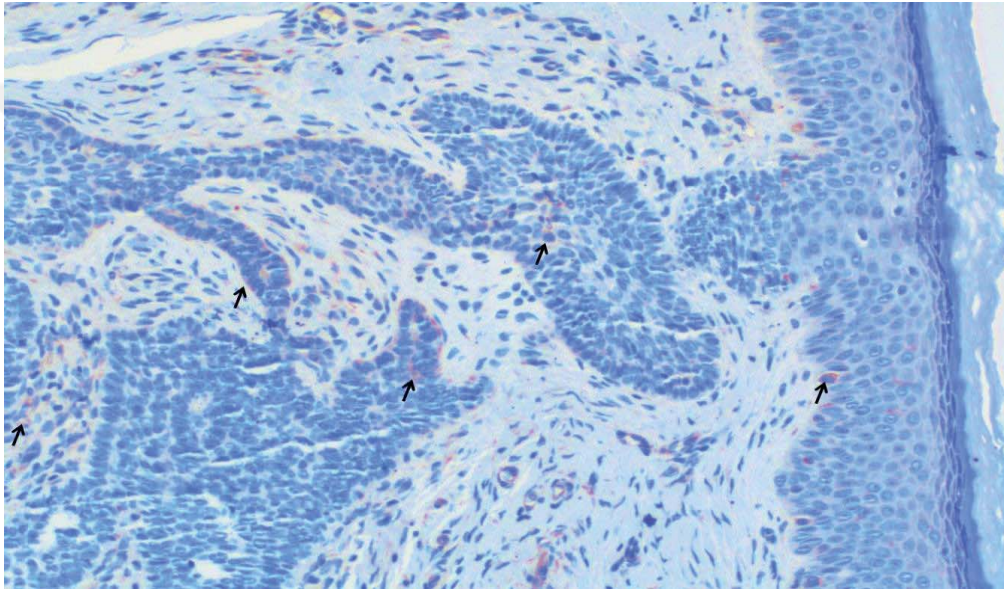
* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

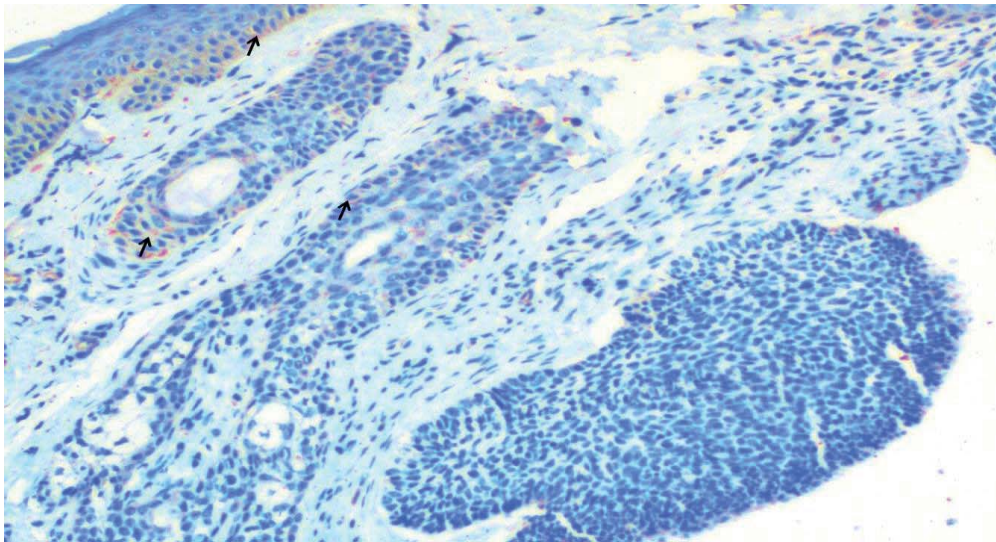
^b BHK grubu ile karşılaştırıldığında (p<0.05).

SBSN: Suprabasin İSM-1: İsthmin-1 PODXL: Podokaliksin BHK: Bazal hücreli karsinom

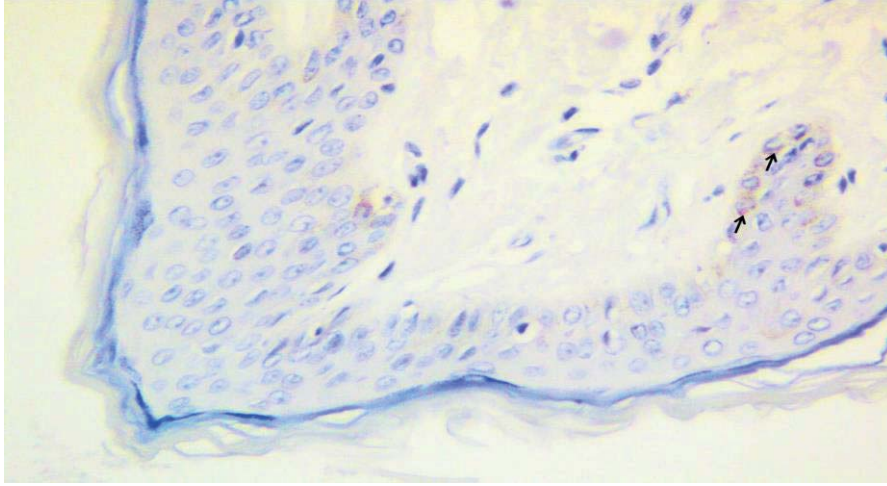
TB/TE: Trikoblastom/Trikoepitelyoma



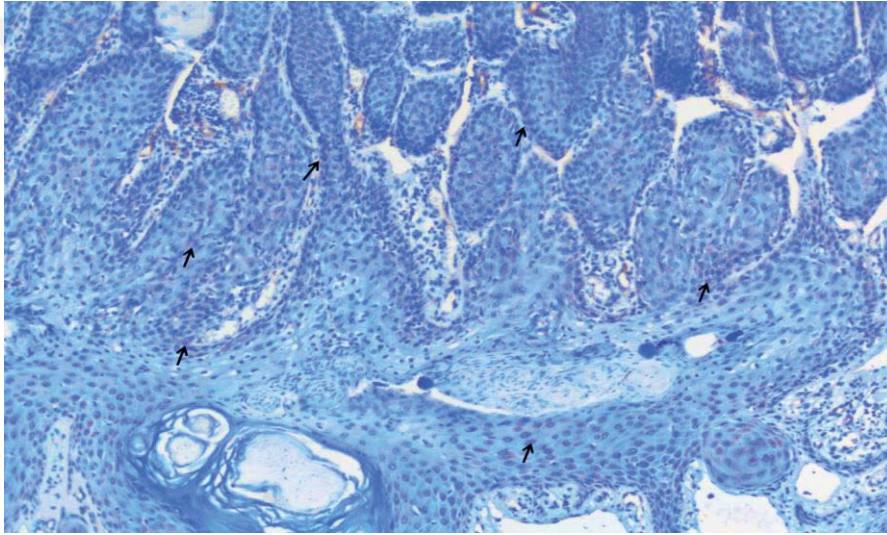
Şekil 5. Kontrol Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



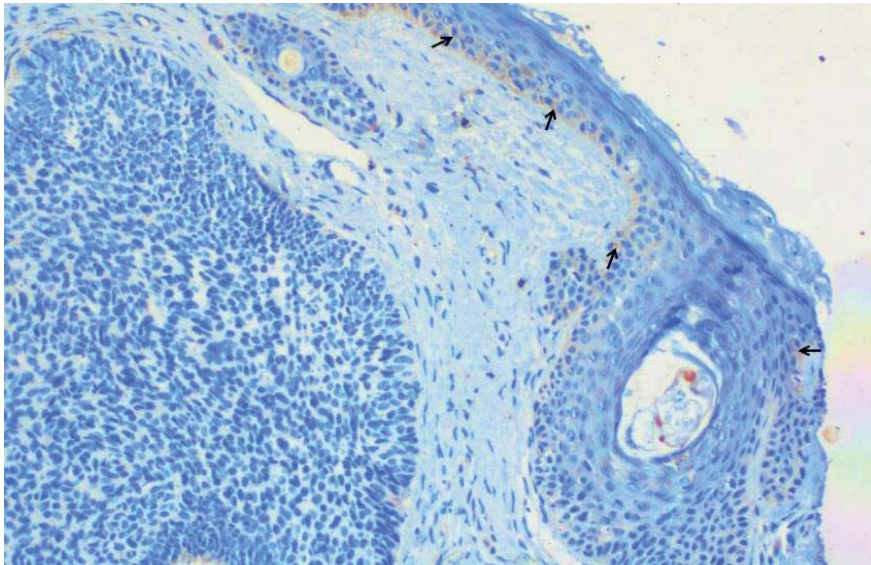
Şekil 6. BHK Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



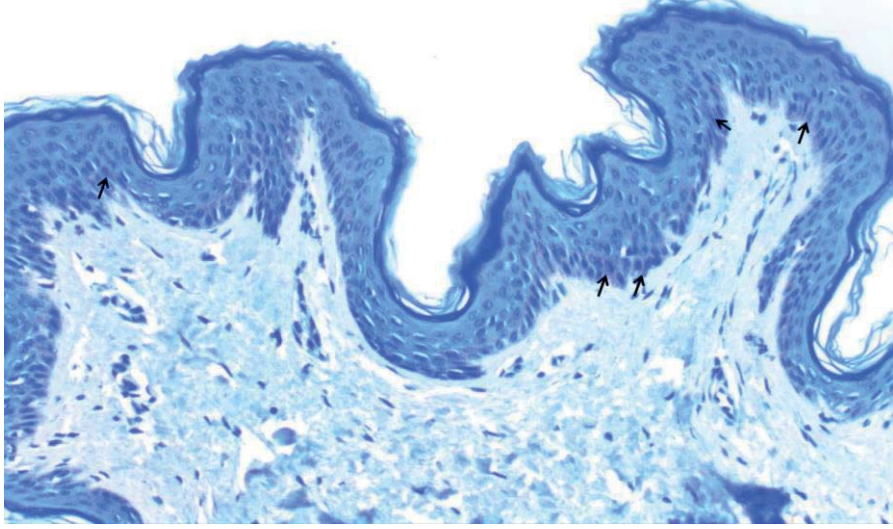
Şekil 7. TB/TE Grubunda SBSN İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



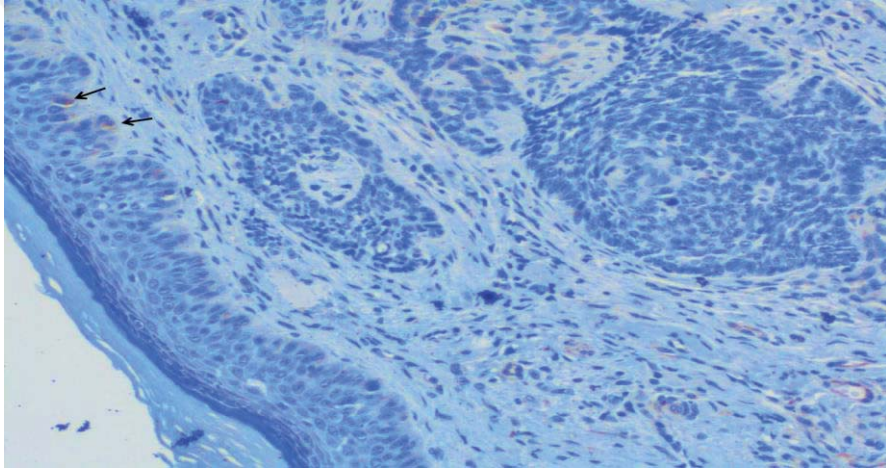
Şekil 8. Kontrol Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



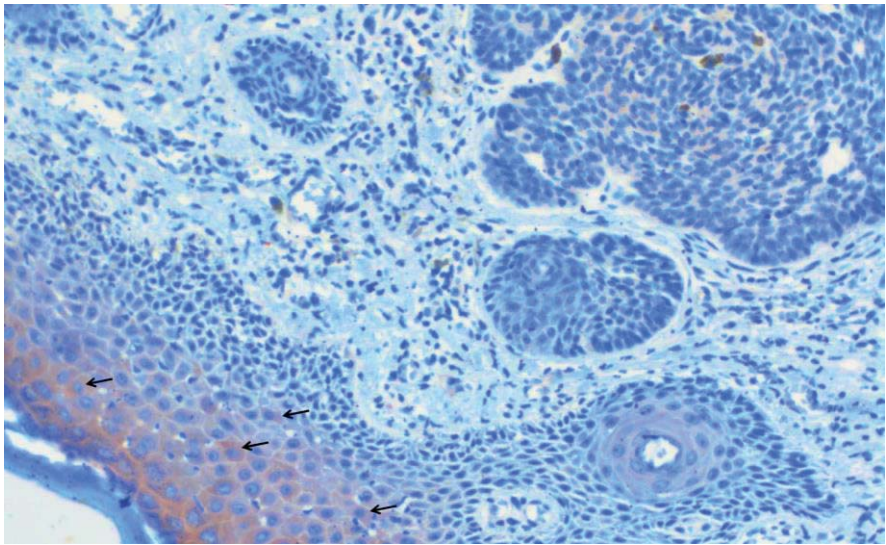
Şekil 9. BHK Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



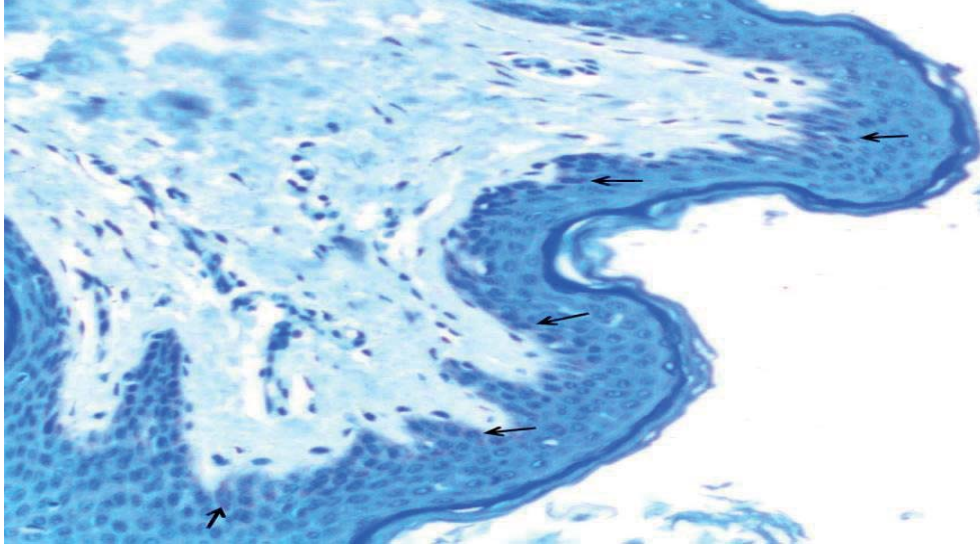
Şekil 10. TB/TE Grubunda İSM-1 İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



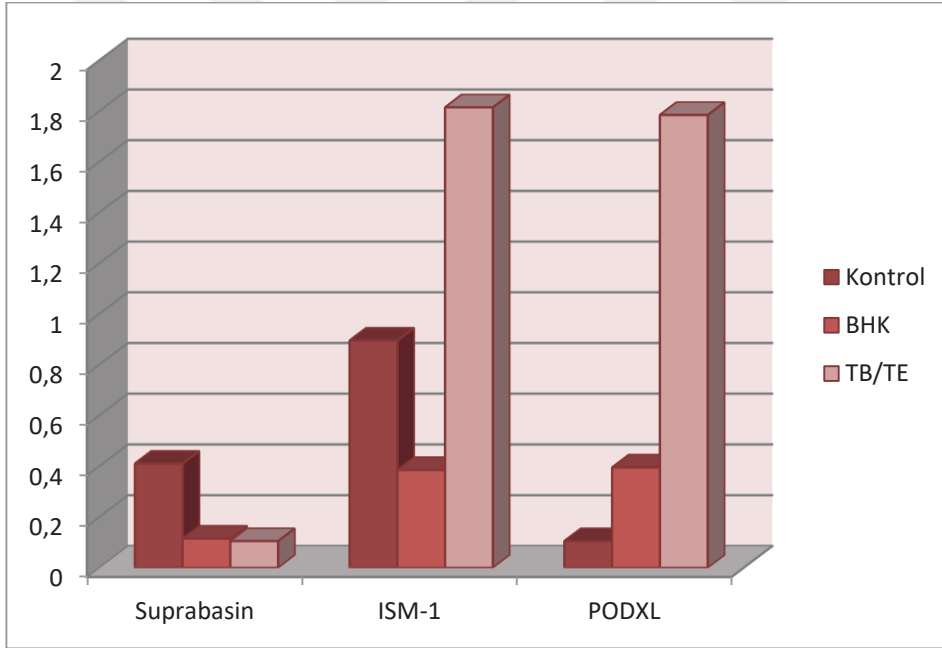
Şekil 11. Kontrol Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



Şekil 12. BHK Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



Şekil 13. TB/TE Grubunda PODXL İmmünreaktivitesi (siyah oklar)



Şekil 14. Kontrol, BHK ve TB/TE gruplarındaki suprabasin, İSM-1 ve PODXL histoskorları

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada BHK, TB ve TE hastalarının lezyonlu deri örneklerinde SBSN, İSM-1 ve PODXL immünreaktiviteleri immünhistokimyasal olarak incelendi. SBSN immünreaktivitesi BHK ve TB/TE'li dokularda sağlıklı deriye göre azalmış olarak tespit edildi.

Suprabasin insanlarda ve farelerde epidermis, dil, özofagus ve mide dahil olmak üzere epitelin suprabazal katmanlarında ifade edilen salgılanan bir proteindir. SBSN ekspresyonu çoğunlukla keratinositlerin kornifiye zarfında gözlenir ve derinin koruyucu işlevi ile ilişkilidir. İnsan canlı deri eşdeğeri modelinde, SBSN eksikliği stratum granulosum hücrelerinin olgunlaşmamasına ve keratinositlerin apoptozunun artmasına ve ayrıca kusurlu deri bariyer fonksiyonuna yol açar. SBSN transglutaminaz 2 ve 3 aktivitesi için bir substrattır ve SBSN'nin baskılanması, epidermal keratinositlerde kornifiye zarf ile ilişkili genleri aşağı düzenler. Bu bulgular SBSN'nin epidermal farklılaşma ve deri bariyerinin düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oynadığını düşündürmektedir. SBSN sadece epidermiste değil aynı zamanda nikel gibi metallerin emildiği üst sindirim sisteminin epitel hücrelerinde de ifade edilir. Farelerle yapılan bir çalışmada, SBSN eksikliği olan farelerin normal deri bariyer fonksiyonunu koruduğunu ancak artmış nikel emilimini ve yüksek kontakt hipersensitiviteyi destekleyen anormal üst sindirim sistemi epiteli barındırdığı gösterilmiştir (16,37).

Son yıllarda giderek artan sayıda çalışma, SBSN'yi potansiyel bir tümör belirteci olarak tanımlamıştır. SBSN aşırı ekspresyonu akciğer kanseri, özefageal SHK, tükürük bezi kistik adenokarsinomu ve glioblastoma dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde görülmektedir. Ayrıca SBSN genellikle tümör hücresi proliferasyonu, invazivlik, metastaz ve anjiyogenezde rol oynar ve bu da SBSN'nin anormal düzenlenmesinin tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde önemli bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (37).

Glazer ve ark. nın çalışmasında SBSN'nin akciğer SHK hücre hatlarında ve normal akciğer fibroblastlarında büyümeyi teşvik ettiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada shotgun kantitatif proteomik teknolojisi kullanılarak akciğer adenokarsinomu olan hastaların plevral efüzyonunda SBSN tanımlanmıştır. Bu bulgular SBSN'nin akciğer kanseri için potansiyel bir tümör belirteci olduğunu düşündürmektedir (37,53,54) baskılanmış bölgelerin düzenleyici kardeşi (BORIS),

normalde testiste ifade edilen ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri de dahil olmak üzere birden fazla tümör tipinde farklı derecelerde aşırı ifade edildiği bulunan bir proto-onkojenik transkripsiyon faktörüdür. BORIS'in, kanser testis-antijenlerinin aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. BORIS'in başka bir kanser-testis antijeni dışı onkojenik gen olan SBSN'nin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini ileri sürülmüştür. 190 akciğer kanseri örneğinde SBSN'nin akciğer kanserinde aşırı ifade edildiği gösterilmiş ve BORIS ve SBSN ekspresyonunun güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bir transkripsiyon faktörü olarak BORIS'in SBSN ifadesinin transkripsiyonel regülasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. SBSN gen ifadesinin indüksiyonu için BORIS'in varlığını gerektirmektedir. SBSN'nin BORIS tarafından indüksiyonu, SBSN'nin CpG adasının metilasyonu ile ilişkilidir. BORIS'e bağlı uyarıcı etkiler, SBSN CpG adasının metilasyonunda genel bir azalma ile doğrudan ilişkilidir SBSN'nin, spesifik olarak CpG adasında demetile edildiğini ve daha sonra akciğer kanseri dokularında ifade edildiğini gösterilmiştir. Ayrıca SBSN'nin normal ve akciğer kanseri hücre hatlarında hücre çoğalmasını indüklediğini belirlenmiş ve BORIS'in akciğer kanserinde anormal SBSN ekspresyonuna katıldığı ileri sürülmüştür (55).

Suprabasinin özofageal SHK'de hücre hatlarında ve dokularında aşırı eksprese edildiği ve bunun ileri klinik evre, tümör-nod-metastaz sınıflandırması, histolojik farklılaşma, tümör boyutu ve daha kötü survey ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SBSN'nin aşırı ekspresyonunun, Wnt/ β -katenin sinyallemesinin aktivasyonu yoluyla özofageal SHK hücrelerinin proliferasyonunu ve tümörojenisitesini önemli ölçüde indüklediği bildirilmiştir. Dahası, SBSN'nin aşırı ekspresyonunun Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ettiğini ve β -kateninin nükleer lokalizasyonuna ve Siklin D1 ve c-Myc proteinlerinin ekspresyonunun artmasına yol açtığını gösterilmiştir. Ek olarak özofageal SHK hücreleri tarafından oluşturulan tümörlerin artmış mikrovasküler yoğunluk yüzdeleri sergilerken, SBSN susturulmuş tümörler tarafından oluşturulan tümörlerin azalmış mikrovasküler yoğunluk sergilediği bulunmuştur. Bu da SBSN'nin özofageal SHK anjiyogenezisi üzerinde potansiyel bir işlevi olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak SBSN'nin özofageal SHK'nin proliferasyonunu ve tümör oluşumunu desteklemede önemli bir onkojenik rol oynadığı düşünülmektedir (56). Bir transkripsiyon faktörü olan SOX2'nin erken evre özofageal SHK'de aşırı ifade edildiği

ve SOX2'nin doğrudan SBSN ifadesini indüklediği, bunun da özofageal skuamöz hücrelerde hücre proliferasyonunun artmasına ve endotel hücrelerinde hücre göçü ve filiz oluşumuna yol açtığı bulunmuştur. SOX2-SBSN yolunun, erken evre özofageal SHK'nin karsinogenezinde ve anjiyogenezinde yer alan yollardan biri olabileceği düşünülmektedir (57). Oral SHK üzerine yapılan bir çalışmada, SBSN'nin hipoksi altında oral SHK hücrelerinin hayatta kalması ve proliferasyonu, invazyonu ve anjiyogenezinin sürdürülmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (58).

Tümör anjiyogenezisi, tümör büyümesi ve metastazının ilerlemesi için gereklidir. Bir çalışmada SBSN ekspresyonunun insan böbrek ve kolon kanserlerinin yanı sıra fare böbrek kanseri ve melanomlarındaki tümör endotel hücrelerinde, normal endotel hücrelerine kıyasla arttığı bildirilmiştir. SBSN'nin tümör endotel hücrelerindeki pro-anjiyojenik fenotipte önemli roller oynadığını, ancak normal endotel hücrelerinde oynamadığını gösterilmiştir. SBSN'nin potansiyel bir tümör endotel hücresi belirteci olabileceğini düşünülmektedir. Ayrıca SBSN baskılanması, fare tümör endotel hücrelerinde tüp oluşumunu ve migrasyonunu inhibe eder. Bu nedenle, SBSN'nin tümör kan damarlarına özgü olan anti-anjiyojenik tedavi için yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir (59).

Suprabasinin tükürük bezi adenoid kistik karsinomundaki rolünü araştıran bir çalışmada, SBSN'nin adenoid kistik karsinomu tümör hücrelerinde invaziv/metastatik potansiyelin sürdürülmesinde önemli olduğunu bulunmuştur. Ayrıca SBSN, adenoid kistik karsinomu tümör hücrelerinde ankraj bağımlı ve ankraj bağımsız hücre büyümesinin sürdürülmesinde de önemlidir. SBSN'nin tükürük bezi adenoid kistik karsinomunda önemli bir onkogen aday olabileceği düşünülmektedir (60). Bir başka çalışmada, malign glioblastomaların invaziv yeteneği ile ilişkili aday proteinlerden birinin SBSN olduğu belirtilmiştir (61). Mesane kanseri ve SBSN ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, SBSN'nin mesane kanserinde aşırı ifade edildiği, hastaların kötü prognozuyla ilişkili olduğu ve SBSN'nin, hem in vivo hem de in vitro mesane kanseri hücrelerinin invazyonunu ve metastazını desteklediği gözlemlenmiştir, SBSN'nin ve salgılanan SBSN'nin, EGFR/SRC/STAT3 yolunun aktivasyonu yoluyla mesane kanseri metastazını desteklediği ve SBSN'nin mesane kanseri için potansiyel bir tanı ve tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir (62).

Bu çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BHK ve TB/TE gruplarında SBSN immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Bununla birlikte BHK ile TB/TE grupları arasında bir farklılık olmaması her iki grubu ayırt edici bir belirteç olmadığını gösterdi. Yapılan bir çalışmada hem sağlıklı deri hem de SHK'li dokularda SBSN ekspresyonunun arttığı tespit edilmiş ancak BHK'li dokularda artış olmadığı bildirilmiştir. SBSN'nin SHK için bir biyobelirteç olabileceği ve SHK'yi BHK'den ayırt etmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde BHK'li dokularda SBSN immünreaktivitesinde azalma tespit edilmiş ve SBSN'nin BHK için bir biyobelirteç olmadığı düşüncesini desteklemiştir. SHK'yi taklit eden BHK'nin ayırıcı tanısında da kullanılabileceği düşünülmüştür. Üçer ve ark. nın çalışmasında SHK'li dokuda SBSN ekspresyonu artarken BHK'li dokularda artış olmadığı görülmüş ve bu sonucun BHK'lerin bazal keratinositlerden kaynaklanmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kontrol ve SHK'li deri örneklerinde, SBSN'nin hem sitoplazmik hem de membranöz boyandığı ve boyamanın suprabazal keratinositleri de içerdiği, ayrıca tüm gruplarda deri ekleri incelendiğinde, SBSN ekspresyonunun kıl foliküllerinin yalnızca suprabazal alanlarında gözlendiği görülmüştür. Bilindiği üzere, SHK'ler keratin materyallerinin varlığı ile karakterize edilen ve skuamöz farklılaşma ile ortaya çıkan suprabazal keratinositlerden kaynaklanan kanserlerdir. Oysa BHK'ler, epidermisin veya folikülün bazal tabakasındaki multipotent hücrelerden kaynaklanır (63,64). Bu çalışmada da BHK immünreaktivitesinin düşük olması, bu verileri destekler niteliktedir.

Bu çalışmada ayrıca TB/TE gruplarında sağlıklı deriye göre SBSN immünreaktivitesinde azalma tespit edildi. Bu bulgu SBSN'nin TB/TE için bir biyobelirteç olmadığını düşündürmüştür. Sklerozan SHK "desmoplastik" SHK olarak da bilinen, kutanöz malignitenin nadir bir alt tipidir. Bu varyant, lokal rekürrens ve metastaz riskinin artmasıyla ilişkili olduğu için klinik olarak önemlidir. Sklerozan SHK ayırıcı tanısında desmoplastik TE yer almaktadır. Benign lezyonların SHK ön tanısı gereksiz cerrahiye neden olurken, SHK'nin gecikmiş tanısı tümörün lokal doku yıkımına bazen metastatik hastalığa ve hatta ölüme yol açabilir. Bu nedenle bu iki tümörün ayırıcı tanısı önemlidir. (64,65). Bu çalışmanın verilerine dayanarak sklerozan SHK ve desmoplastik TE ayırıcı tanısında SBSN immünreaktivitesinin

kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda mevcut veriler yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ayrıca İSM-1 immünreaktivitesi sağlıklı deriye göre BHK'li dokularda azalmış, TB/TE'li dokularda artmış olarak tespit edildi. Fizyolojik koşullar altında anjiyogenez, endojen anjiyogenik uyarıcılar ve inhibitörler arasındaki lokal denge ile düzenlenir. İSM-1, anjiyogenezin yeni bir inhibitörüdür. İSM-1'in C-terminal AMOP alanı, endotelial kapiller ağ oluşumunu, zamana bağlı bir şekilde inhibe eder. Ayrıca İSM-1, VEGF / bFGF /serum kaynaklı endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder ancak endotelial hücre göçünü etkilemez (18). Apoptozis, anjiyogenez, inflamasyon ve diğer faktörler kanser gelişimini etkileyebilir. Son yıllarda, İSM-1'in anti-anjiyogenez, immün yanıtın düzenlenmesi ve apoptozisin teşvik edilmesinde önemli bir rol oynadığı ve bu nedenle büyük bir kanser karşıtı potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir (39). Glioma ve İSM ilişkisini araştıran bir çalışmada, rekombinant adenoviral İSM'nin, VEGF ile uyarılan endotel hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini ve kaspaz bağımlı bir yol aracılığıyla apoptozu indükleyebileceğini gösterilmiştir. Ek olarak, rekombinant adenoviral İSM'nin, antianjiyogenez yoluyla glioma büyümesini önemli ölçüde baskıladı gösterilmiştir (66). İnvaziv duktal meme karsinomu tanısı konulan hastalarda normal meme dokusuna kıyasla İSM-1 immünoreaktivitesinde önemli bir azalma tespit edilmiş ve bunun İSM-1 aracılı anjiyogenez inhibisyonu ve apoptozisin teşviki yoluyla kanser büyümesini ve ilerlemesini engelleme kapasitesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (67).

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BHK grubunda İSM-1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgu, İSM-1 in apoptozisi uyarıcı ve anjiyogenez inhibitörü etkisini destekler niteliktedir. DNA onarımı, MDDK oluşumunu önlemek için önemli bir mekanizmayı temsil eder ve buna p53 tümör supresör geni aracılık eder. Bu nedenle, p53 geni "genomun koruyucusu" olarak kabul edilir. DNA onarımı mümkün değilse, DNA hasarlı keratinositler p53 geninin kontrolü altında apoptozis ile ortadan kaldırılır. p53 geni doğrudan UV radyasyonunun hedefi olabilir. Bu gende mutasyonlar meydana gelirse, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve bu hücrelerin apoptozunun kaybına yol açabilir. Sonuç olarak, BHK veya SHK gelişebilir. p53 genindeki mutasyonlar

BHK'nin yaklaşık %56'sında ve SHK'nin %90'ından fazlasında tespit edilir (68). GRP78'in proapoptotik ligandları olarak işlev gören, İSM türevi yeni siklik peptitlerden biri olan BC71'in tedavi edilen hücrelerde kaspaz-8 ve p53 sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla insan umbilikal ven endotel hücrelerinin ve 4T1 meme kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir. İSM-1 agonistlerinin, buradakine benzer mekanizma ile BHK tedavisi için yeni bir hedef olabileceği düşünülmüştür ancak İSM-1'in BHK tümörögenезis sürecine etkisine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (41).

Bu çalışmada ayrıca İSM-1 immünreaktivitesinin TB/TE'li dokularda hem sağlıklı sağlıklı deriye göre hem de BHK'li dokulara göre arttığı tespit edildi. Bu bulgu, İSM-1'in TB/TE tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan TB ve TE, BHK'yi histolojik olarak taklit edebilen, benign foliküler tümörlerdir. İSM-1'in immünohistokimyasal olarak TE/TB ve BHK ayırıcı tanısına katkıda bulunabileceği ve TB/TE ve BHK ayırımında yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (10).

Bu çalışmada PODXL immünreaktivitesi TB/TE'li ve BHK'li dokularda sağlıklı deriye göre artmış olarak tespit edildi. CD34 ailesinin glikozile edilmiş bir hücre yüzeyi siyalomüsini olan PODXL, normalde böbrek podositlerinde, vasküler endotel hücrelerinde, hematopoietik progenitörlerde, mezotelyumda ve nöronların bir alt kümesinde ifade edilir. PODXL böbrekte, öncelikle podosit epitel hücrelerinde adezyonu ve hücre morfolojisini düzenleyen ve organın gelişimi ve işlevinde önemli bir rol oynayan bir antiadezif molekül olarak işlev görür. Böbrek dışında, PODXL doku yeniden şekillenmesinde ve gelişiminde çeşitli roller oynar (19). Özellikle epitelyumdan kaynaklanan birçok kanserin PODXL'yi aşırı eksprese ettiği bildirilmiştir. Eldeki veriler, PODXL'nin aşırı ifadesinin kötü prognoz, daha agresif tümör ilerlemesi, olumsuz tedavi sonuçları ve muhtemelen kemoterapi direnci ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. PODXL'nin, metastaz için bir aracı olarak, kanser hastalarında metastaz potansiyelini ve prognozu değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. PODXL'nin tümör oluşumundaki kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da, insan kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalar, PODXL'nin tümör göçünü, invazyonu, metastazları ve kemoterapiye direnci kolaylaştırarak tümör saldırganlığına doğrudan katkıda bulunabileceğini

düşündürmektedir PODXL'nin hücre adezyonunu düzenlemedeki işlevi, agresif epitel kanser fenotiplerini desteklemedeki rolüne ve ayrıca kanser hücresi büyümesini, invazyonunu, göçünü ve metastazını artırmaya atfedilmiştir (19). PODXL mRNA ekspresyonunun, Wilms tümörü 1 (WT1) tümör baskılayıcı ve transkripsiyon faktörü spesifikite proteini 1 (Sp1) tarafından arttırıldığı, ancak transkripsiyon faktörü P53 (TP53) ve integrin ilişkili adaptör protein PINCH1 (LIMS1) tarafından baskılandığı bildirilmiştir. P53, DNA onarımı, hücre döngüsü durması ve apoptoz dahil olmak üzere birden fazla hücresel süreci aktive ederek bir tümör supresör olarak işlev görür. P53'teki mutasyonlar, insan kanserlerindeki en iyi bilinen ve sık görülen genomik değişikliklerden biridir ve mutasyona uğramış P53'ün ekspresyonu çeşitli kanserlerde zayıf hasta sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, WT1 ve P53 gibi PODXL'in yukarı akış biyolojik yollarındaki mutasyonların, tümör oluşumuna katkıda bulunabilecek PODXL ekspresyonunda değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. p53 genindeki mutasyonlar BHK'lerin yaklaşık %56'sında tespit edilmiştir (19,68). Bu çalışmada BHK'deki PODXL artışının, p53 mutasyonun bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

PI3K yolunun aktivitesinin insan ve fare BHK tümörlerinde upregülasyonu bildirilmiştir. PI3K'nın, HH sinyallemesini değiştirmeden aPKC ve Akt1 aracılı p21 bozunumu yoluyla hücre döngüsü ilerlemesini teşvik ederek BHK tümör büyümesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (69). Üyeleri JNK1, JNK2 ve JNK3 olan c-Jun N-terminal kinazlar (JNK'ler), MAPK'lerin bir alt ailesidir. JNK sinyallemesi, hücre çoğalması, farklılaşma, sağkalım, apoptoz ve inflamasyon dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel süreçleri düzenler. JNK yolunun düzensizliği çok çeşitli bağışıklık bozuklukları ve kanserle ilişkilidir. JNK sinyal yolunun BHK'yi teşvik etmek için SHH, YAP ve WNT sinyal yollarıyla birlikte veya akış aşağısında hareket eden kritik bir aracı olduğu düşünülmektedir (70). BHK patogeneğinde PI3K ve MAPK sinyal yollarının rolleri göz önüne alınacak olursa, bizim çalışmamızdaki PODXL ekspresyonunun, ezrin aracılı PI3K ve MAPK yolak aktivasyonu yolu ile gerçekleşmiş olabileceğini düşünmekteyiz. PODXL, BHK hastalarında tümörün biyolojik davranışını öngörmede, metastaz potansiyelini ve prognozu değerlendirmede yararlı bir biyobelirteç olabilir. PODXL'in bağışıklık kaçışını ve kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarına direncini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. PODXL bu yönüyle,

ilaç direnci olan BHK hastalarında yeni bir tedavi hedefi olabilir. Sonuç olarak, PODXL BHK tanısında ve prognozu öngörmeye kullanılabilmesi, BHK hastalarında yeni bir hedef olabilmesi yönüyle değerli bir biyobelirteçtir. PODXL'in BHK'de tümör oluşumunu teşvik ettiği moleküler mekanizmaların yeni çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (19).

Bu çalışmada ayrıca PODXL immünreaktivitesinin TB/TE'li dokularda hem sağlıklı deriye göre hem de BHK'li dokulara göre artış gösterdiği tespit edildi. Bu bulgu PODXL'nin TB/TE tanısında kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte TB ve TE, BHK'yi histolojik olarak taklit edebildiğinden TB/TE ve BHK ayırıcı tanısında PODXL potansiyel bir belirteçtir. TB nadiren, yüksek dereceli trikoblastik karsinom olarak tanımlanan agresif bir forma malign dönüşüm gösterebilir. p53 fonksiyon kaybının ve fosfatidilinositol 3-kinaz-AKT sinyal yollarının aktivasyonunun, TB'un malign transformasyonunda önemli patojenik roller oynadığını düşünülmektedir. PODXL mRNA ekspresyonunun, transkripsiyon faktörü P53 (TP53) tarafından baskılandığı bildirilmiştir. Ayrıca MCF-7 meme kanseri hücrelerinde, PC3 prostat kanseri hücrelerinde ve SGC-7901 mide kanseri hücrelerinde PODXL aşırı ekspresyonunun, MAPK ve PI3K sinyallemesini artırdığı gösterilmiştir. PODXL ile TP53 ve PI3K sinyal yolu ilişkisi göz önüne alınacak olursa, PODXL TB'larda malign dönüşüm potansiyelini öngörmeye kullanılabilecek bir belirteç olabilir. TB-trikoblastik karsinom dönüşümü ve PODXL ilişkisi ile alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (10,19,71).

Sonuç olarak bu çalışmada BHK ve TB/TE patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülen üç molekül olan SBSN, İSM-1 ve PODXL immünreaktivitesi incelendi. Genel olarak onkoprotein veya tümör belirteci olarak bilinen ve aşırı ekspresyonu tümör proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkili bulunan SBSN'nin BHK ve TB/TE için bir biyobelirteç olmadığını düşünüldü. Kanser karşıtı potansiyele sahip olduğu düşünülen İSM-1'in ve birçok malignitede eksprese edilen ve tümör göçünü, invazyonu, metastazları ve kemoterapiye direnci kolaylaştırarak tümör agresifliği ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülen PODXL'nin BHK patogeneze katkı sağlamış olabileceği düşünüldü. Ek olarak SBSN, İSM-1 ve PODXL'nin, TB/TE'yi histolojik olarak taklit edebilen çeşitli maligniteler ile ayırıcı

tanısında yararlı olabilecek bir immunhistokimyasal belirteç olabileceği düşünöldü. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu konuda daha net veriler sağlayabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5572.
2. Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Aktinik Keratoz, Bazal Hücreli Karsinoma ve Skuamöz Hücreli Karsinoma. In: *Dermatoloji*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;1641-1659.
3. Basset-Seguin N, Herms F. Update on the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2020;100(11):5750.
4. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. 2024 Mar 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29494046
5. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X, et al. Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front Public Health*.2021;9:666528.
6. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* 2017;56(12):2543-2557.
7. Fagan J, Brooks J, Ramsey ML. Basal Cell Cancer. 2023 Apr 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29261882
8. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther* 2022;10(2):317-335.
9. Peris K, Fagnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma—update 2023. *European Journal of Cancer* 2023; 192:113254.

10. Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017;141(11):1490-1502.
11. Mc Calmont TH. Adneksal Neoplaziler. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2012:1693-1712.
12. Schukow C, Ahmed A. Trichoblastoma and Trichoepithelioma. 2023 Mar 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 36943998.
13. Płachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, Spalek M, Szumera-Ciećkiewicz A, Rutkowski P. Current Diagnosis and Treatment Options for Cutaneous Adnexal Neoplasms with Follicular Differentiation. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4759.
14. Lebe B. Deri Eki Tümörleri. In: *Deri Tümörleri*. Demirkese C, editor. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018; 307-418.
15. Fulton EH, Kaley JR, Gardner JM. Skin Adnexal Tumors in Plain Language: A Practical Approach for the General Surgical Pathologist. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2019;143(7):832-851.
16. Nakazawa S, Shimauchi T, Funakoshi A, Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Sakabe JJ, et al. Suprabasin-null mice retain skin barrier function and show high contact hypersensitivity to nickel upon oral nickel loading. *Sci Rep* 2020;10:14559.
17. Pribyl M, Hodny Z, Kubikova I. Suprabasin—A Review. *Genes (Basel)* 2021;12(1):108.
18. Liang JY, Wei HJ, Tang YY. Isthmin: A multifunctional secretion protein. *Cytokine* 2024;173:156423.
19. Le Tran N, Wang Y, Nie G. Podocalyxin in Normal Tissue and Epithelial Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):2863.

20. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;88(2):167-79.
21. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines* 2018;6(1):6.
22. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2020;8(11):449.
23. Pontèn F, Lundeberg KJ, Asplund A. Tümör Biyolojisinin Prensipieri ve BCC ve SCC'nin Patojenezi. In: *Dermatoloji*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;1627-1639.
24. Firnhaber JM. Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2020;102(6):339-346.
25. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, Bobeica C, Nastase F, Lupasteanu G, et al. Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(1):60.
26. Vu A, Laub D Jr. Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Eplasty* 2011;11:i-8.
27. Millán-Cayetano JF, Blázquez-Sánchez N, Fernández-Canedo I, Repiso-Jiménez JB, Fúnez-Liévana R, Bautista MD, et al. Metastatic Basal Cell Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Indian J Dermatol* 2020;65(1):61-64.
28. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol* 2015;90(3):377-83.

29. Kauvar ANB, Cronin TJ, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment: Basal Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatologic Surgery* 2015;41(5):550-571.
30. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD003412.
31. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Marmol VD, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *European Journal of Dermatology* 2014;24(3):312-29.
32. Plotzke JM, Adams DJ, Harms PW. Molecular pathology of skin adnexal tumours. *Histopathology* 2022;80(1):166-183.
33. Tellechea O, Cardoso JC, Reis JP, Ramos L, Gameiro AR, Coutinho I, et al. Benign follicular tumors. *An Bras Dermatol* 2015;90(6):780-98.
34. Bourlond F, Battistella M, Amici JM, Dousset L, Vergier B, Beylot-Barry M, et al. Clinicopathologic analysis of trichoblastoma and comparison with nodular basal cell carcinoma. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2021;148(3):177-82.
35. Patel P, Nawrocki S, Hinthner K, Khachemoune A. Trichoblastomas Mimicking Basal Cell Carcinoma: The Importance of Identification and Differentiation. *Cureus* 2020; 12(5):e8272.
36. Park GT, Lim SE, Jang SI, Morasso MI. Suprabasin, a Novel Epidermal Differentiation Marker and Potential Cornified Envelope Precursor. *J Biol Chem* 2002;277(47):45195-202.
37. Tan H, Wang L, Liu Z. Suprabasin: Role in human cancers and other diseases. *Mol Biol Rep* 2022;49(2):1453-1461.
38. Hu M, Zhang X, Hu C, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:939757.

39. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M, Na Z, Shicheng C, Bo C, XueJie YI. Advances in research of biological functions of Isthmin-1. *J Cell Commun Signal* 2023;17(3):507-521.
40. Chen M, Zhang Y, Yu VC, Chong YS, Yoshioka T, Ge R. Isthmin targets cell-surface GRP78 and triggers apoptosis via induction of mitochondrial dysfunction. *Cell Death Differ* 2014;21(5):797-810.
41. Kao C, Chandna R, Ghode A, Dsouza C, Chen M, Larsson A, et al. Proapoptotic Cyclic Peptide BC71 Targets Cell-Surface GRP78 and Functions as an Anticancer Therapeutic in Mice. *EBioMedicine* 2018;33:22-32.
42. Wu Y, Liang X, Ni J, Zhao R, Shao S, Lu S, et al. Effect of ISM1 on the Immune Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:681240.
43. Zheng Y, Zheng Y, Lei W, Xiang L, Chen M. miR-1307-3p overexpression inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting ISM1 in colon cancer. *Molecular and Cellular Probes* 2019;48:101445.
44. Shakhawat HM, Hazrat Z, Zhou Z. Isthmin—A Multifaceted Protein Family. *Cells* 2022;12(1):17.
45. Zhou X, Zhang K, Wang C, Teng Y, Yu P, Cai W, et al. Isthmin-1 promotes growth and progression of colorectal cancer through the interaction with EGFR and YBX-1. *Cancer Lett* 2024;590:216868.
46. Wang YG, Wang T, Ding M, Xiang SH, Shi M, Zhai B. hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer Letters* 2019;460:128-138.
47. Li H, Yu B, Li J, Su L, Yan M, Zhu Z, et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget* 2014;5(8):2318-29.

48. Nielsen JS, McNagny KM. The Role of Podocalyxin in Health and Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20(8):1669-1676.
49. Toyoda H, Nagai Y, Kojima A, Kinoshita-Toyoda A. Podocalyxin as a major pluripotent marker and novel keratan sulfate proteoglycan in human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Glycoconj J* 2017;34(6):817-23.
50. Sizemore S, Cicek M, Sizemore N, Ng KP, Casey G. Podocalyxin Increases the Aggressive Phenotype of Breast and Prostate Cancer Cells In vitro through Its Interaction with Ezrin. *Cancer Research* 2007;67(13):6183-91.
51. Barik GK, Sahay O, Paul D, Santra MK. Ezrin gone rogue in cancer progression and metastasis: An enticing therapeutic target. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022;1877(4):188753.
52. Abdou AG, Maraee AH, El-Sayed EMM, Elnaidany NF. Immunohistochemical expression of ezrin in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Annals of Diagnostic Pathology* 2011;15(6):394-401.
53. Glazer CA, Smith IM, Ochs MF, Begum S, Westra W, Chang SS, et al. Integrative Discovery of Epigenetically Derepressed Cancer Testis Antigens in NSCLC. *PLoS One* 2009;4(12):e8189.
54. Sheng SH, Zhu HL. Proteomic analysis of pleural effusion from lung adenocarcinoma patients by shotgun strategy. *Clin Transl Oncol* 2014;16(2):153-7.
55. Gaykalova D, Vatapalli R, Glazer CA, Bhan S, Shao C, Sidransky D, et al. Dose-Dependent Activation of Putative Oncogene SBSN by BORIS. *PLoS One* 2012;7(7):e40389.
56. Zhu J, Wu G, Li Q, Gong H, Song J, Cao L, et al. Overexpression of Suprabasin is Associated with Proliferation and Tumorigenicity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:21549.

57. Takahashi K, Asano N, Imatani A, Kondo Y, Saito M, Takeuchi A, et al. Sox2 induces tumorigenesis and angiogenesis of early-stage esophageal squamous cell carcinoma through secretion of Suprabasin. *Carcinogenesis* 2020;41(11):1543-1552.
58. Hourai A, Mukudai Y, Abe Y, Watanabe M, Nara M, Miyamoto S, et al. Suprabasin enhances the invasion, migration, and angiogenic ability of oral squamous cell carcinoma cells under hypoxic conditions. *Oncol Rep* 2023;49(5):83.
59. Alam MT, Nagao-Kitamoto H, Ohga N, Akiyama K, Maishi N, Kawamoto T, et al. Suprabasin as a novel tumor endothelial cell marker. *Cancer Sci* 2014;105(12):1533-40.
60. Shao C, Tan M, Bishop JA, Liu J, Bai W, Gaykalova DA, et al. Suprabasin Is Hypomethylated and Associated with Metastasis in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma. *PLoS One* 2012;7(11):e48582.
61. Formolo CA, Williams R, Gordish-Dressman H, MacDonald TJ, Lee NH, Hathout Y. Secretome Signature of Invasive Glioblastoma Multiforme. *J Proteome Res* 2011;10(7):3149-59.
62. Zhou Z, Zhang Z, Chen H, Bao W, Kuang X, Zhou P, et al. SBSN drives bladder cancer metastasis via EGFR/SRC/STAT3 signalling. *Br J Cancer* 2022;127(2):211-222.
63. Ucer O, Kocaman N. Role of suprabasin, a new biomarker in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Tissue and Cell* 2022;78:101875.
64. Tan KB, Tan SH, Aw DC, Jaffar H, Lim TC, Lee SJ, et al. Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation. *J Skin Cancer*. 2013;2013:752864.
65. Ronen S, Gru AA, Noland MM, Rowe DM, Wick MR. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With Sclerosing Features: An Uncommon and Potentially

Aggressive Variant. The American Journal of Dermatopathology 2018;40(8):575-579.

66. Yuan B, Xian R, Ma J, Chen Y, Lin C, Song Y. Isthmin inhibits glioma growth through antiangiogenesis in vivo. J Neurooncol 2012;109(2):245-52.
67. Turk A, Metin TO, Kuloglu T, Yilmaz M, Artas G, Ozercan IH, et al. Isthmin-1 and spexin as promising novel biomarker candidates for invasive ductal breast carcinoma. Tissue and Cell 2024;91:102601.
68. Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner SA. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. Immunology Letters 2005;100(1):68-72.
69. Chow RY, Jeon US, Levee TM, Kaur G, Cedeno DP, Doan LT, et al. PI3K Promotes Basal Cell Carcinoma Growth Through Kinase-Induced p21 Degradation. Front Oncol 2021;11:668247.
70. Hammouda MB, Ford AE, Liu Y, Zhang JY. The JNK Signaling Pathway in Inflammatory Skin Disorders and Cancer. Cells 2020;9(4):857.
71. Fusumae T, Tanese K, Takeuchi A, Takasugi A, Kawakita R, Shiraishi J, et al. High-grade trichoblastic carcinoma arising through malignant transformation of trichoblastoma: Immunohistochemical analysis and the expression of p53 and phosphorylated AKT. The Journal of Dermatology 2019;46(1):57-60.