

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Laboratuvarı
Şef: Doç. Dr. Fevziye Kabukçuoğlu

İNTRAEPİDERMAL VE İNVAZİV NEOPLASTİK DERİ LEZYONLARINDA p53 VE p63'ÜN İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ

Dr. Tuğba Taşkın Türkmenoğlu

(Uzmanlık Tezi)

İstanbul – 2006

İÇİNDEKİLER

Giriş	4
Genel Bilgiler	5
Materyal ve Metod	41
Bulgular	43
Tartışma	71
Sonuçlar	81
Öneriler	83
Özet	84
Kaynaklar	86

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini bana aktaran, disiplinli ve titiz çalışmayı öğreten değerli hocam Doç.Dr. Fevziye Kabukçuoğlu'na, kısa süre çalışma imkanı bulduğum Dr. İsmail Evren'e, mesleki ve sosyal açıdan faydalandığım şef yardımcım Dr. Tülay Başak'a, tez hazırlama sürecinde bana her konuda destek olan, zorluk ve sıkıntıları birlikte aştığımız başasistanım Dr.Damlanur Sakız'a, eğitimimde çok büyük katkıları olan Dr. Canan Tanık, Dr. Banu Yılmaz ve Dr.Ayşim Özağar'ya; her konuda desteğini hissettiğim, başasistanım Dr. Nedim Polat'a teşekkür ediyor, saygılarımı sunuyorum.

Tüm bu yıllar boyunca dostluklarını esirgemeyen, mutlu ve uyumlu çalışma ortamı sağlayan, çok fazla anıyı paylaştığımız, iyi ki varsınız dediğim dostlarım Dr.Havva Elif Öğüt Tunçdemir, Dr. Serap Gözel, Dr.Gürhan Balcı, Dr.Emine Mataracı, Dr.Gamze Saygılı, Dr. Şenay Yener, Dr. Ayten Livaoğlu ve Dr. Yeşim Erdem ile Dr.Arzu Güler, Dr.İpek Mengi, Dr.Nalan Çiçek, Dr.Ozan Pabuçcuoğlu'na teşekkür ediyorum.

Tezimin immünohistokimyasal çalışmaları sırasında yardımları ile destek veren Hatice Aydın ve Nuray Yenigün'e, samimi arkadaşlığından dolayı Derya Akdeniz'e, özellikle arşiv ve makroskopideki yardımlarından dolayı Ömer Ayan ve İrfan Tetikoğlu'na, sekreter arkadaşlarımız Özlem Şahin, Demet Kulustepe, Selami Kayakıran ile Esra Yılmazcan'a teşekkür ediyorum.

Maddi ve manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, yaşamım boyunca destek, ilgi ve sevgilerini karşılıksız sunan, bazen uzakta olsalar da hep yanımda hissettiğim çok değerli aileme ve sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

GİRİŞ

Deri dokusu farklı hücre tiplerini barındıran epidermis ve deri ekleri gibi yapıları içerdiği için bu dokudan, çeşitli morfolojik özelliklere sahip epitelyal tümörler gelişebilmektedir. Bu tümörler arasında sıklıkla bazal hücreli karsinom ile skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Daha az oranda malign melanom ve nadiren Paget hastalığı izlenmektedir. Aktinik keratoz ve Bowen hastalığı ise intraepidermal malignite olarak karşımıza çıkmakta ve invaziv skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilmeleri nedeniyle öncü lezyon olarak kabul edilmektedir. Keratoakantom ise özellikle küçük biopsilerde skuamöz hücreli karsinom ile ayırıcı tanısında zorluklarla karşılaşılan proliferatif bir deri lezyonudur.

p53 tümör supresör proteini hücre siklus mekanizmasının merkezinde yer alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. İnsan kanserlerinin pek çoğunda olduğu gibi deri tümörlerinde de en sık değişikliğe uğrayan gen p53'tür. p53 geni inaktivasyonu insan karsinogenezisinde anahtar olay olarak kabul edilmektedir. Normal dokularda p53 proteini ultraviyole (UV) ışık ve onkojenik uyarı gibi DNA hasarına yol açan ajanlara cevap olarak hızla indüklenir. p53 genindeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına ve onkojenik fonksiyonların kazanımına yol açar. Doğal tip p53'ün yokluğunda, hücreler belirgin genetik kararsızlık gösterirler, bu durum ise malignite gelişimine neden olabilir.

p63 geni, p53 tümör supresör geninin homologu olup birçok epitelyal dokunun bazal tabakasında yüksek oranda eksprese edilir. p63 skuamöz epitelin gelişiminde önemli rol oynamaktadır ve p53 geninin tersine, onkogen olarak davrandığı öne sürülmektedir.

Son yıllarda invaziv neoplastik deri lezyonlarının gelişiminde p63 geninin rolü ile ilgili az sayıda çalışma bulunmakla birlikte aktinik keratoz, Bowen hastalığı gibi intraepidermal malignitelerde bu genin rolünü araştıran birkaç adet çalışma mevcuttur. Paget hastalığı ve in situ malign melanomlarda ise bu genin tümör gelişimindeki rolü ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada intraepidermal ve invaziv neoplastik deri lezyonlarında p53 ve p63 genlerinin tümör gelişimindeki rolü yanı sıra p53 ve p63 arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile 1999-2005 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinden elde edilen 17 skuamöz hücreli karsinom, 23 bazal hücreli karsinom, 26 aktinik keratoz, 22 Bowen hastalığı, 16 keratoakantom, 7 in situ malign melanom ve 3 Paget hastalığı ile 10 adet güneş görmeyen alandan alınmış normal deri dokusunda p53 ve p63 ile immunhistokimyasal boya çalışmaları yapılarak bu lezyonlardaki boyanma özellikleri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Deri vücudun dış yüzünü kaplayan bir organ olup vücut boşluklarını döşeyen müköz membranlar ile devamlılık gösterir (1). Deri; epidermis, dermis ve subkutanöz yağ dokudan oluşur (2). Her tabakanın yaş, cinsiyet, ırk, anatomik yerleşime göre değişen karmaşık yapı ve fonksiyonu vardır. Epidermal tabaka asıl olarak keratinositler (>%90), az miktarda Langerhans hücresi, melanositler, nöroendokrin (Merkel) hücreler ve miyelinsiz aksonlardan oluşur (3). Histolojik kesitlerde dermoepidermal bileşke papiller dermisin dermal papilla oluşturmak için yüzeye doğru genişlemesi nedeniyle düzensiz konturludur (2). Dermal papilları ayıran epidermis bölümü rete olarak adlandırılır. Epidermisten bazal membran zonu ile ayrılan dermis kollajen ve glikozaminoglikandan oluşan matriks içinde endotel hücreleri, nöral hücreler, destekleyici elemanlar, fibroblastlar, dentritik ve nondentritik monosit (makrofajlar, faktör XIIIa-eksprese eden dermal dentrositler) yanı sıra mast hücrelerinden oluşur. (3). Adneksler epidermisten dermise uzanır ve kıl uzaması, epitelyal yenilenme (kök hücre) ve ısı regülasyonu için özelleşmiş hücreler içerir. Adneksiyel epitel aynı zamanda belli öncül hücreler (melanositler ve dentritik hücreler gibi) için güvenli bir bölge sağlar. Lipid içeren hücreler ve fibröz septalar içindeki damarlardan oluşan subkutanöz doku altta yatan bir yastık görevi görür.

EMBRYOLOJİ

Epidermis

Derinin epitelyal kısımlarını ektoderm, mezenkimal elemanlarını mezoderm oluşturur.

Embriyo önce tek tabakalı ektoderm ile kaplıdır. Gelişimin 6 -8. haftalarında ikinci bir tabaka, periderm eklenir. Peridermin yüzeyi mikrovilluslar ile kaplıdır ve amniyotik sıvı ile temas halindedir. Bazal tabakanın mitotik aktivitesi peridermden fazladır ve kısa zaman sonra bazal tabaka germinatif tabaka haline dönüşür. Prolifere bazal hücre tabakasından bazal tabaka ile periderm arasında ek tabakalar oluşturmak üzere hücre sıraları gelişir. 23. haftada üst tabakada keratinizasyon başlar ve bu dönemde periderm hücreleri dökülmüştür.

İlk trimester sonunda dermoepidermal bileşke, komponentleri ile birlikte matur deriye ultrastrüktürel olarak benzer. 4. ayda karakteristik neonatal epidermis iyi gelişmiştir.

Melanositler, Merkel hücreleri ve Langerhans hücreleri 8 -10 haftalık embriyolarda epidermiste görülür. Melanositlerin öncül hücreleri nöral krestten dermise ve oradan da

melanositlere dönüşecekleri epidermise doğru, gelişimin ilk üç ayı içinde göç ederler. Bu göç sırasında melanositler diğer organ ve dokularda da kalabilirler.

Langerhans hücreleri kemik iliğinden gelişir. Karakteristik sitoplazmik belirleyicisi olan Birbeck granülleri ultrastrüktürel olarak 10 haftalık embriyoda görülebilir ve gelişimin 12. haftasında immünohistokimyasal belirleyicileri tamamlanmıştır.

Merkel hücreleri 8 -10 haftalık embriyoda epidermiste görülebilir. Kaynaklandıkları doku şüpheli olup bazıları nöral krest kaynaklı olduğunu iddia ederken diğerleri çevre keratinositlerden diferansiye olduğunu öne sürmektedir (2).

Dermis

Dermis yüzey ektoderminin altındaki primitif mezenkimden gelişir. Papiller ve retiküler dermis intrauterin 120. günde tanınırlar.

14 -21. haftalarda tip III kollajen lifler matrikste fazla miktarda mevcuttur. Zamanla erişkin derisinde görülen tip I kollajene dönüşürler. Fibroblastlar kaba endoplazmik retikulum içeren elonge iğsi hücreler olarak kolayca tanınırlar. Yine bu dönem içinde muhtemel perinöral hücreler de saptanır.

Elastik lifler 22. haftada dermis içinde ortaya çıkarlar ve 32. haftada iyi gelişmiş ağ oluşturmuşlardır. 24. haftadan sonra subkutanöz doku içinde primitif mezenkimal hücrelerden gelişen yağ hücreleri izlenir.

Başlangıçta dermis somitler halinde düzenlenmiş olup zaman içinde bu segmental düzenleme durur ve baş-boyun ve ekstremitelerin dermisleri dermatomlar halinde düzenlenir(2).

Epitelyal Deri Ekleri

Kıl follikülleri epidermisteki bazal hücrelerden gelişir. 10 haftalık embriyoda gelişen dermisteki bir grup mezenkimal hücre birarada duran sıkı tomurcuk şeklindeki bazal hücre grubunun altında toplanır. Bu epidermal hücreler hem aşağı dermise doğru solid epitelyal kolon, hem de yukarı epidermise doğru kıl kanal açıklığı oluşturmak üzere büyür. Büyüyen epitelyal hücreler subkutanöz yağa ulaştınca alt bölüm şişkin ve yuvarlak hale gelir ve kısmen, birlikte aşağıya inmiş olan mezenkimal hücrelerce kapatılarak kıl follikülünün dermal papillası oluşturulur. Dermal papilla etrafındaki epidermal hücreler kıl tabakaları ve iç kök kılıfına dönüşecek matriks hücrelerini oluşturur. Dış kök kılıfı epiderminin aşağı doğru büyümesinden gelişir. İlk kıllar kaşlar ve üst dudakta lanugo kılı olarak 3. gestasyonel ayda belirir. Lanugo kılları doğum zamanında dökülür. Gelişen kıl folikülleri sebace ve apokrin glandları oluşturur.

Sebase glandlar kıl follikülünün dış kök kılıfından epitelyal tomurcuklar şeklinde oluşur ve yaklaşık 13 -15. gestasyonel haftalarda gelişir. Maternal hormonlara cevap verirler ve doğum sırasında iyi gelişmişlerdir.

Apokrin glandlar da 5 -6 aylık fetuslarda dış kök kılıfındaki epitelyal tomurcuklardan meydana gelir.

Ekrin glandlar fetal epidermiste kıl folliküllerinden bağımsız olarak gelişir. Başlangıçta bazal tabakada düzenli olarak yerleşmiş yapılar şeklinde izlenir. 14 -15. haftalarda primordial ekrin glandların uçları derin dermise ekrin glandları oluşturmak üzere ulaşmıştır. Aynı zamanda ekrin epitel epidermise doğru ilerler. Primordial ekrin epitelde 7 -8. fetal ayda lümen gelişir ve böylece ilk ekrin yapı oluşur. İlk glandlar avuç içi, ayak tabanı ve parmaklarda 4. ayda, aksillada 5. ayda oluşurken son olarak kıl içeren deride oluşur (2).

DERİ HİSTOLOJİSİ

Epidermisteki Keratinositler

Epidermisi iki tür hücre oluşturur, keratinositler ve dentritik hücreler. Keratinositler dentritik hücreler veya berrak hücrelerden intersellüler köprü içermeleri ve boyanabilir geniş sitoplazmalarının varlığı ile ayrılırlar (3). Keratinositler dört tabaka halinde dizilim gösterirler: bazal hücre tabakası (stratum basalis, stratum germinativum), skuamöz hücreli tabaka (stratum spinosum), granüler tabaka (stratum granulosum) ve keratinize tabaka (stratum korneum) (1,3). Stratum malpigi ve rete malpigi terimleri sıklıkla alttaki üç tabaka için kullanılır, bunlar bazal, skuamöz ve granüler hücreleri içerirler ve epidermisin çekirdekli, canlı kısmını oluştururlar (3). Stratum lucidum spinöz tabakanın kalın olduğu bölgelerde mevcut olan, stratum korneumun en alt kısmını oluşturan ek bir tabakadır.

Stratum Basalis

Bazal hücreler tek sıralı tabaka oluştururlar, bu hücreler kolumnar olup uzun eksenleri epidermis ve dermis arasındaki ara çizgiye dik olarak uzanır. Stratum spinosumdaki hücrelerden daha bazofilik sitoplazmaya sahiptirler, sıklıkla çevre melanositlerden transfer edilen melanin pigmenti içerirler, koyu boyanan oval veya elonge nükleusları vardır (3). Bazal hücreler birbirleri ve keratinositler ile plazma hücre membranlarına yerleşmiş intersellüler köprüler olan desmozom olarak adlandırılan özelleşmiş bölgeler aracılığı ile tutunurlar (2,3). Az miktarda mitoz içerebilirler (1). Normal insan epidermisindeki mitotik aktivitenin çoğu bazal tabakada meydana gelir (3). İnsan epidermisindeki proliferen olan hücreleri belirlemek için in vivo olarak *tritiated thymidine*'in intradermal enjeksiyonu veya

deri kesitlerinin hücre siklus proliferasyon belirleyicisi olan *Ki-67* ile inkübasyon yöntemleri kullanılabilir.

Stratum Spinosum

Bazal hücre tabakasının üzerinde bulunan stratum spinosumun poligonal hücreleri 5 ile 10 hücre tabakası arasında değişen mozaik yapı oluşturur (3). Suprabazal keratinositler polihedral, bazofilik sitoplazmalı ve yuvarlak nükleusludur (2). Melanin, keratinositler içinde dağınık olarak izlenir. Daha yüzeyde yer alan hücreler iri, yassılaştırmış, eozinofilik olup uzun eksenleri deri yüzeyine paralel olarak dizilirler (2,3). Hücreler intersellüler köprüler ile birbirine bağlıdır ve aralarında belirli intersellüler mesafe mevcuttur.

Skumöz tabaka içinde bazen berrak ya da soluk sitoplazmalı hücreler görülür (2). Bu hücreler Paget hastalığındaki neoplastik hücrelerden ayrılmalıdır. Benign berrak hücreler, berrak halo ile çevrelenmiş piknotik nükleuslu ve dar rim şeklinde berrak sitoplazmalıdır. Paget hücrelerinden farklı olarak nükleer pleomorfizm, hiperkromazi şeklinde nükleer değişiklikler içermezler. Bu benign hücreler genellikle meme başında veya diğer alanlardaki epidermiste sıklıkla benign papül ile ilişkili olarak izlenir.

Stratum Granulosum

Granüler hücre tabakasının hücreleri yassılaştırmıştır ve sitoplazmaları oldukça koyu bazofilik boyanan, düzensiz sayı ve şekilli keratohiyalin granülleri ile doludur (3). Trikillemal granüller (kıl follikülleri) H&E boyalı kesitlerde kırmızı olarak görülür (2). Normal deride granüler tabakanın kalınlığı genellikle kornifiye tabakanın kalınlığı ile orantılıdır: kornifiye tabakanın ince olduğu alanlarda 1-3 hücre tabakası kalınlığında olup kornifiye tabakanın kalın olduğu avuç içi ve ayak tabanında 10 hücre tabakası kalınlığına ulaşabilir (3). Genellikle granüler hücre tabakasının varlığı ve kalınlığı ile parakeratoz arasında ters ilişki mevcuttur.

Stratum Korneum

Stratum korneumun hücreleri nükleus içermez. Bu nedenle kornifiye tabaka eozinofilik olarak boyanır. Kornifiye tabakanın kalınlığını formalin ile fikse edilmiş materyallerde kesin olarak söylemek zordur. Kornifiye tabakanın çoğu formalin ile fikse edilmiş materyallerde geniş intrasellüler boşluklar nedeniyle sepetsi görünüm oluşturur. Stratum korneumun en alt bölümü takip ve boyanma sonrası ince homojen eozinofilik bir zon olarak izlenir, bu zon *stratum lucidum* olarak adlandırılır. Stratum lucidum kornifiye tabakanın kalın olduğu avuç içi ve ayak tabanı gibi alanlarda en belirgindir ve kornifiye tabakanın diğer bölümlerinden proteine bağlı lipidlerden zengin olması ile farklılık gösterir. Bu zon *stratum conjunctum*

olarak da adlandırılırken üstteki sepetsi görünümü oluşturan zon *stratum disjunctum* olarak isimlendirilir (3).

Melanositler

Nöral krest kaynaklı melanositler sıklıkla epidermis bazal tabakası boyunca ve kıl kökünde yerleşirler (1). Epidermiste melanositler dentritik uzantıları ile her yöne ilerler (2). Normal melanositlerin dentritik yapısı sıklıkla rutin H&E boyalı kesitlerde görülmez. Bu hücreler nöral krestten migrasyon sırasında diğer epitellerde de saptanabilirler. Göz, kulak ve menikslerde de izlenebilirler (1). Melanositler fetal dermise migrasyonları sırasında fonksiyonel olarak immatür oldukları için epidermise ulaşmadan histokimyasal metodlar ile belirlenemezler (3). İlk kez intrauterin hayatın 50. gününde gözlenirler (1).

H&E boyalı kesitlerde melanositler bazal tabaka içinde rasgele dağılım gösteren küçük, koyu boyanan nükleuslu ve berrak sitoplazmalı hücreler olarak görülürler (3). Sıklıkla çevredeki bazal keratinositlerden daha küçüktürler (2). Bazal hücreler ile ilişkili melanositlerin sayısı vücut bölgesine göre değişir ve tekrarlayan UV ışığa maruziyet ile sayıları artar (3). Melanositlerin bazal hücrelere oranı değişken olup yanakta 1:4 iken ekstremitelerde 1:10'dur (1). Melanosit sayısı yaşla birlikte azalır (2).

Melanositler melanozom üretebilen tek hücredir (1). Melanin sarıdan kahverengi veya siyaha kadar değişen renktedir. Melanin dentritik uzantılar aracılığı ile melanositlerden bazal keratinositlere taşınır (3). Kural olarak bazal keratinositlerde melanositlerden daha fazla miktarda melanin bulunur. Melaninin mitotik olarak aktif bazal epidermis hücrelerini UV ışığın zararlı etkilerinden koruduğu düşünülmektedir (1,2).

Melanozomların melanositlerden epidermal keratinositler ve kıl korteks hücrelerine transferi karmaşık bir olay olup keratinosit ve kıl korteks hücrelerinin melanositik uzantılarının uçları ile aktif fagositozunun sonucu meydana gelir (2,3).

Melanozom bileşenlerini içerebilen diğer hücreler makrofajlar (melanofajlar), melanom hücreleri ve bazen de Langerhans hücreleridir (3).

Langerhans Hücreleri

Langerhans hücreleri dentritik yapıda olup kemik iliğindeki öncül hücrelerden gelişir. Epidermiste skuamöz tabakada orta-üst bölümlerde yerleşirler. H&E boyalı kesitlerde Langerhans hücrelerinin büyük büyütmede retiform şekilli koyu boyanan nükleusları ile lakünalar içinde bulunduğu düşünülebilir. Dentritik yapıları rutin kesitlerde görülemez. Bu hücreler S-100 ve CD1a gibi immunhistokimyasal belirleyicilerle saptanabilir. Bu işlem sonucunda Langerhans hücrelerinin yoğun dentritik yapısı ortaya çıkar.

Elektron mikroskopide Langerhans hücrelerinin desmozom ve tonofilamentlerinin olmadığı izlenir. Küçük veziküller, multiveziküler yapılar, lizozomlar ve fonksiyonları bilinmeyen Birbeck granülleri içerirler.

Langerhans hücreleri diğer epitellerde, lenfoid organlar ve dermiste de bulunur (2).

Merkel Hücreleri

Merkel hücrelerinin dokunma duyusuna aracılık yaptıkları düşünülmektedir. Parmak uçları, dudaklar, ağız boşluğu, kıl folliküllerinin dış kök kılıfı ve taktıl kıl diskinde bulunurlar.

Merkel hücreleri rutin histolojik kesitlerde görülmezler. Merkel hücrelerinin belirlenmeleri için elektron mikroskopi ve immunhistokimya gereklidir. Elektron mikroskopide Merkel hücrelerinin komşu keratinositlere desmozomlar ile tutunduğu görülür. Merkel hücrelerinin dar sitoplazmaları, invajine nükleusu, paranükleer bölgede paralel sitokeratin filamanları ve karakteristik membrana bağlı yoğun granülleri vardır.

İmmunhistokimyasal teknikler ile normal ve neoplastik Merkel hücreleri NSE, bombesin, adrenokortikotropik hormon, Leu-enkefalin, P maddesi ve vazoaktif intestinal peptit eksprese edebilirler. Ancak Merkel hücrelerinde bu maddelerin ekspresyonu heterojen ve değişkendir. Merkel hücrelerinde değişmez özellik sitokeratinlerin paranükleer birikimidir. Bu hücreler için en özgül sitokeratin, sitokeratin 20'dir (2).

Pilar Yapı

Pilar yapı kıl follikülleri, sebace bezler, errektör-pili kası ve bazen apokrin bezlerden oluşur (2).

Kıl Follikülleri

Kıl follikülleri üç segmente ayrılır: a) infundibulum, kıl follikülünün epidermise açıldığı yer ile sebace duktun folliküle açıldığı yere kadar uzanır b) istmus, sebace duktun açıldığı yerden errektör pili kasının insersiyosuna kadar uzanır c) inferior segment, follikül tabanına uzanır. İnferior segment şişkindir ve kıl follikülünün dermal papillası olarak da anılan dermisin vaskülarize komponentini çevreler.

Kıl matriksinin hücreleri 6 hücre serisi yönünde farklılaşır (2). En iç tabakadan başlayarak hücre serileri a) kıl medullası b) kıl korteksi c) kıl kütikülü d) iç kıl kılıfındaki iç kıl kılıfının kütikülü, Huxley tabakası ve Henle tabakasıdır (2,3).

Kıl bulbusunda yer alan kıl matriksinin pluripotansiyel hücreleri kıl ve iç kök kılıfını oluşturur. Kıl matriksinin hücreleri iri, veziküler nükleuslu ve koyu bazofilik sitoplazmalıdır (3).

Kıl folliküllerinin iç kıl kılıfı berrak hücrelerden oluşan dış kıl kılıfı ile sarılmıştır (2). PAS (+) bazal membran, dış kıl kılıfını çevre bağ dokudan ayırır.

Dentritik melanositler bulbusu sadece üst yarısında mevcutken inaktif (melanotik) melanositler dış kıl kılıfında izlenir. Bu melanositler, hasarlanma sonrası aktifleşerek rejenere olan epidermise ilerleyebilir.

İstmus seviyesinde iç kıl kılıfının hücreleri disentege olup kaybolur ve dış kök kılıfının hücreleri kaba keratinizasyona başlarlar. Bu süreç trikilemmal keratinizasyon olarak adlandırılır. Trikohiyalin granülleri H&E boyalı kesitlerde kırmızı boyanırken kıl follikülleri infundibulumu için karakteristik olan epidermal keratinizasyonda mavi granüller görülür.

Kıl büyümesi silendiriktir. Üç fazı vardır: a) anojen, ya da büyüme fazı b) katajen veya involusyon fazı c) telojen, dinlenme fazı.

Katajen faz sırasında kıl bulbusu seviyesinde mitoz ve melanin sentezi durur. Sonra kıl bulbusunun etrafındaki dış kıl kılıfının retraksiyonu ile meydana gelir. Kornifiye kese ile kıl bulbusu yer değiştirir ve kıl oluşur. Kıl follikülünü kalın cımsı bazal membran çevreler. Dış kıl kılıfındaki tek hücre apoptozları katajen faz için karakteristik bir bulgudur.

Telojen fazda kıl ve kornifiye kese retrakte olarak dermal papilladan ayrılır, retrakte kıl follikülü ile fibröz trakt bağlıdır. Bu siklus tamamlanınca kıl follikülünü oluşturmak üzere yeni bir anojen faz başlar.

Normal kıl rengi kıl shaftındaki melanin miktarı ve dağılımına bağlıdır. Sarı saçlarda bulbar melanositlerde daha az melanozomlar üretilir. Gri saçta melaninin nispeten yokluğu ve az miktarda melanozomlar görülür. Kızıl saçta melaninin farklı kimyasal yapısı vardır (2).

Sebase Bezler

Sebase bezler holokrin glandlardır. Sadece avuç içi ve ayak tabanlarında sebase bez bulunmaz.

Sebase bezler lobüle yapılar olup baş boyun gibi bölgelerde birden fazla asinustardan oluşurken göğüs duvarında tek asinustan oluşur. Lobüllerin periferinde germinatif hücreler vardır, bunlar küboidal veya yassı, iri nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Diferansiye oldukça lipid damlacıkları sitoplazma içinde birikir.

Hücreler daha da diferansiye oldukça karakteristik multivakuole sitoplazmalı görünüme kavuşurlar. Nükleus santral yerleşimlidir. Hücreler ileri dönemde birbirinden ayrılır, sellüler debris (sebum) boşaltım duktusuna iletilir, o da kıl follikülünün infundibulumunun alt bölümüne açılır. Boşaltım duktusu kısadır, birkaç lobüle ayrılmıştır ve keratinize skuamöz epitel ile döşelidir (2).

Apokrin Bezler

Apokrin bezlerin sekretuar ve salınım (duktal) komponenti vardır. Subkutanöz yağ veya derin dermis içinde yer alan sekretuar bezler tek tabakalı küboidal, kolumnar veya yassı

hücreler (luminal) ve myoepitelyal hücreler ile döşelidir. Luminal hücreler lipid, demir, lipofusin, PAS pozitif diastaza dirençli granüller içerebilen eozinofilik sitoplazmalı ve hücrelerin tabanına yakın yerleşmiş iri nükleusludur. Bu bezlerin lümeninde apikal sitoplazmadan kopmuş parçalar bulunur. PAS pozitif bazal membran bezleri çevreler.

Apokrin bezin duktal parçasının küboidal hücrelerden oluşan iki sıralı döşemesi vardır. Luminal hücrelerin yüzeylerinde mikrovilluslar ve sitoplazmalarında keratin flamanları izlenir. Salınım duktusunda myoepitelyal hücre bulunmaz.

Apokrin bezler en sık aksilla, meme bölgesi, anogenital bölge, gözkapakları (Moll) ve kulaklarda (seromünöz) bulunur (2).

Ekrin Bezler

Ekrin bezler sıcaklık düzenlenmesinden sorumlu gerçek ter bezleridir. Avuç içi, ayak tabanı, alın ve aksillada yüksek miktarda bulunurlar ve sekresyon ve salınım özellikleri vardır.

Ekrin bezlerin sekresyon bölümü dermisin subkutanöz doku ile birleşim yerinde yer alan kıvrımlı tüp yapısındadır, nadiren subkutanöz dokuda da bulunabilir. Ortasında lümen bulunan birkaç bez yapısı sekretuar yapıyı meydana getirir. Dermis içinde yer aldıklarında sıklıkla yağ ile çevrelenen lobüler yapıdadır.

Ekrin yapıyı üç tip hücre oluşturur: berrak hücreler, koyu renkli hücreler ve myoepitelyal hücreler. Berrak hücreler rutin kesitlerde kolaylıkla görülür. Bazal membranın ve myoepitelyal hücrelerin tam üstünde yerleşirler. Berrak hücreler soluk veya ince granüler sitoplazmalı, genellikle hücrenin ortasında yerleşen yuvarlak nükleusludur. Komşu berrak hücrelerin luminal membranlarının derin invajinasyonları mikrovilluslar ile döşeli intersellüler kanalikülleri oluşturur. Berrak hücrelerin yüksek miktarda mitokondrileri ve değişken oranda glikojeni vardır.

Koyu renkli hücreler bezlerin lümenini sınırlandırır. Elektron mikroskopide fazla miktarda glikojen ile boyanan özellikte sekretuar granüllerin olduğu izlenir. Ribozom ve bir miktar da yağ içerirler.

Koyu renkli hücreleri rutin H&E boyalı kesitlerde saptamak güçtür ancak asit-fast, PAS veya S-100 ile immunhistokimyasal çalışma yapılırken bu hücreler görülür hale gelir.

Myoepitelyal hücreler kontraktıl iğsi hücreler olup sekretuar yapıyı çevrelerler. Bu hücreler PAS pozitif bazal membran ile sarılır. Komşu stromada elastik lifler, yağ ve küçük sinirler mevcuttur.

Ekrin bezlerin salınım komponenti üç segmentten oluşur: a) sekretuar unit ve yakın ilişkili kıvrıntılı duktus, b) düz dermal komponent ve c) spiral intradermal bölüm veya akrosiringium, bu bölüm yüzeye açılır. Sekretuar ve salınım bölümü arası geçiş anidir.

Kıvrıntılı ve düz dermal duktalar histolojik açıdan aynıdır. İki sıralı küboidal hücreler ile döşeli dar tüplerdir. Lümen tarafındaki hücrelerin periferik hücrelerden daha granüler eozinofilik sitoplazması ve büyük yuvarlak nükleusu vardır.

Luminal hücreler, luminal membrana yakın alanda tonofilaman tabakası oluşturur ve bu oluşum 'kütiküler sınır' olarak adlandırılır.

Duktun intraepidermal segmenti tek sıralı luminal hücreler ve iki veya üç sıralı konsantrik yerleşimli dış hücrelerden oluşur. Myoepitelyal hücreleri bulunmaz.

Aksillada yer alan 'apoekrin bez' dilate sekretuar bölümden oluşur ve elektron mikroskopide apokrin bezden ayrılamaz ancak ekrin bezlerin intersellüler kanalliküllerini ve koyu renkli hücrelerini içerirler. Duktus kıl follikülü yerine epidermise açılır. Ekrin bezlerden puberte sırasında gelişen bu bezler genç erişkinlerin tüm aksiler ter bezlerinin yaklaşık % 45'ini oluşturur (2).

Subkutanöz Doku

Subkutanöz doku matür adipositlerden oluşan lobüllerden meydana gelir. Bu lobüller interlobüler septa olarak adlandırılan dermal bağ dokudan oluşan ince bantlar ile ayrılır.

AKTİNİK KERATOZ

Solar keratozlar aktinik keratoz olarak da bilinir. *Solar* kelimesi daha spesifiktir çünkü neden olarak güneşi gösterir, *aktinik* ise birkaç çeşit ışını kastettiği için tercih edilmektedir. Güneş ışınları arasında bile UVB en fazla hasar verici (karsinojen) ışınlar olmakla birlikte UVA, UVB ışınlarının hasar verici etkisini artırır.

Aktinik keratozlar orta veya ileri yaştaki açık deri renkli kişilerde güneş gören deri alanlarında birden fazla lezyon olarak ortaya çıkar. Uzun yıllar boyunca fazla miktarda güneş ışığına maruz kalma ve güneşten yetersiz korunma zemin hazırlayan faktörlerdir. Aktinik keratoz en sık yüz, el dorsumu ve erkeklerde saçlı deride alopesik alanda izlenir.

Genellikle lezyonlar 1 cm'den küçük ve eritematöz görünümde olup sıklıkla pullanma gösterirler. Hipertrofik tip hariç infiltrasyon görülmez veya çok az izlenir. Bazı aktinik keratozlar pigmentedir ve periferik doğru yayılabilir (4). Bu durum klinikte lentigo maligna ile ayırımı zorlaştırır (1,3). Bazen lezyonlar belirgin hiperkeratoz içerir (4). Alt dudak vermillion sınırında yerleşen aktinik keratozun analogu olan lezyon *solar keilitis*'tir. Solar keilitiste erozyon ve hiperkeratoz alanları izlenebilir.

Aktinik keratoz ve solar keilitis skuamöz hücreli karsinoma ilerleyebilir. Skuamöz hücreli karsinom gelişen aktinik keratozların tam sayısı bilinmemektedir. Bu durum skuamöz hücreli

karsinom ile aktinik keratoz arasındaki sınırın net olmamasına bağlıdır. Aktinik keratozlu %20 olguda lezyonların bir veya birkaçından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmektedir. Güneşten hasarlanmış deride aktinik keratoz zemininde veya *de novo* gelişen skuamöz hücreli karsinomlar genellikle metastaz yapmaz. Ancak dudakta vermillion sınırında gelişen skuamöz hücreli karsinomların %11'inde metastaz saptanmıştır.

Histolojik olarak aktinik keratozların beş tipi mevcuttur; hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik ve pigmente. Bu beş tip arasında geçişler ve kombinasyonlar sıklıkla izlenir (4). Goldberg tarafından tanımlanan proliferatif aktinik keratoz ise özgül klinik özellikler gösteren yeni bir histolojik varyanttır (5,6).

Hipertrofik tip aktinik keratozda hiperkeratoz belirgindir ve genellikle parakeratoz alanları ile birlikte bulunur (4). Bu keratoz çeşidi bazen florid keratoz olarak da adlandırılır. Hafif ya da orta dereceli papillomatozis eşlik edebilir. Epidermis çoğu alanda kalınlaşmıştır ve dermisen en üst tabakasına sınırlı, aşağı doğru düzensiz proliferasyon gösterir. Stratum malpighide yer alan keratinositlerde değişen oranlarda polarite kaybı ve düzensiz dizilim görülür. Bu hücrelerin bazılarında pleomorfizm, iri, düzensiz ve hiperkromatik nükleus izlenir. Epidermin orta bölümündeki bazı hücrelerde diskeratoz veya apoptotik cisimcikler şeklinde prematür keratinizasyon saptanır. Epidermise giriş yapan kıl follikülleri ve ekrin duktusların hücrelerinde normal yapı korunur.

Bazen normal adneksiye epitel hücreleri epidermisteki atipik hücrelerin üzerlerine şemsiye benzeri şekilde uzanır. Bazı olgularda anormal keratinositler folliküler infundibulumun dış yüzüne ve daha da az olarak ekrin duktusa yayılabilir.

Hipertrofik tip aktinik keratozun bir varyantı likenoid aktinik keratozdur. Bu tip; nükleer atipi, düzensiz akantoz ve hiperkeratoz, bazal hücre likefaksiyonu varlığı, bazal hücre tabakasında dejenerasyon ve bant tarzında likenoid infiltrasyon içerir. Üst dermiste Civatte cisimcikleri olarak adlandırılan çok sayıda eozinofilik, homojen apoptotik cisimcikler görülür.

Hipertrofik tip aktinik keratozda nadir olarak epidermiste epidermolitik hiperkeratoz alanları saptanabilir. Epidermolitik hiperkeratoz alanlarında üst epidermiste nükleuslar etrafında berrak boşluklar ve iri, düzensiz şekilli keratohyalin granülleri içeren kalınlaşmış granüler tabaka izlenir. Epidermolitik hiperkeratoz solar keilitis alanlarında da görülebilir.

Atrofik tip aktinik keratozda hiperkeratoz genellikle hafif derecededir. Epidermis incelmıştır ve reteleri içermez. Atipik hücreler sıklıkla bazal tabakada bulunur. Atipik bazal tabaka dermise doğru tomurcuk ve duktus benzeri yapı şeklinde proliferasyon olabilir. Pilosebace folliküller ve ter duktuslarının üst bölümlerini sarabilir.

Bowenoid tip aktinik keratoz histolojik olarak Bowen hastalığından ayırt edilemez ve *in situ* skuamöz hücreli karsinom olarak da adlandırılabilir. Bowen hastalığında olduğu gibi epidermiste nükleuslarda belirgin düzensiz yerleşim, nükleusta kabalaşma ve diskeratoz saptanır.

Akantolitik tip aktinik keratozda bazal tabakayı oluşturan atipik hücrelerin hemen üstünde kleftler veya lakünalar vardır. Bu kleftler epidermin en alt tabakasındaki anaplastik değişiklikler sonucu gelişir, diskeratoz ve intersellüler köprülerde kayıp izlenir. Kleftler içinde birkaç adet akantolitik hücre görülebilir. Akantoliz hücresel değişiklikler sonucu geliştiğinden bu durum sekonder akantoliz olarak adlandırılır. Akantolitik kleftlerin üzerinde, epidermis değişen derecede atipik görünüme sahiptir. Bazal tabakadaki anaplastik hücreler genellikle üst dermise tomurcuk veya kısa, duktus benzeri yapılar şeklinde uzanımlar gösterebilir. Suprabazal akantoliz üst dermisteki kıl follikülleri ve ter bezleri çevresinde de görülebilir. Atipi tam kat veya yüksek gradlı olduğunda akantolitik *in situ* skuamöz hücreli karsinom terimi kullanılabilir.

Pigmente tip aktinik keratozda özellikle bazal tabaka içinde çok fazla miktarda melanin mevcuttur. Bazı vakalarda atipik keratinositler belirgin olarak melanin pigmenti içermektedir. Pek çok olguda üst dermiste çok sayıda melanofaj izlenir.

Aktinik keratozun beş tipinde de üst dermiste genellikle oldukça yoğun kronik inflamatuvar infiltrat bulunur. Solar keilitis ise derinin aktinik keratozundan çok daha yoğun plazma hücrelerinin baskın olduğu inflamatuvar infiltrat içerir. Üst dermiste genellikle solar veya bazofilik dejenerasyon mevcuttur ancak belirgin inflamatuvar reaksiyon alanlarında izlenmeyebilir.

Aktinik keratoz patogenezi

Aktinik keratoz beyaz deri renkli insanlarda yoğun UV radyasyona özellikle de UVB'ye maruz kalma sonucu gelişir (7). Aktinik keratozlarda regresyon olabileceği gibi invaziv skuamöz hücreli karsinoma da dönüşebilirler (8). Aktinik keratozların yaklaşık ¼'ü regrese olur. Genel olarak aktinik keratozun *in situ* skuamöz hücreli karsinomun erken bir formu olduğu düşünülmektedir.

Koyu deri renkli ırklarda çok daha az görülür (7). Aktinik keratoz UV radyasyona artmış duyarlılığı olan albinizm ve ksero derma pigmentozumlu kişilerde sık olarak izlenir. Hidroksiüre tedavisinin çok sayıda aktinik keratoz gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Lezyon çevresi deri sıklıkla minör hücresel hasar gösterir, bunlar nükleer hiperkromatizm, sitoplazmik ve nükleer pleomorfizm, hafif yapısal bozukluk ve artmış timidin alımıdır. Morfolojik olarak normal çevre epidermiste p53 ekspresyon fazlalığı görülür.

Berhane ve arkadaşları epigenetik veya genetik olayların malign transformasyonu tetiklediği hipotezini ortaya atmıştır (9). Aktinik keratozdan invaziv skuamöz hücreli karsinoma ilerlemenin inflamatuvar cevap ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Genetik açıdan aktinik keratozlarda klonal karyotipik anomalilere ek olarak yüksek oranda anoploidi ve sıklıkla kromozom 17p, 17q, 9p ve 9q'da heterozigozite kaybı gözlenir (7). Beyaz ırktaki çoğu aktinik keratozda p53 mutasyonu saptanırken Asyalı kişilerde mutasyon oranları belirgin olarak daha düşüktür. CD95 (fas) ekspresyonu güneş ışığı ile hasarlanmış deri ile karşılaştırıldığında aktinik keratozda azalmış olarak saptanmıştır ve glutatyon-S-transferaz M1 null fenotipli hastalarda aktinik keratoz gelişme riski artmıştır. UV ışığının aktinik keratoz gelişimi ile direkt ilişkisi hayvan modellerinde araştırılmıştır. İnsan derisi içeren ciddi kombine immünyetmezlikli farede UVB ışını ile aktinik keratoz oluşturulmuştur ve p53 geninde spesifik UV imzası saptanmıştır.

Deride skuamöz hücreli karsinom sıklıkla aktinik keratoz ile ilişkili olarak gelişir. p16 tümör supresör genini kodlayan 9p21 kromozomundaki delesyonlar, ras geni inaktivasyonu aktinik keratozun skuamöz hücreli karsinoma ilerlemesinde rol oynayabilir.

UV ilişkili immünsupresyon muhtemelen önemlidir ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İmmünsuprese böbrek nakli yapılmış hastalarda skuamöz hücreli karsinom yanı sıra aktinik keratoz gelişim riski de artmıştır.

Aktinik Keratozların Sınıflandırılması

Deri tümörleri Avrupa toplumunu etkileyen en sık kanser formudur (8). ABD'de her yıl yeni saptanan deri kanseri sayısı 900.000 ile 1.200.000 arasındadır. Yeni oluşan deri kanserlerinin yaklaşık %20'si skuamöz hücreli karsinomdur. Aktinik keratozlar skuamöz hücreli karsinomların öncü lezyonları olup skuamöz hücreli karsinomlar ile birçok histolojik benzerlikler içerirler (10).

UVB radyasyon aktinik keratoz ve skuamöz hücreli karsinomun patogeneğinde en iyi çalışılmış etkidir ve primer öneminin olduğu düşünülmektedir (8). UVB radyasyon üç basamakta etki eder. Önce epidermal hücrelerde DNA hasarı başlatır. İkinci olarak p53 geninde mutasyon yapar ve en son olarak da immünsupresyona yol açar. UV ışığı keratinosit DNA'sında pirimidin dimerleri oluşumuna sebep olur.

p53 hücre siklus duraklamasındaki rolü yanı sıra apoptozis ile de ilişkilidir. UV ilişkili p53 mutasyonları hasarlı DNA içeren hücrelerde apoptotik aktivitenin kontrolden çıkmasına yol açar. UV ışını aynı zamanda konağın mutasyonlu proliferatif hücreleri elimine etme yeteneğini azaltıcı immünsupresif etkiye de sahiptir.

Birçok dermatolog aktinik keratozun prekanseröz bir lezyon olduğunu kabul etmektedir. Günümüzde ise aktinik keratoz ve in situ skuamöz hücreli karsinomun farklı lezyonlar olmadığı konusunda artan kanıt ve fikir birliği mevcuttur (8). Aktinik keratoz ve solar keratoz terimleri klinik olarak bu lezyonları tanımlamakta kullanılmakla birlikte patobiyolojiyi tam olarak yansıtmazlar (11). Bu nedenle aktinik keratozların davranışlarını yansıtacak yeni terminolojiler önerilmiştir.

Keratinosit intraepidermal neoplazi

Cockerell ve arkadaşları servikal intraepitelyal neoplazilere analog olan keratinosit intraepidermal neoplazi (KIN) olarak adlandırdıkları detaylı bir sınıflandırma sistemi önermişlerdir (11,12). Bu sistemde lezyonlar klinik ve histolojik özellikleri ile KIN 1, KIN 2 ve KIN 3 olarak sınıflandırılmıştır.

Bu sınıflandırma sistemine göre KIN 1 flat lezyon olup epidermisin alt 1/3'ünde fokal atipi içerir. KIN 2 klinik olarak hiperkeratotik papül şeklinde olup epidermisin alt 2/3'ünde fokal atipi mevcuttur. KIN 3 ise plak şeklindedir ve epidermisin tüm katlarını tutan diffüz atipi vardır. KIN 3 lezyonlar skuamöz hücreli karsinom in situ veya Bowen hastalığı olarak adlandırılmıştır.

Bu sistem makroskopik ve histolojik özelliklerin korelasyonuna bağlıdır ve klinik doktoru ile patoloğun birlikte çalışması gereklidir (8).

Ackerman ise KIN tanısının hastayı tedavi eden klinisyen açısından anlamlı bir şey ifade etmeyen kötü bir tanımlama olduğunu savunmaktadır (13,14). Scurry de KIN 1 ve KIN 2 lezyonların KIN 3 olmadan, doğrudan skuamöz hücreli karsinoma dönüşebildiğini belirtmektedir (15). Bu sistemin hücre tipini göz önüne almadığını ve dolayısıyla KIN grad'ının lezyonun gerçek malign potansiyelini yansıtmayabileceğini çünkü bu sistemin hücre tipini göz önüne almadığını vurgulamaktadır. Aynı zamanda skuamöz hücreli karsinom in situ (Bowen hastalığı) ile tam kat atipili aktinik keratozun eş lezyonlar olarak sunulmasına karşı çıkmaktadır.

Proliferatif aktinik keratoz

1994'te Goldberg ve arkadaşları farklı bir aktinik keratoz sınıfı olan proliferatif aktinik keratozu (PAK) tanımlamıştır (5). Bu sınıflamaya göre aktinik keratozlar proliferatif ve nonproliferatif lezyonlar olarak ikiye ayrılır. PAK standart aktinik keratoz tedavilerine dirençlidir ve deri kanseri gelişme ihtimali artmıştır.

Sıradan aktinik keratozlara oldukça benzer olmakla birlikte zaman içinde belirgin olarak büyür ve genellikle 1 cm'den büyük çapa ulaşır (5,6). Ancak asıl olarak PAK'ın ayırıcı özellikleri histolojiktir. Aktinik keratozun adneksiyel epiteli tutmadığı görüşünün tersine

PAK'ta epidermiste bazalde geniş plak benzeri monomorfik skuamöz hücreler yanı sıra kıl follikülleri ve sebase glandların etrafında skuamöz hücre infiltrasyonu izlenir. PAK tanısı ve tedavisi için dermatolog, patolog ve Mohs cerrahına gereksinim vardır. Bu tiplerde infiltratif skuamöz hücreli karsinom gelişimine ciddi eğilim vardır ve eş zamanlı bazal hücreli karsinom da gelişebilir.

PAK tanımlaması oldukça yeni olup PAK'ın agresif doğasını desteleyecek yeterli kanıt şu an için mevcut değildir (8).

İnflame aktinik keratoz

Berhane ve arkadaşları aktinik keratozları asemptomatik aktinik keratoz, inflame aktinik keratoz (IAK) ve skuamöz hücreli karsinom olarak üç klinik kategoriye ayırmışlardır (9). IAK hastanın ağırlı olarak tanımladığı aktinik keratozdur. Histolojik incelemede IAK'lerin %50'sinin skuamöz hücreli karsinom olduğu gözlenmiştir.

Aktinik keratozlardan IAK ve skuamöz hücreli karsinoma progresyonda çeşitli moleküler belirleyicilerin ekspresyonlarını araştırmışlardır. Isı şok proteini 27 ile yapılan çalışmalarda asemptomatik AK'den IAK ve skuamöz hücreli karsinoma doğru progresyon oldukça bu proteinde azalma olduğu izlenmiştir. IAK safhasında T lenfosit ve Langerhans hücrelerinde belirgin artış saptanmış, skuamöz hücreli karsinoma ilerleme olduğunda bu hücrelerin sayısında azalma görülmüştür. Aktinik keratozdan skuamöz hücreli karsinoma progresyon oldukça p53 ve bcl-2 immünreaktivitesinde artış yanı sıra Fas ve Fas ligand immünreaktivitesinde azalma izlenmiştir.

Aktinik keratozlarda inflamatuvar infiltratın sellüler defans mekanizması olduğu ve başarılı olduğunda aktinik keratozların regresyonuna, başarısız olduğunda ise invaziv skuamöz hücreli karsinoma yol açacağını belirtmektedirler (9)

Tüm aktinik keratozların invaziv skuamöz hücreli karsinoma transformasyon sırasında semptomatik inflamasyona gidip gitmediği bilinmemektedir. Bunun yanı sıra inflamatuvar safha çok hafif veya az olabilir, bu nedenle de fark edilmeyebilir (8).

Aktinik keratozların günümüzde erken in situ skuamöz hücreli karsinom olduğu görüşü hakimdir (4,8,11). Ackerman solar keratozların premalign değil malign bir neoplazm olduğunu belirtmekte ve solar keratoz ile skuamöz hücreli karsinomun histopatolojik olarak ayrımını sağlayacak bir kriter olmadığını çünkü solar keratozun skuamöz hücreli karsinom olduğu görüşünü öne sürmektedir (14).

Aktinik keratoz için sınıflandırma önerileri oldukça yeni olup gelecekte aktinik keratozun biyolojik sürecini yansıtabilecek, klinik açıdan da kullanışlı tek bir sınıflandırma şemasına dönüşebilir.

PAGET HASTALIĞI

Meme başı ve areolanın Paget hastalığı sık görülmeyen bir hastalık olup hemen her zaman meme duktal karsinomu ile birlikte (16). Hemen daima kadınlarda görülürken erkek memesinde nadir olarak bildirilmiştir (4). Eşlik eden duktal karsinom olmaması ender rastlanır bir durumdur (16). Bu olgularda hastalığın Toker hücrelerinden gelişmiş olabileceği öne sürülmektedir. Bu hücreler meme glandı ilişkili hücrelerdir ve meme başı epidermisinde normalde bulunurlar. Meme kanseri tanı anında in situ veya invaziv fazda olabilir. Memenin Paget hastalığında kutanöz lezyonlar meme başı veya areoladan başlar ve çevre deriye yavaşça ilerler (4). Her zaman tek taraflıdır ve keskin sınırlı, hafifçe infiltrate eritemli bir alan şeklindedir.

Meme dışı Paget hastalığı apokrin ter bezlerinden zengin alanlarda izlenir (16). Nadir bir hastalık olup en sık vulva ve perianal bölgede görülür. Daha az olarak penis, skrotum, aksilla, umblikus, gözkapağı ve dış kulak yolunda da izlenebilir. Diğer bölgelerde son derece nadir olarak bildirilmiştir, bu bölgeler yüz, diz, abdomen, memeden uzak göğüs ön duvarı ve özefagusdur. Nadiren genital bölge ve aksillada multifokal ve eş zamanlı lezyonlar olarak da saptanabilir.

Memenin Paget hastalığı hemen daima meme karsinomu ile ilişkili olup tümörün laktiferöz duktuslar ile yüzey epiteline epidermotropik olarak yayılması sonucu gelişir. Meme dışı Paget hastalığında çoğu vaka büyük olasılıkla intraepidermal ter bezinden gelişen in situ karsinomdur. Genellikle tümör apokrin kökenli olmasına rağmen ektrin kökenli de olabilir. Lezyonun uzak malign bir neoplazmin epidermotropik metastazı da olabileceği akılda tutulmalıdır.

Meme ve meme dışı Paget hastalığında epidermis hiperkeratotik olabilir ve sıklıkla akantotiktir. Değişen sayıda oldukça geniş soluk veya bazen eozinofilik sitoplazmalı, iri veziküler nükleus içeren büyük hücreler ile infiltrasyon vardır. Mitotik figürler saptanabilir. Hücreler tek tek veya kümeler şeklindedir ve sıklıkla epidermisin tüm tabakları boyunca yayılmıştır. Nadiren tümör hücrelerinde belirgin sitolojik atipi vardır ve bu durum Paget hastalığının anaplastik varyantı olarak adlandırılır (16). Paget hastalığının Bowen hastalığı ve yüzeyel yayılan veya pagetoid malign melanom in situ ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (4).

Paget hastalığı patogenezi

Memenin Paget hastalığındaki hücrelerin kökeni veya diferansiasyon yönünü analiz etmede elektron mikroskopik inceleme temel teknik olmakla birlikte bu hücrelerin keratinosit mi yoksa glandüler hücreler mi oldukları konusunda kesin sonuca ulaşılammıştır. Komşu Paget hücreleri ile Paget hücreleri ve keratinositler arasında mevcut olan desmozomlar, Paget hücrelerinin keratinositlerden köken aldığını destekler görülmektedir. Diğer taraftan laktiferöz duktusların hücrelerinde normalde dağınık halde desmozomlar bulunur. Paget hücrelerinin bir arada bulunduğu alanlarda Paget hücrelerinin küçük lümenleri döşediği görülebilmektedir.

Son yıllarda yapılan immunhistokimyasal çalışmalar hem meme hem de meme dışı Paget hastalığındaki Paget hücrelerinin glandüler kökenli olduğunu şüphe götürmez şekilde kanıtlamıştır. CEA Paget hücrelerinde sürekli mevcuttur. Aradaki melanositler ve keratinositler CEA ile boyanmazken normal ekrin ve apokrin gland hücreleri CEA ile boyanır. Paget hücreleri glandüler epitel için tipik olan sitokeratinleri eksprese ederken epidermal keratinositlere karşı antikolar ile reaksiyona girmez. CAM 5.2 düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin belirleyicisi olup vakaların % 70-90'ında Paget hücrelerini boyar. Paget hastalığı için CK7 daha sensitif fakat spesifik olmayan bir belirleyicidir. Paget hücreleri yanı sıra intraepidermal Merkel hücreleri ve Toker hücreleri de boyanabileceğinden olumlu boyanma morfoloji ile karşılaştırılmalıdır.

Memenin Paget hastalığındaki immunhistokimyasal çalışmalar intraepidermal Paget hücrelerinde apokrin enzimatik paternin varlığını göstermiştir. Bu bulgu da memenin Paget hastalığındaki Paget hücrelerinin, memenin glandüler hücrelerinden köken aldığı görüşünü destekler çünkü meme glandları modifiye apokrin glandları temsil etmektedir.

Geçmiş dönemlerde primer meme dışı Paget hastalığında epidermisteki Paget hücrelerinin ekrin veya apokrin duktusların *in situ* adenokarsinomunun yukarı doğru yayılması sonucu geliştiği görüşü geniş anlamda kabul görmekteydi. Sekonder meme dışı Paget hastalığının rektum, serviks veya mesane adenokarsinomunun yayılımını temsil ettiği düşünülmekteydi. Altta yatan *in situ* adenokarsinomun genellikle bulunamaması da meme ile olan anatomik farklılıklar ile açıklanıyordu. Memede sadece 20 tane büyük, belirgin laktiferöz duktus varken genital deride binlerce küçük apokrin ve ekrin glandlar mevcuttu, bu nedenle karsinomla ilişkili glandın yerleşiminin saptanması teknik açıdan oldukça zor olarak kabul ediliyordu. Antikeratin monoklonal antikoları ile yapılan boyamalar ter duktuslarında mevcut olan malign sekretuar hücrelerden köken alan *in situ* adenokarsinomun yukarı doğru yayılımı desteklemektedir.

Bazı olgularda meme dışı Paget hastalığı alttaki apokrin veya ekrin ter bezi karsinomunun yüzeydeki epidermise yayılımı sonucu olsa da çoğu durumda epidermis içinden kaynaklanır. Vulvar Paget hastalığında epidermis ve eklerindeki lezyonların multifokal olduğu gösterilmiştir. Epidermal odakların ve deri eki odaklarının birbirlerinden bağımsız olduğunu söyleyenler de vardır. Epidermal ve duktal odaklar arasında bir devamlılık mevcutsa bile yayılımın aşağı veya yukarı doğru olduğunu saptamanın kesin bir yolu mevcut değildir. Epidermisten gelişen ve daha sonra adnekslere ve dermise yayılan meme dışı paget hastalığında hangi hücrelerin paget hücresine dönüştüğü tartışmalıdır. İki olasılık mevcuttur. İlki Paget hücrelerinin apokrin duktusun poral kısmından geliştiğidir. İkincisi ise intraepidermal Paget hücrelerinin, epidermisteki apokrin yapıyı oluşturmaya çalışan pluripotansiyel germinatif hücrelerden oluşabileceğidir.

İmmünohistokimyasal çalışmalar meme dışı Paget hastalığında apokrin gelişimi desteklemektedir. CEA meme dışı Paget hücrelerinin glandüler kökenini göstermiştir ancak apokrin veya ekrin kökeni gösteremez. Apokrin glandlar için iki immünreaktan, gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP 15) ve apokrin epitelyal antijen meme dışı paget hastalığında reaksiyona girerek Paget hücrelerinin apokrin kökeni konusunda kanıt sağlamıştır.

Meme ve meme dışı paget hastalığındaki çoğu vaka CK7 pozitifdir. Boyanma saptanmayan az sayıda olgunun daha ziyade altta yatan malignite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tersine altta yatan malignitesi olan meme dışı paget hastalığında CK20 sık olarak saptanmıştır. Bu nedenle sitokeratin ekspresyon paterni internal malignite varlığını araştırmak amacı ile de kullanılabilir (4).

KERATOAKANTOM

Keratoakantom hızla büyüyen bir deri tümörü olup vücudun güneş ışığına maruz kalan bölgelerinde daha sık olarak görülür. Folliküler infundibulum kaynaklı olduğu düşünülmektedir (7).

Benign tümör, psödomalignite, regrese olan malignite ve skuamöz hücreli karsinomun varyantı olarak tanımlanmıştır. Persistan ve tekrarlayan tümör, perinöral infiltrasyon, vasküler tutulum ve metastatik yayılım bulunan olgular bildirilmiştir. Perinöral infiltrasyonun varlığına rağmen bu lezyonların metastatik yayılım veya tekrarlama göstermediği söylenmektedir. Tersine, klinik ve tanısal histolojik kriterleri ile keratoakantoma tam olarak uyan olgularda da malign davranış izlenmiştir. Bu nedenle bu lezyonları benign ya da psödomalign neoplaziden ziyade skuamöz hücreli karsinomun varyantı olarak kabul etmek daha uygundur.

Keratoakantomun birkaç subtipi vardır. En sık soliter formu görülür. Genellikle yoğun UVB'ye maruziyet ile ilişkilidir ve bu nedenle genellikle güneş ile hasarlanmış deride özellikle de yüz, ön kol, bilek ve el sırtında izlenir. Lezyonlar birden fazla da olabilir. Keratoakantom erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (2 -3:1). Yaş ile insidans artar, çoğu hasta 6. veya 7. dekattadır. Çocuklarda nadir olarak saptanır.

Soliter keratoakantom düzgün, hemisferik bir papül şeklindedir ve birkaç haftada büyüyerek 1-2 cm çapında, yuvarlak veya oval, sıklıkla deri renginde, ortasında keratin dolu krater içeren umblikal nodüle dönüşür. Pigmentasyon son derece nadirdir. 3 cm'den büyük lezyonlar bazen dev keratoakantom olarak adlandırılır (7). Keratoakantomlar tam boyutlarına genellikle 6-8 haftada ulaşırlar ve genellikle 6 aydan kısa sürede spontan olarak gerilerler (4). İyileşme sonrası hafifçe çökük skar kalır.

Soliter keratoakantomun üç nadir varyantı vardır. Bunlar dev keratoakantom, keratoakantom centrifigum marginatum ve subungal keratoakantomdur. Dev keratoakantom ve keratoakantom centrifigum marginatumda, lezyon büyük boyutlara ulaşır (4). Subungal keratoakantom tırnak matriksinden gelişir ve belirgin diskeratoz gösteren iyi diferansiye skuamöz epitel ile döşeli keratin dolu kistik kavite şeklinde izlenir (7).

Birden fazla olan keratoakantomun iki varyantı vardır: birden fazla olan kendiliğinden iyileşen derinin epitelyoması (Ferguson Smith Sendromu) ve eruptif keratoakantomlar (Grzybowski Sendromu) (4,7). Üçüncü bir tip olan mikst sendrom (Witten ve Zak Sendromu) da bildirilmiştir (7).

Erken proliferatif evrede keratin dolu epidermis invajinasyonları dermise doğru uzanır (4). Bu uzantılar çevre stromadan çoğu alanda belirgin olarak ayrılmamıştır ve nükleer atipi ve mitotik figür içeren hücreler izlenebilir. Diskeratotik hücreler bulunabilir. Dermiste nisbeten artmış inflamatuvar infiltrat bulunur.

Tam gelişmiş bir lezyonda ortada düzensiz şekilli keratin ile dolu krater vardır. Epidermis kraterin kenarlarından dudak gibi uzanır. Krater tabanında krater içine yukarı doğru ve krater tabanından aşağı doğru ilerleyen düzensiz epidermal proliferasyonlar görülür (4). Epitel hafifçe pleomorfik olabilmekle birlikte tipik keratoakantom iyi diferansiye sıklıkla soluk boyanan, eozinofilik, camsı sitoplazmalı olup belirgin keratinizasyon gösterir (7). İntasitoplazmik glikojen çok fazladır. Çok sayıda keratin incileri vardır ve çoğu ortasında komplet keratinizasyon gösterir (4). Arada kalmış elastik lifler özellikle de belirgin solar elastozun karakteristik bulgu olduğu bildirilmektedir (7). Bu özelliklerin varlığı keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinomun ayrımını tam olarak sağlayamaz. Ancak lezyonun ortasındaki diferansiye epitel odağının varlığı ve/veya transepidermal eliminasyon

ile ortadan kaldırılması keratoakantom tanısı ile iyi korele olarak görülmektedir. Nadiren akantoliz vardır. Tümörde mitotik figür olabilir ancak hemen her zaman tipiktir ve tümör lobülleri çevresindeki proliferatif epitelde bulunur. Tam gelişmiş bir keratoakantomun tabanı düzenli ve iyi sınırlıdır, ter bezlerinin alt seviyesine genellikle ilerlemez (4). Lezyon tabanında nisbeten yoğun bir inflamatuvar infiltrat mevcuttur.

Lezyon regresyonunda keratin tıkaç kaybolur ve proliferatif epitel düzleşir, tabanda papillomatoz, kronik inflamasyon ve fibrozis kalır (7). İnfiltrat bazen likenoid özellik gösterir. Nadir olmayarak regrese keratoakantom yabancı cisim dev hücre reaksiyonu ile birliktedir. Regresyon mekanizması kesin değildir. İmmünolojik faktörler önemli gibi görünmekle birlikte apoptozisin de kısmen rolü olduğu iddia edilmektedir.

Sık görülmeyen bulgular atipik ter bezi duktus hiperplazisi ve glandüler proliferasyon, bazal hücreli karsinom ve in situ melanom ile birlikteliktir.

Derin infiltratif büyüme paterni, perinöral invazyon ve vasküler tutulum gösteren keratoakantom olarak tanımlanan vakalar da bildirilmiştir. Bu tür lezyonlar sıklıkla baş özellikle de dudak ve burnu tutar. Görünür metastaz olmamasına rağmen bu tür özellikleri biyolojik açıdan benign olarak tanımlamak zordur. Bu histolojik değişiklikler her zaman agresif klinik gidiş ile ilişkili değildir. Klinik ve histolojik olarak tipik olan lezyonlarda malign özelliklerin varlığı keratoakantomun skuamöz hücreli karsinomun bir varyantı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Keratoakantom skuamöz hücreli karsinom spektrumunun en benign ucunu temsil edebilir.

Sıklıkla klinik öykü ve histopatolojik özellikler keratoakantom tanısı vermede ve hastalıklı gidişatı ön görmede yardımcıdır ancak lezyonun potansiyel biyolojik davranışı konusunda herhangi bir şüphe varsa skuamöz hücreli karsinom açısından komplet cerrahi eksizyon önerilmelidir.

Keratoakantom patogenezi

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda deriye kömür katranı uygulanması ile keratoakantomun oluşturulabileceği gözlenmiştir. Günümüzde nadir olmakla birlikte uzun süre zift ve katran ile temas eden kişiler de tanımlanmıştır. Yakın dönemde psöriazis nedeniyle katran ile tedavi edilen hastalarda keratoakantom geliştiği bildirilmiştir.

Keratoakantomların klonal oldukları ve çok sayıda kromozomal anomalilerinin olduğu saptanmıştır. Bu kromozom anomalileri arasında trizomi 7, 1p,8q, 9q kazanımları, 3p, 9p, 19p, 19q delesyonları ve kromozom 2 ve 8 translokasyonları bulunur. Bazı lezyonlarda mikrosatellit instabilitesi gözlenmiştir. Ancak çoğu tümörün patogenezinde UVB ilişkisi var gibi görünmektedir. Olguların çoğu güneşe maruz kalmış deride ortaya çıkar ve genellikle

aktinik hasar bulguları mevcuttur. Kseroderma pigmentozumlu hastalarda ve immünsuprese kişilerde artmış insidans izlenir. UVB ilişkili lezyonlar olan aktinik keratoz, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar sıklıkla eşlik eder.

Lezyonların küçük bir bölümünde *in situ* ve Southern blot hibridizasyon teknikleri ile HPV DNA tespit edilmiştir. Tespit edilen subtipler HPV 9,16, 19, 25 ve 37'dir.

Nadiren keratoakantom travma sonucu gelişen skar alanında gelişebilir veya liken planus, atopik ekzema ya da psöriazis gibi inflamatuvar dermatozlar ile ilişkili olabilir. Dowling-Degos hastalığı, hidradenitis suppurativa, suramin ve PUVA tedavisi ile birlikte veya radyoterapiye bağlı gelişen olgular da bildirilmiştir (7)

BOWEN HASTALIĞI

Bowen hastalığı genellikle açık renk derili insanlarda, özellikle de orta ve ileri yaşlarda görülür (7). Sıklıkla baş, gövde, ekstremiteler ve genital bölge yerleşimlidir. Avuç içi, ayak tabanı, gözkapağı, tırnak, meme başı ve umblikus yerleşimi sık görülmez. Genellikle soliter bir lezyondur (4). Güneş ışığı alan ve almayan bölgelerde görülebilir. Kısmi yada tam spontan regresyon son derece nadir olarak bildirilmiştir (7).

Bowen hastalığı yavaşça büyüyen keskin fakat düzensiz sınırlı, infiltrasyon göstermeyen veya çok az gösteren eritematöz yama tarzında bir lezyon olarak izlenir (4,17). Yamalarda genellikle pullanma ve sızıntı vardır (4). Bu lezyonlar glans peniste de gözlenir, glans peniste görüldüğünde Queyrat eritroplazi olarak adlandırılır. Gençlerde lezyonlar genital bölgede yerleşme eğilimi gösterir (7).

Bowen hastalığı intraepidermal skuamöz hücreli karsinom olup *in situ* skuamöz hücreli karsinom olarak da isimlendirilir (4,17). Epidermiste düzensiz akantoz, retelerde uzama ve kalınlaşma vardır. Epidermiste hücreler düzensiz dizilimlidir ve 'rüzgarda savrulmuş' izlenimi verirler (4). Çoğu hücre oldukça atipiktir, iri, hiperkromatik nükleusları vardır. Multinukleer epidermal hücreler sıklıkla mevcuttur. Kornifiye tabaka sıklıkla kalınlaşmıştır ve atipik, hiperkromatik nükleuslu çok sayıda parakeratotik hücre içerir.

Sık görülen ve karakteristik sayılabilecek bir özelliği atipik bireysel keratinizasyon gösteren hücrelerin varlığıdır. Bu diskeratotik hücreler iri ve yuvarlaktır, homojen koyu eozinofilik sitoplazmalı ve hiperkromatik nükleusludur (4). Bowen hastalığında atipik hücreler karakteristik olarak kutanöz adnekslerin intraepidermal bölümlerini de içerecek şekilde tutar (7).

Bowen hastalığında keratinositler bazen glikojen birikimine bağlı olarak vakuolize görülür ve bu durumda PAS ile kuvvetli olarak boyanırlar. Koilositozis sıklıkla genital bölgelerde

saptanan bir bulgudur. Akantolitik varyantlar ve epidermolitik hiperkeratoz da sık olmayarak görülebilir.

Bowen hastalığının psöriasiform, atrofik, verrüköz hiperkeratotik ve irregüler olarak adlandırılan subtipleri mevcuttur.

-*psöriasiform* lezyonda parakeratoz, düzenli belirgin akantoz, geniş ve bazen birleşmiş reteler izlenir,

-*atrofik* tip atrofik aktinik keratoza benzemekle birlikte atipi ve maturasyon kaybı tam kattır ve intraepidermal adneksiyal yapıları da tutar,

-*verrüköz* hiperkeratotik varyantta Bowenoid plaklar oldukça düzensizdir, sıklıkla hiperkeratoz, sivri tepeli papillomatoz ve invajinasyonlar vardır,

-*irregüler* tip oldukça pleomorfiktir, değişken akantoz, sıklıkla da hiperkeratoz veya parakeratoz yokluğu gösterir.

Bowen hastalığındaki pek çok plak bu histolojik varyantların karışımını içerir. Bazen de intraepitelyal yuvalanma eğilimi görülür. Bu tarz lezyonlar Borst-Jodassohn intraepidermal epitelyoma olarak da isimlendirilir (7).

Bazal tabaka hücrelerinde de belirgin atipi olmasına rağmen epidermis ve dermis sınırı keskindir ve bazal membran intaktır (4). Üst dermiste sıklıkla orta yoğunlukta kronik inflamatuvar infiltrat vardır.

Bowen hastalığının küçük bir oranında invaziv skuamöz hücreli karsinom gelişir. Bu oran % 2-5 arasında değişmekte olup en fazla % 11 oranında bildirilmiştir. Olguların büyük çoğunluğunda Bowen hastalığı karsinoma in situ olarak kalır. Eğer invazyon gelişirse, hastalık başlangıcından yıllar sonra olur. İnvaziv tümörde intraepidermal tümörün sitolojik özellikleri vardır ve invazyon önce sınırlı küçük bir alanda olabilir. Bowen hastalığı intraepidermal evrede kaldığı sürece metastaz yapmaz.

Bowen hastalığı patogenezi

Bowen hastalığı etyolojisi muhtemelen multifaktoriyeldir ve UV ışık ve arsenik gibi kimyasalları içerir (7,18). Arsenik geçmişte bazı ilaçlarda kullanılmakta iken günümüzde böcek ilaçları, fungusitler ve zararlı ot öldürücülerde bulunmaktadır ve doğal su kaynaklarını kontamine edebilir (7). Hastaların önemli bir kısmında özellikle de periungal ve anogenital bölge lezyonlarında HPV enfeksiyonu saptanmıştır (7,18). İnsanlarda en yaygın papillomavirus HPV 16 olmakla birlikte tip 2, 18, 31, 33, 54, 56, 58, 61, 62 ve 73 de diğer tespit edilen papillomavirüslerdir (7). Bowen hastalığı lezyonlarında yüksek oranda anoploidi ve DNA instabilitesi izlenmiştir.

MALİGN MELANOM

Tüm malignitelerin % 3'ünü oluşturan malign melanom artan insidansı ile morbidite ve mortalitede artışa sebep olmaktadır.

Malign melanom asıl olarak erişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da bazen izlenir. Pediatrik melanom tüm çocukluk çağı malignitelerinin % 1-3'ünü oluşturur. 5 yıl ve daha uzun süreli izlemlerde metastaz oranı % 39, mortalite oranı % 29 olarak saptanmıştır. Transplasental yayılım nadir olarak bildirilmiştir.

Melanom önceden var olan benign (konjenital veya akkiz) melanositik nevus ve displastik nevustan, *de novo* olarak, nadiren de sellüler mavi nevus veya diğer dermal dendrositozislerden gelişebilir. Lentigo malign melanom önceden var olan benign ya da displastik nevus ile ilişkili değildir.

Etyoloji multifaktoriyeldir, genetik ve ırksal faktörler yanında tümörlerin büyük kısmında en önemli faktör (akral lentiginöz ve mukozal varyantlar hariç) UV ışığa fazla miktarda maruz kalmadır. Melanin pigmenti güneş ışığından koruyucu etkidir ve kutanöz melanom koyu deri rengine sahip ırklarda (albinolar ve pigmentin normalde olmadığı yerler hariç) nadir olarak görülür.

Hastaların % 8-14'ünde ailesel melanom vardır. Ailesel melanom hastaları sporadik melanom gelişen hastalardan genellikle daha gençtir ve tümörler sıklıkla birden fazladır. Bu hastalarda displastik nevuslar da mevcuttur.

Melanomların çoğu *de novo* gelişir ve en azından radyal (in situ) büyüme fazında klinik olarak yassı lezyon olarak saptanır. Yeni oluşan, erken melanom olma ihtimali olan lezyonlar 6 mm ve üstünde çapı olan, düzensiz sınırlı, düzensiz ve değişken pigmentasyonlu ve asimetrik lezyonlardır. Ülserasyon gelişmesi sıklıkla hızlı ilerleyen tümör ile ilişkilidir ve potansiyel olarak kötü prognoz belirteçidir. Nodül oluşumu tümörün vertikal büyüme fazına geçtiğini gösterir.

Melanomlar dört ana gruba ayrılır; lentigo malign melanom, yüzeyel yayılan melanom, akral lentiginöz melanom ve nodüler melanom.

Melanomların çoğunun invaziv tümör gelişmeden önce radyal büyüme fazı vardır. Radyal büyüme fazı lentigo malignada en fazladır, yüzeyel yayılan melanom ve akral lentiginöz melanomda daha azdır ve nodüler melanomda bulunmaz (19).

Lentigo Maligna ve Lentigo Malign Melanom

Lentigo maligna, melanomun nisbeten az görülen bir varyantı olup tipik olarak ileri yaştaki kişilerde güneşten zarar görmüş deride gelişir (19,20). Tüm melanomların yaklaşık % 10'unu oluşturur (20). Yaşla birlikte görülme sıklığı artar (19). Malar bölge, burun, şakak ve alında

daha sık olarak, akral bölgelerde ise çok daha az olarak tutulum olabilir. En sık 6-7. dekatlarda değişken pigmentasyonlu, yavaşça büyüyen, düzensiz, yassı nodül şeklindedir. Kahverengi veya siyahtır ve genellikle regresyon alanlarına karşılık gelen hipopigmente alanlar mevcuttur (19,20). Bazen melanin pigmenti görülmez (20). Bu durumda klinik görünüm solar keratoz veya Bowen hastalığı yada lupus gibi inflamatuvar bir hastalığı andırabilir. İn situ lezyon genellikle invaziv lezyon gelişmeden önce 10-15 yıldan beri vardır (19). Lentigo malignanın invaziv lentigo malign melanoma ilerleme riski yaklaşık % 5'tir (20).

Lentigo maligna 'lentigo malign melanom *in situ*' yerine kullanılabilmeyle birlikte bazı yazarlar lentigo malignayı, *in situ* melanomdan ayırmaktadır. Bu lezyonlar malign melanomun diğer *in situ* lezyonları gibi komplet eksizyon sonrası metastaz yapmazlar ancak yetersiz çıkarımdan sonra kalabilir veya tekrarlayabilir (20).

Özellikle dermal epidermal birleşim alanında yerleşmiş atipik melanosit proliferasyonu ile karakterizedir (19). Tümör hücrelerinde sıklıkla sitoplazmik fiksasyon refraksiyon artefaktı ve pleomorfik, düzensiz, hiperkromatik, sıklıkla angüler nükleusu vardır. Genellikle hücreler yüzeye dik olarak dizilmiştir. Kıl follikülleri ve ter bez duktuslarının tutulumu karakteristik bulgudur. Daha ileri dönem lezyonlarda yuvalar görülür, multinukleer tümör dev hücreleri sıklıkla mevcuttur. Pigmentasyon değişken olmakla birlikte genellikle fazladır, bazen stratum korneum da dahil olmak üzere epidermisin tüm katlarını tutar. Bazen intraepidermal (pagetoid) yayılım olabilir.

Epidermiste sıklıkla atrofi ve dermiste solar elastoz bulguları mevcuttur. Papiller dermiste melanofajlar ve dağınık kronik inflamatuvar hücreler vardır.

Lentigo malign melanom patogenezi

Lentigo malignanın iğsi şekilli junctional melanositlerden oluştuğu ve melanosit kökenli melanomu temsil ettiği teorisi üzerinde durulmaktadır. Elektron mikroskopisi bu düşünceye bir miktar destek sağlamaktadır. Lentigo malignada izlenen melanositler geniş, birçok dentritik uzantısı olan sentez açısından aktif hücrelerdir. Melanozomlar normal melanositlerdeki melanozomlardan biraz daha uzamış görünüme sahiptir. Yüzeyel yayılan melanomlarda ise melanozomlarda belirgin anormallik izlenir. Lentigo maligna ve yüzeyel yayılan melanomu karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada yüzeyel yayılan melanomun PCNA ile saptanan daha yüksek proliferasyon aktivitesi, yüksek bFGF seviyesi ve daha fazla kan damarına sahip olduğu tespit edilmiştir (20). Bu sonuçlar yüzeyel yayılan melanom ve lentigo malignanın biyolojik davranışları ile uyumludur (19).

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

Bazal hücreli karsinom hemen her zaman kıl içeren deri üzerinde özellikle de yüzde gelişir. Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu hariç nadiren avuç içi ve ayak tabanlarında görülür. Bazal hücreli karsinom genellikle tek lezyon şeklindedir ancak birden fazla lezyon gelişimi de nadir değildir. Bazal hücreli karsinom sıklıkla erişkinlerde görülür, çocuklarda da gelişebilir.

Bazal hücreli karsinomlar öncül bir lezyon olmadan da gelişebilecekleri gibi gelişimine zemin hazırlayan bazı faktörler de mevcuttur. Açık deri renkli kişilerde uzun süreli kuvvetli güneş ışığına maruz kalma en sık görülen faktördür. Diğer faktörler fazla miktarda ya da çok sayıda röntgen ışını alımı, daha az olarak da yanık skarları ve diğer skarlardır.

Kural olarak bazal hücreli karsinomlar metastaz yapmaz ancak bu durumun da istisnaları vardır. Metastaz oranlarını % 0,01 ile %0,1 arasında bildiren merkezler mevcuttur.

Bazal hücreli karsinomların beş klinik tipi mevcuttur: a) nodüloülseratif bazal hücreli karsinom, rodent ülserini de kapsayan tip, en sık görülür b) pigmente bazal hücreli karsinom, c) morfea benzeri veya fibrotik bazal hücreli karsinom, d) yüzeysel bazal hücreli karsinom ve e) fibroepitelyoma. Ek olarak bazal hücreli karsinom ile ilişkili, bazal hücreli karsinomun erken yaşlarda geliştiği üç nadir sendrom vardır. Bunlar a) Lineer unilateral bazal hücreli nevus b) Nevoid bazal hücreli sendrom ve c) Bazex sendromu'dur.

Bazal hücreli karsinomların histopatolojisinde ortak özellikler vardır, bunlar baskın olarak bazal hücrelerden oluşma, periferik palizadlaşma, özelleşmiş stroma ve epitel ile stroma arasında kleft (ayrışma) artefaktı varlığıdır. Ek olarak değişen oranlarda sitolojik atipi ve mitotik aktivite mevcuttur. Sık görülen *solid* tip bazal hücreli karsinomda bazaloid hücrelerden oluşan nodüler yapılar özelleşmiş tümör stroması içinde dermiste yer alır. Kistik boşluklar içerebilir. Bazıları tarafından "bazaloma" hücreleri olarak da adlandırılan bazal hücreli karsinomların karakteristik hücreleri büyük oval veya elonge nükleuslu ve nisbeten küçük sitoplazmalıdır. Nükleusları epidermisteki bazal hücrelere benzer ancak bazaloma hücreleri bazal hücrelerden daha fazla nükleus- sitoplazma oranına sahip olması ve intersellüler köprülerinin olmaması ile farklılık gösterir. Bazal hücreli karsinomlardaki nükleuslar nisbeten uniform görünümündedir. Genellikle boyut ve boyanma yoğunluğu belirgin farklılık göstermez, anormal mitozlar yoktur. Çoğu bazal hücreli karsinom iyi sınırlı olsa da bazıları infiltratif büyüme gösterir.

Bağ doku stroması tümör ile birlikte proliferer olur ve tümör kitlelerinin çevresinde paralel demetler halinde dizilirler. Tümör kitlelerine komşu stromada çok sayıda genç fibroblast vardır ve bazen müsinöz görünümde olabilirler. Sıklıkla tümör adaları çevresindeki stromada

peritümöral boşluklar oluşturan retraksiyon artefaktı vardır. Stroma ve tümör adaları içinde amiloid birikimi görülebilir. Ülser olmayan bazal hücreli karsinomlarda genellikle hafif inflamatuvar infiltrat vardır ancak inflamasyon mevcut da olmayabilir. Eğer ülserasyon meydana gelirse artmış inflamatuvar reaksiyon gözlenir.

Histolojik açıdan bazal hücreli karsinomlar iki gruba ayrılır, indifferansiye ve diferansiye. Diferansiye grup deri ekleri olan kıl, sebace bez, ektrin bez veya apokrin bezlere doğru bir miktar diferansiasyon gösterir. İki grup arasında keskin bir ayrım yapılamaz çünkü indifferansiye bazal hücreli karsinomlarda bazı alanlarda diferansiasyon olabilir ve tersine diferansiye bazal hücreli karsinomlarda diferansiasyon olmayan alanlar mevcut olabilir.

Diferansiasyon göstermeyen bazal hücreli karsinomlar *solid* bazal hücreli karsinom olarak adlandırılır. Bunlar da iyi sınırlı (nodüler) ve infiltratif olarak ayrılır. Kıl yapılarına doğru diferansiye olanlar *keratotik*, sebace bezlere doğru diferansiye olanlar *sebace diferansiasyon gösteren bazal hücreli karsinom*, tübüler bezlere doğru diferansiasyon gösterenler de *adenoid bazal hücreli karsinom* olarak isimlendirilir. *Taşlı yüzük hücreli* varyantı da tanımlanmıştır. Çoğu diferansiye bazal hücreli karsinomlarda diferansiasyon birden fazla yöndedir.

İyi sınırlı tip solid bazal hücreli karsinomlarda farklı boyut ve şekildeki tümör hücreleri dermis içine gömülmüştür. Bazal hücreli karsinomların % 90'ından fazlasında tümör ile yüzey epidermis arasında bağlantı izlenir. Bazen de tümör kitleleri dış kök kılıfı ile bağlantılıdır. Tümör kitlelerinin periferindeki hücre tabakası sıklıkla palizad dizilim gösterirken iç bölümdeki hücrelerin nükleusları düzensiz yerleşmiştir. Bazen kistik yapılanma da görülebilir.

Agresif bazal hücreli karsinomlar olarak da bilinen *infiltratif* tip solid bazal hücreli karsinomlar, bazaloid hücrelerin asıl olarak birkaç hücre tabakasından oluşan kordonlar şeklinde dizildiği, periferik palizadlanmanın çok az veya hiç olmadığı tümörlerdir. Tümörün stromadan ayrımı genellikle belirgin değildir. Hücreler ve nükleusları boyut ve şekil bakımından belirgin farklılıklar gösterir. Stromal kollajen artışı çok azdır ya da görülmez ve genç fibroblastlarda belirgin artış izlenmez. Skuamöz diferansiasyon odağı olabilir. İnflamatuvar hücrelerin miktarı ülser ile ilişkilidir. Sıklıkla perinöral infiltrasyon vardır.

Keratotik bazal hücreli karsinomda indifferansiye hücrelere ek olarak parakeratotik hücreler ve keratin kistleri izlenir. Parakeratotik hücreler kordonlar, konsantrik girdaplar yapabilir veya keratin kistlerinin çevresinde bulunur. Keratotik bazal hücreli karsinomları zaman zaman trikoepitelyomadan ayırmak zor olabilir.

Sebase diferansiasyon gösteren bazal hücreli karsinomda sebase hücre kümeleri ile bazaloma hücreleri ile sebase hücreler arası transizyonel hücreler dağınık halde görülür. Sebasema (sebasöz epitelyoma) ile kesin ayrımı bazen imkansızdır.

Adenoid bazal hücreli karsinom tubuler, gland benzeri yapılar içerir. Hücreler kıvrıntılı kordonlar ve bağ doku etrafında ışınsal dizilim gösterirler. Nadiren lümen sekretuar görünümlü hücreler ile çevrelenmiş olabilir. Lümen kolloid maddesi veya amorf granüler materyal ile dolu olabilir.

Bazal hücreli karsinomların sık görülmeyen dört tipi de tanımlanmıştır: adamantinoid tip, granüler tip, berrak hücreli tip ve matriks diferansiasyonu gösteren tip. *Adamantinoid bazal hücreli karsinomlar* dental ameloblastom veya adamantinomaya belirgin histolojik benzerlik gösterir. *Granüler bazal hücreli karsinomda* bazı tümör hücrelerini tipik bazaloma hücre görünümü varken diğer hücrelerde granüler hücre görünümü mevcuttur. *Berrak hücreli bazal hücreli karsinomda* berrak hücreli patern tümör adalarının bir kısmı veya tamamını kaplayabilir. Vakuoller sıklıkla nükleusu perifere iterek hücrelere taşlı yüzük hücresi görünümü verirler. *Matriks diferansiasyonu gösteren bazal hücreli karsinomda* hayalet hücre adaları bazal hücreli karsinom içinde bulunur.

Nodüloülseratif bazal hücreli karsinom, bazal hücreli karsinomun klinikte en sık görülen tipidir ve histolojik incelemede solid, keratotik veya adenoid olarak görülebilir.

Bazal hücreli karsinomların yaklaşık % 75'inde dopa ile boyanma sonucu melanositler bulunması ve % 25'inde melanin saptanmasına rağmen nadiren büyük miktarlarda melanin içerirler. Melanin tümörü kolonize eden benign melanositler tarafından üretilir. Bu tümörler pigmente bazal hücreli karsinomlar olarak adlandırılır.

Morfea benzeri veya fibrotik olarak da adlandırılan tipte bağ doku katılımı diğer bazal hücreli karsinomlardan çok daha fazladır. Uzun kordonlar şeklinde yoğun fibröz stroma içine gömülmüş çok sayıda tümör hücre grupları mevcuttur. Bu kordonların çoğu dar, sıklıkla bir hücre kalınlığındadır. Ancak genellikle en azından birkaç adet tümör hücre grupları ve bazıları dallanan tümör hücre kordonları görülür. Tümör hücre kordonları sıklıkla dermis içinde derine uzanır.

Yüzeyel bazal hücreli karsinom epidermis altına tutunan tomurcuklanma ve düzensiz proliferasyon gösteren tümör dokusundan oluşur. Tümörün periferik hücre tabakası sıklıkla palizadlaşma gösterir. Çoğu olguda dermis içine doğru az miktarda penetrasyon mevcuttur. Yüzeydeki epidermis sıklıkla atrofi görülür. Tümör adalarının çevresinde fibroblastik proliferasyon vardır. Üst dermiste hafif ya da orta miktarda nonspesifik kronik inflamatuvar infiltrat bulunur.

Fibroepitelyoma fibröz stroma içinde uzun, ince, dallanan, anastomozlaşan kordonlar şeklinde bazal hücreli karsinomdur. Kordonların çoğu yüzey epidermis ile bağlantı gösterir. Tümör genellikle oldukça yüzeyseldir ve alt tarafı iyi sınırlanmıştır. Fibroepitelyoma invaziv ve ülsere bazal hücreli karsinoma dönüşebilir.

Mikst karsinom skuamöz hücreli karsinomun bazal hücreli karsinom ile devamlılık gösterdiği kollüzyon tümör olarak da adlandırılan bir tümördür. Çoğu olguda skuamöz hücreli karsinom bazal hücreli karsinoma sekonder olarak gelişmiş gibi görünmektedir (4).

Metatipik (bazoskuamöz) bazal hücreli karsinom neoplastik skuamöz diferansiasyon odağı içeren bazal hücreli karsinom olup infiltratif büyüme paterni nedeniyle daha kötü prognoza sahiptir (7).

Pleomorfik (dev hücreli) bazal hücreli karsinom, bazal hücreli karsinomun nadir görülen varyantlarından biridir. Mitotik aktivite, apoptozis, sellüler pleomorfizm ve dev hücre oluşumları bazal hücreli karsinomda sık olarak izlenir ancak prognostik önemleri yoktur. Bu varyantta çok sayıda oldukça iri, mononükleer ve multinükleer dev hücreler bulunur. İntranükleer sitoplazmik invajinasyonlar olabilir ve intrasitoplazmik bazofilik ve eozinofilik inklüzyonlar da bazen görülebilir. Ek olarak stromal dev hücreler de mevcut olabilir.

Bazal hücreli karsinom patogenezi

Bazal hücreli karsinomu ilk kez tanımlayan Krompecher 1903 yılında bu tümörün epiderminin bazal hücrelerinin karsinomu olduğunu ve gland oluşturma eğilimi gösteren bu tümörün kutanöz glandlar oluşturma potansiyeli olan bazal hücreleri taklit ettiğini belirtmiştir. Geschinckter ve Koehler sadece glandüler hücrelere dönüşme potansiyeli olan bazal hücrelerden bazal hücreli karsinom gelişeceğini bildirmiştir. Mallory bazal hücreli karsinomların kıl matriks hücrelerinin karsinomu olduğunu savunmuştur. 1947 yılında Foot, bazal hücreli karsinomların sıradan epidermal bazal hücreler yerine dermal adnekslerin distorsiyone öncüllerinden geliştiğini öne sürmüştür. Bu tümörlerin kıl, sebace bez, ter bezi gibi gibi adnekslerden biri ya da birkaçının öncül embriyonel gelişimi taklit ettiğini iddia etmiştir.

Bazal hücreli karsinomların gerçek anlamda karsinom olup olmadığını ilk sorgulayan Adamson, 1914 yılında bazal hücreli karsinomların nevoid tümörler olup ‘yaşamın ileri döneminde, etkin olmayan evrelerinden uyandırılarak harekete geçirilen latent embriyonik odaklar’ olduğunu savunmuştur. Latent embriyonik odağın genellikle embriyonik pilosebase folliküller fakat bazen de embriyonik ter bezleri olduğunu belirtmiştir. Diğer bazı yazarlar da benzer sonuca ulaşmış olup bunlar arasında Wallace ve Halpert 1950 yılında bazal hücreli

karsinomları kıl follikülleri oluşturmaya yönelmiş hücrelerden gelişen benign tümörler olarak tanımlanmışlardır. Bu tümörler için *trichcea* terimini önermişlerdir.

Lever 1948 yılında bazal hücreli karsinomların karsinom olmadığını ve bazal hücrelerden kaynaklanmadığını, bunun yerine nevoid tümörler veya hamartomlar olduğunu ve primer epitelyal germ hücrelerinden geliştiği görüşünü öne sürmüştür. Bir başka ifade ile bazal hücreli karsinomların anaplastik hücrelerden değil, tam olarak diferansiye olmamış, immatür hücrelerden köken aldığını belirtmiştir. Ancak gamma- glutamil transpeptidaz ile yapılan çalışmalar sonucunda bazal hücreli karsinomların deri eki tümörleri içinde en az diferansiye olan tümör olduğu saptanmıştır.

Önceleri bazal hücreli karsinomu oluşturan hücrelerin (primer epitelyal germ hücrelerinin) neoplazi gelişene kadar etkin olmayan şekilde duran embriyonik hücreler olduğu düşünülmüştür. Bu görüş genellikle doğum sırasında mevcut olan lineer unilateral bazal hücreli nevus için uygun gibi görünmekle birlikte Pinkus tarafından da önerildiği gibi ileri dönemlerde gelişen bazal hücreli karsinomların etkin olmayan embriyonik primer epitelyal hücreler yerine kıl, sebase bez ve apokrin bezlere dönüşme yeteneği olan pluripotansiyel hücrelerden meydana geldiği üzerinde durulmaktadır. Bazal hücreli karsinomların güneş gören alanlardan ve radyodermatit alanlarından gelişebilmeleri bu görüşü desteklemektedir. Lokal invazyon ve doku destrüksiyonu eğilimleri, özellikle tam olarak çıkarılmamışsa lokal tekrarlama kapasiteleri bu lezyonların karsinom olduğu savını desteklemektedir (4).

Hedge-hog-patched sürecindeki bozulmanın bazal hücreli karsinom gelişiminde anahtar rol oynadığı görüşü geniş alanda kabul görmektedir (4,7). *Patched* gen alterasyonları yanı sıra p53 tümör supresör gen mutasyonları da sıklıkla mevcuttur (4). Bazal hücreli karsinomlarda p53 gen mutasyonları %53 oranında saptanmıştır (7). UVB radyasyonun p53 mutasyon sıcak noktalarında DNA hasarlanması oluşturduğu gösterilmiştir, bu olay UV imzası olarak da adlandırılır. Bu UV imzası bazal hücreli karsinomlardaki p53 mutasyonlarının yaklaşık %65'inde subtipten bağımsız olarak saptanmıştır.

Son dönemlerde BAX (bcl-2 ilişkili X-protein) gen mutasyonları da bazal hücreli karsinomlarda gösterilmiştir. Bu protein bcl-2'ye bağlanır ve onu inaktive ederek apoptozisda artışa yol açar. BAX protein ekspresyonu p53 bağımlıdır.

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Derinin skuamöz hücreli karsinomu kutanöz maligniteler içinde görülme sıklığı açısından ikinci sırada yer alır. Çoğu yüksek miktarda UVB ışığına maruz kalma sonucu gelişir ve bu nedenle en sık güneş gören vücut bölgelerinde özellikle de yüz, boyun, kol ve ellerde görülür.

Eşzamanlı aktinik keratozlar sıklıkla mevcuttur ve skuamöz hücreli karsinomların büyük kısmı aktinik keratozdan gelişir.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom erkeklerde kadınlardan daha sık olup ileri yaş grubu ve açık deri rengi ve saç rengi olanlarda daha fazla olarak görülür. Çocuklar ve genç erişkinlerde nadirdir ve bu yaş grubunda kseroderma pigmentozum, epidermolizis bülloza veya çocukluk çağının pansklerotik morfeası ile ilişkilidir. Nadir yerleşim yerleri subungal bölge ve göz kapaklarıdır.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinomun diğer önemli yerleşim bölgeleri perianal bölge, dış genital bölge ve tırnak yatağı çevresidir. Bu yerlerin hepsinde HPV ilişkili olarak izlenirler. Periungal lezyonlar özellikle önemlidir çünkü klinik olarak sıkça kronik verruka vulgaris veya paronişi ile karıştırılır. Tekrarlama oranı bu bölgede yüksek olmasına rağmen metastaz nadirdir.

Çoğu kutanöz skuamöz hücreli karsinom endüre yavaş büyüyen, sıklıkla ağrısız tümör şeklindedir ve nodüler, ülser, plak benzeri veya verrüköz olabilir.

Lezyonu oluşturan etyolojik faktörün de bir miktar prognoz üzerine etkisi vardır. Yanık, radyasyon, skar veya komplike kronik ülserasyon zemininde gelişen skuamöz hücreli karsinomlar yüksek riskli tümörlerdir ve sıklıkla metastaz yaparlar. Bölgesel lenf nodlarına ek olarak karaciğer, akciğerler, kemikler ve beyin sıklıkla tutulur. Penis, skrotum ve anüsün skuamöz hücreli karsinomları da yüksek metastaz riski ile ilişkilidir.

Skuamöz hücreli karsinom etyolojisi multifaktoriyel olup kronik aktinik hasar özellikle de açık deri renkli kişilerde en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Diğer risk faktörleri radyasyon, immunsupresif ajanlar, human papillomavirus (HPV), kimyasal karsinojenler, kronik inflamasyon (yanığı da içeren) ve kronik enfeksiyondur (7).

Skuamöz hücreli karsinomlarda diferansiasyon

Skuamöz hücreli karsinom keratinositlerin malign tümörüdür. Bowen hastalığı ve aktinik keratoz gibi premalign lezyonlardan ayırt edilmelidir. Tümör sıklıkla displazik epitelden gelişir ve infiltrate tabakalar ve adalar oluşturan değişken diferansiasyon gösteren skuamöz epitel hücrelerinden oluşur. Bu tümörler iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve az diferansiye olarak sınıflandırılırlar. Alternatif olarak Broder sistemi de sınıflandırma amacı ile kullanılmaktadır (7). Bu sistemde diferansiasyon şu şekildedir:

Grad 1: Lezyonun % 75 veya daha fazlası iyi diferansiye

Grad 2: % 50 veya daha fazlası iyi diferansiye

Grad 3: %25- %50'si iyi diferansiye

Grad 4: % 25'ten azı iyi diferansiye

Bu sistem oldukça karmaşık ve subjektiftir. Tümörün en kötü diferansiasyon alanına göre sınıflandırılması gerektiği de unutulmamalıdır.

- *İyi diferansiye* tümörler kolayca tanınan ve genellikle çok miktarda keratinizasyon içeren skuamöz epitel ile karakterizedir. Bu hücrelerin skuamöz özellikte olduğu kolayca anlaşılır ve kolaylıkla görülen intersellüler köprüleri vardır. Tümörlerde çok az pleomorfizm ve bazalde yerleşen az miktarda mitotik aktivite izlenir.
- *Orta derecede diferansiye* tümörler nisbeten daha az yapısal organizasyon gösterir ve skuamöz epitel kökeni daha az olarak belirgindir. Nukleer ve sitoplazmik pleomorfizm daha fazladır, anormal formları da içeren mitotik figürler daha sık olarak izlenir. Genellikle daha az keratin yapısı görülür, bu sıklıkla keratin incileri, keratin kistleri ve dağınık bireysel keratinize hücreler şeklindedir.
- *Az diferansiye* varyantlarda intersellüler köprüler veya küçük odak halinde keratinizasyon görülmediği sürece lezyonun gerçek türünü saptamak zor olabilir.

Nadiren tümör tamamen anaplastiktir ve yüzeydeki displastik epidermisten gelişim tanı için tek ipucu olabilir. Bu durumda tümörden çok sayıda kesit alınması gerekir. Keratin ekspresyonunun immunhistokimyasal olarak gösterilmesi sıklıkla tanıda yardımcıdır. Yüksek molekül ağırlıklı keratin veya pansitokeratin kullanımı düşük molekül ağırlıklı keratin kullanımından daha faydalıdır. Ayırıcı tanı açısından vimentin kullanımı genellikle yararlı değildir çünkü çoğu az diferansiye skuamöz hücreli karsinom özellikle de içi hücreli ve akantolitik varyant bu intermedier flamanı eksprese eder. Rabdoid morfoloji nadir bir bulgudur ancak varlığı daha agresif davranış ile ilişkilidir. Tümör hücrelerinde eritrofagositoz da saptanabilir.

Tümörün, lezyonun küçük bir alanını da oluştursa, en az diferansiye elemana göre sınıflandırılması önemlidir.

Tümörlerde sıklıkla T hücrelerinin baskın olduğu yoğun kronik inflamatuvar hücre infiltratı bulunur. İnfiltrat bazen lenfoepitelyal lezyonu andırabilir. Eozinofiller çok sayıda olabilir. Derin invazyon gösteren tümörlerde infiltrat çok daha az miktardadır. Komşu dermiste sıklıkla solar elastoz saptanır.

Histolojik subtip ve diferansiasyon derecesi yanı sıra tümörün en büyük çapı, invazyon derinliği, invazyon seviyesi ve tümör kalınlığı bildirilmelidir.

Genel olarak az diferansiye tümörler iyi diferansiye varyantlarına göre daha fazla tekrarlar ve metastaz yaparlar. Nörotropizm de yüksek tekrarlama ve metastaz oranları ile ilişkilidir. Perinöral yayılım özellikle baş-boyunda gelişen tümörlerde sıktır. Lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ve yokluğu belirtilmelidir (7).

Skumöz Hücreli Karsinom Varyantları

Berrak Hücreli Skumöz Karsinom

En sık baş-boyunda görülen nadir bir tümördür. Sıklıkla ileri yaşta ve erkeklerde saptanır ve genellikle fazla miktarda güneş ışığına maruz kalma ile ilişkilidir.

Tipik skumöz tümörlerde berrak hücreler odak halinde görülebileceği gibi bu hücreler lezyonun çoğunu da oluşturabilir. Berrak hücreler sıklıkla glikojen birikimine bağlı olarak gelişir ancak hidropik dejenerasyon sonucu da meydana gelebilirler. Taşlı yüzük hücreli görünüm çok nadiren izlenir ve bu durum taşlı yüzük hücreli skumöz hücreli karsinom olarak adlandırılır (7).

İğsi Hücreli Skumöz Karsinom

İğsi hücreli skumöz karsinom sık görülmeyen bir subtip olup iki farklı biyolojik varyantı mevcuttur. Bu tümörler genellikle aktinik hasarlı deride gelişir, çoğunlukla saçlı deri ve yüz yerleşimlidirler. İyi prognozla ilişkili olup sık olmayarak tekrarlar ve nadiren metastaz yapar. Klinikte genellikle 1-2 cm çapında sıklıkla ülser nodül şeklindedir.

Daha az olarak iğsi hücreli karsinom ionize radyasyona maruz kalma veya travma sonrası (yanıkları da içeren) gelişir, yüksek grad'lıdır, sık tekrarlama ve metastaz meydana gelir.

Skumöz tümör içinde iğsi hücreli alanlar vardır. Daha sık olarak epidermal köken veya skumöz diferansiasyon alanları içermeyen tamamen pleomorfik iğsi hücrelerden oluşur. Zaman zaman girdapsı büyüme paterni olur ve dermatofibrosarkom protuberans ile karışabilir. Bazen epitelyal hücrelerden iğsi hücreli morfolojiye geçiş görülebilir ve diskeratoz veya intersellüler köprülerin görülmesi tanıda yardımcıdır .

İmmunhistokimyasal çalışmalarda sıklıkla keratin ve EMA ekspresyonu en azından fokal alanda saptanabilir. Bazen kas spesifik aktinin fokal pozitifliği izlenir (7).

Desmoplastik Skumöz Hücreli Karsinom

İnvaziv tümörlerin % 7'sini oluşturur, artmış lokal tekrarlama ve metastaz oranları ile karakterizedir. İleri yaştaki kişiler özellikle de erkeklerde görülür ve güneş gören deride, özellikle de baş-boyunda izlenir. En sık kulak yerleşimlidir. Tümörler daha ileri evrede ve daha kalın olma eğilimindedir.

Histolojik olarak bu varyant yoğun desmoplastik stromal reaksiyon içinde yuvalar ve kordonlar şeklinde gelişim gösterir. Tanım olarak bu patern invaziv skumöz hücreli karsinomların üçte birinden fazlasını oluşturur. Sellüler pleomorfizm ve perinöral invazyon sık saptanan bulgulardır (7).

Akantolitik Skuamöz Karsinom

Sık görülmeyen bir tümördür. Sıklıkla ülser ve nodüler yapıda olup genellikle baş-boyun yerleşimlidir. Bazen de el, kol, bacak, ayak, meme, penis ve vulvada görülür. Önceden var olan skar zemininden gelişebileceği gibi kronik lenfositik lösemili hastalarda da saptanabilir.

Akantolitik solar keratoz zemininden de gelişebilir. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Histolojik olarak psödoglandüler komponenti olan skuamöz hücreli karsinom görünümündedir. ‘Glandüler odaklar’ aslında belirgin akantoliz sonucu gelişmiştir. Akantolitik skuamöz hücreli karsinom pansitokeratin ve EMA ile pozitif boyanırken CEA ile boyanma saptanmaz. Bazı vakalarda vimentinin de eksprese olduğu gözlenmiştir (7).

Psödoasküler Skuamöz Hücreli Karsinom

Psödoanjiosarkomatöz veya psödoasküler skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılan tümör akantolitik skuamöz hücreli karsinomun bir subtipidir. Akantoliz bu tümörlerde çok belirgindir ve asküler tümörü taklit eder. Bildirilen hemen hemen tüm olgular erkek hastalardır ve sıklıkla baş-boyunda güneş gören alanlarda yerleşir. Soliter, krem-pembe renkli nodül veya ülser lezyon görünümündedir. Tekrarlama ve metastazlar yüksek orandadır.

Histolojik olarak belirgin akantoliz ile birlikte veziküler veya hiperkromatik nükleuslu bazıları hobnail görünümlü atipik şişkin epitelyal hücreler ile döşeli psödoasküler kanallar ve kistik boşluklar şeklinde gelişim gösterir. Lümen eritrosit içerebilir ancak genellikle lümende soluk bazofilik granüler materyal bulunur. Çevre dokuda daha solid yuvalar ve poligonal tümör hücrelerinden oluşan kordonlar bulunabilir. Kollajeni parçalayan tümör hücrelerinin varlığı, psödoasküler intrasitoplazmik lümen görülmesi ve psödoasküler boşluklara doğru protrude olan epitel ile döşeli fibroasküler çıkıntıların olması diğer eşlik edebilecek diğer özelliklerdir.

Kutanöz anjiosarkomda sık görülen multifokalite özelliği psödoasküler skuamöz hücreli karsinomda izlenmez ve stromal damarları döşeyen endotelyal hücreler normal görünümündedir.

İmmunhistokimyasal olarak keratin pozitifliği ve hücrelerin çoğunda EMA pozitifliği saptanır. Endotelyal hücre belirleyicileri olan Faktör-VIII ilişkili antijen, CD31 ve CD34 ile boyanma gözlenmez (7).

Adenoskuamöz Karsinom / Derinin Mukoepidermoid Karsinomu

Glandüler diferansiasyonu olan primer kutanöz skuamöz hücreli karsinom nadir fakat agresif bir neoplazmdır ve adenoskuamöz veya mukoepidermoid karsinom olarak adlandırılır. Klinik olarak 0,5-6 cm arasında değişen kabarık plak şeklindedir. İleri yaşta görülür ve

cinsiyetler arası fark yoktur. Baş-boyun bölgesi en sık tutulan alandır ve burada da en sık yüz santralinde yerleşir. Nadir olarak el yerleşimi de bildirilmiştir. Derinin adenoskuamöz karsinomu agresif davranışlı, lokal destrüktif bir hastalıktır, lenf bezi yanı sıra uzak metastaz da yapabilir.

Histolojik olarak derinin adenoskuamöz karsinomu yüzey epidermisten multifokal olarak gelişmiş invaziv skuamöz hücreli karsinom görünümündedir. Glandüler diferansiasyon luminal boşluklar oluşturmak üzere bir araya gelen intrasitoplazmik vakuoller olarak izlenir. Lümen eozinofilik kütikül veya yassılaştırmış hücre tabakaları ile döşelidir ve eozinofilik materyal içerebilir. Glandüler alanlar tümör içinde fokal veya yaygın olabilir. Nükleer pleomorfizm ve mitotik figürler skuamöz alanlar yanı sıra glandüler alanlarda da sık görülen bir özelliktir. Yüzey yerleşimli keratokistler ve yüzeyde ülserasyon diğer saptanabilecek bulgulardır. Müsikarmen veya Alcian blue gibi müsin boyaları ve CEA ile yapılan immunhistokimyasal çalışma ile glandüler diferansiasyon alanları ortaya çıkarılır. Bu tümör taşlı yüzük hücreli diferansiasyon gösteren kutanöz skuamöz hücreli karsinom, müsinöz metaplazi gösteren kutanöz skuamöz hücreli karsinom olarak da adlandırılmaktadır (7).

Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinom düşük gradlı skuamöz hücreli karsinom olup ilk kez 1948 yılında oral kavite içinde bildirilmiştir. Başlangıçta ekzofitik, verrüköz bir tümör şeklindedir, doku içinde derinlere penetre olabilir. Verrüköz karsinomun üç majör formu tanımlanmıştır.

Oral kavitenin verrüköz karsinomu, oral florid papillomatosis olarak da adlandırılır, beyaz, karnıbahar benzeri lezyondur ve oral mukozada geniş alanları tutabilir.

Genitoanal bölgenin verrüköz karsinomu, Buschke ve Loewenstein'in dev kondiloma aküminatumu olarak da adlandırılır, en sık glans penis yerleşimli papillomatöz proliferasyon şeklinde görülür. Üretraya penetrasyon gösterebilir. Kadınlarda vulvada ve anal bölgede de ortaya çıkabilir.

Plantar verrüköz karsinom, epithelioma cuniculatum olarak da adlandırılır, başlangıçta iyileşmeyen plantar wart şeklinde izlenir. Ekzofitik kitle derinlere doğru büyüme eğilimi göstererek çok sayıda içi keratin veya irin dolu derin kriptler oluşturur. Tümör plantar fasiaya penetre olur, metatarsal kemikleri hasara uğratarak ayak dorsumunun derisini invaze edebilir(4).

Kutanöz verrüköz karsinom en sık ayak tabanında izlenmekle birlikte el bilekleri, parmaklar, tırnak yatağı, kulak, burun, skalp, kalça ve karın duvarı yerleşimleri de bildirilmiştir (7).

Verrüköz karsinom belirgin morbidite gösterir. Anal ve perianal lezyonlarda yaklaşık %70 tekrarlama ve %20-%30 arasında değişen mortalite oranları mevcuttur. Metastazlar nadiren bildirilmiştir.

Çoğu kutanöz (özellikle de plantar) lezyonlar klinik ve mikroskopik olarak viral wartlar ile karışır ve aslında bu tümörlerin çoğu büyük ihtimalle viral wart zeminden gelişmiştir. İn situ hibridizasyon yöntemi ile HPV genomları tip 1, 2, 11, 16 ve 18 saptanmıştır (7). Diğer potansiyel etyolojik faktörler skar ve kronik inflamasyondur (4,7).

Anogenital lezyonun etyolojisi muhtemelen değişken olmakla birlikte çoğu durumda HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Tümörler bazen önceden var olan kondiloma aküminatum zemininden geliyor izlenimi verir ve sıklıkla yüzey epitelinde koilositoz gözlenir. HPV tip 6 ve 11 en sık saptanan subtiplerdir.

Verrüköz karsinom alttaki dokulara doğru büyüyerek derinlere penetre olan iyi diferansiye skuamöz epitelden kaynaklanır. Skuamöz hücreli karsinomun infiltratif büyüme paterninin tersine verrüköz karsinomda itici büyüme paterni mevcuttur.

Keratinizasyon genellikle çok fazladır ve nekroz da eşlik ettiğinde bu tümör için karakteristik olan sinüsler oluşur. Pleomorfizm minimaldir, mitotik aktivite de oldukça az olup genellikle epitelin bazal tabakalarında görülür. İntersellüler köprüler kolaylıkla seçilir ve çoğu vakada verrüköz karsinomda izlenen bir özellik olan intrasellüler ödem varlığı sitoplazmaya berrak, buzlu cam görünümü verir. İntraepitelyal abseler sıktır ve çevre lamina propria ve dermiste yoğun kronik inflamasyon izlenir.

Skuamöz hücreli karsinom patogenezi

Elektron mikroskopik inceleme ile skuamöz hücreli karsinom normal epidermis ile karşılaştırıldığında hücre yüzeyindeki desmozom sayısında azalma görülmüştür. Bu alanlarda mikrovilluslar genişlemiş intersellüler boşluklara yayılır. Desmozomlar bazı tümör hücreleri sitoplazmalarında tek başına veya tonoflaman demetlerine bağlanmış olarak izlenebilir. İntrastoplazmik yerleşimleri fagositoz veya plazma membranının invajinasyonu sonucu meydana gelmiş olabilir. Ancak bu skuamöz hücreli karsinom için spesifik bir bulgu değildir, keratoakantom veya Bowen hastalığı yanı sıra bazı epidermal proliferasyonlarda hatta normal keratositlerde bile intrastoplazmik desmozomlar bulunabilir.

Dermal epidermal bileşkede bazal membranda sitoplazmik uzantıların penetre olduğu sporadik kesintiler gözlenir.

Lenfositler sıklıkla tümör hücreleri ile yakın ilişki içindedir ve bazıları dejeneratif değişiklikler gösterir. Bu durum tümör hücrelerine karşı immün reaksiyonun sellüler yansıması olarak kabul edilebilir.

İğsi hücreli skuamöz hücreli karsinomdaki sarkom benzeri hücrelerin epitelyal kökeni elektron mikroskopu ile desteklenmiştir, bu hücrelerin tonoflamanlar ve bazen de desmozom benzeri yapıları içerdikleri gösterilmiştir (4).

TÜMÖR SUPRESÖR GENİ p53 ve İLİŞKİLİ GEN p63

p53

p53 insan kanser biyolojisinde oldukça fazla çalışılmış genlerden biridir (21). Hücre siklus düzenleme mekanizmalarının merkezinde bulunan önemli bir transkripsiyon faktörüdür (21,22). p53 insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan gendir ve inaktivasyonu insan karsinogenezisinde anahtar olay olarak kabul edilmektedir. İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonları saptanmıştır (23,24,25).

p53 proteini normal dokularda DNA'ya hasar verici ajanlara yanıt olarak hızla artar (22). Bu gendeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına, onkojenik fonksiyonların kazanımına neden olur. Normal p53 fonksiyonu birkaç mekanizma ile kaybolabilir, bunlar genetik değişiklikler (mutasyonlar, delesyonlar, yeniden yapılanmalar ve genomik eklentiler), viral onkoproteinler ile protein komplekslerinin oluşumu (SV40T antijen, yüksek riskli HPV E6, EBV nükleer antijen-5 ve EBV çok erken protein) ile sellüler gen ürünlerine bağlanmadır (23). p53'ün fazla miktarda ekspresyonu apoptoziste artışa ve büyümede duraklamaya yol açabilir (21,25). Fonksiyonel doğal tip p53'ün yokluğunda hücrelerde genetik hasar birikir ve bu hücreler artmış genetik instabilite gösterirler, bunun sonucunda tümör gelişim ihtimali ortaya çıkar (21,22).

p63

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda kromozom 17'de yer alan p53 geninin yanı sıra p53'e belirgin yapısal ve sekans homoloji gösteren en az iki gen daha saptanmıştır (25,26). Kaghad ve arkadaşları insan kromozomu 1p36 üzerinde p73 adında bir proteini kodlayan lokus tespit etmişlerdir (27). Bu lokus sıklıkla nöroblastomlar ve diğer tümörlerde delesyonludur ve gen birçok polipeptidi kodlar. p73, p53 ile benzer bazı özelliklere sahiptir, p73 fazla miktarda üretildiğinde p53 ilişkili genlerin transkripsiyonunu ve apoptozisi arttırabilir (21,25,26). p73 mutasyonları insan tümörlerinde nadirdir ancak ekspresyon seviyelerinde değişiklikler gözlenebilir (26).

Yakın dönemde Yang ve arkadaşları p63 olarak adlandırdıkları p53 homologunu kodlayan 3q27-29'da yerleşen ikinci bir lokus tarif etmiştir (28). Farklı gruplar bağımsız olarak bu geni saptamış ve p40, p51, p73L ve CUSP gibi çeşitli isimler vermiştir (21,25,26). p73 ve p63

arasında birçok benzerlik vardır, bunlar çok sayıda izoform varlığı ve uzun C-terminal ekidir (26).

p63 geni en az altı majör transkript kodlar (26). Bunlardan transaktivasyon, DNA'yı bağlayan ve oligomerizasyon alanları içeren 3 protein p53'e benzer olup (p63 α , p63 β , p63 γ) kodlanan diğer 3 protein (Δ Np63 α , Δ Np63 β , Δ Np63 γ) N-terminal transaktivasyon bölgesi içermez (28). Daha kısa olan N-terminal içermeyen p63 formları doğal tip p53 ile yapılan transaktivasyonu suprese edebilir.

Yang ve Mills'in ayrı ayrı yaptığı çalışmalar p63'ün embriyogenez sırasında ektodermal diferansiasyon için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (29,30). p63 yetmezlikli farelerden elde edilen bilgiler p63'ün epitelyal proliferasyon ve diferansiasyon programlarının regülasyonunda anahtar role sahip olduğunu göstermiştir. p63 yokluğunun defektif epidermal diferansiasyon yanı sıra meme glandları, lakrimal glandlar ve prostatta agenezise yol açtığı saptanmıştır.

MATERYAL-METOD

1999-2005 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında tanı alan 17 tane skuamöz hücreli karsinom, 23 tane bazal hücreli karsinom, 26 tane aktinik keratoz, 22 tane Bowen hastalığı, 16 tane keratoakantom, 7 tane *in situ* malign melanom ile 3 tane Paget hastalığı çalışma kapsamına alınmıştır. Ayrıca 10 tane güneş görmeyen alandan deri dokusu da çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm olgulara ait hematoksilen eozin boyalı arşiv preperatları tekrar gözden geçirilmiştir. Lezyonları temsil eden parafin bloklardan 3-5µ kalınlığında, iki ayrı immunhistokimyasal belirleyici çalışılmak üzere ikişer adet kesit adeziv (polilizin) kaplı lamalara alındı. Ardından kesitler bir gece boyunca 37°C lik etüvde bekletildi. Deparafinizasyon için 70°C sıcaklığındaki etüvde 30 dakika bekletildikten sonra iki defa 5 dakika süre ile ksilene alındı. Takiben iki defa 5 dakika %96'lık etanol ve 3'er dakika sırasıyla %90, %80 ve %70'lik etanolde bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. Dokulardaki endojen-peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacı ile kesitler %10'luk hidrojen-peroksit-metanol solüsyonunda 20 dakika bekletildi. Distile su ile yıkandıktan sonra formol fiksasyonunu ortadan kaldırmak için p53 ve p63 çalışılacak kesitler %10'luk sitrat buffer içerisinde (pH=6) içinde dörder kez 5'er dakika mikrodalga fırın içinde ısıtıldı. 20-30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra kesitler distile su ve takiben üç defa 2 dakika süre ile PBS (fosfat buffer solüsyonu) ile yıkanarak nemli inkübasyon kutusunda 5 dakika blok solüsyonu (Scytec laboratories Ultra blok) ile muamele edildi. Blok solüsyonunun fazlası döküldükten sonra yıkama yapılmadan primer antikor olarak p53 (fare monoklonal antihuman p53 antikoru, DO7 klonu Neomarkers, Westinghouse, ABD, 200 µgramda 1,0 ml) veya p63 (fare monoklonal antihuman p63 antikoru, 4A4+Y4A3 klonları, Neomarkers, Westinghouse, ABD, 200 µgramda 1,0 ml) damlatıldı. Oda sıcaklığında kesitler 1 saat dakika bekletildi. Daha sonra kesitler üç defa 2 dakika süresince PBS ile yıkandı. Ardından 30 dakika boyunca streptavidin ve peroksidazla muamele edildi ve üç defa 2 dakikalık süre boyunca PBS ile yıkandı. AEC kromojen (Scytec laboratories) damlatılarak en fazla 30 dakika kızarması için bekletildikten sonra distile suya alındı. Harris hemotoksilen ile 2 dakika boyandıktan sonra musluk suyunda yıkanarak morartıldı. Daha sonra distile su ile yıkandı ve AEC kromojen uyumlu kapatma maddesi (Scytec laboratories) ile kapatıldı.

p53 ve p63 ile yapılan immunhistokimyasal çalışmada nükleer boyanma, pozitif boyanma olarak kabul edildi. Sayım işlemi için p53 ve p63 ile en yoğun boyanan, en az beş büyütme alanında (X400) görüntü analizörü MS Basic eşliğinde (stage mikrometre ile kalibre edilen)

her olgu için lezyonlu alandan en az 1000 hücre sayıldı. Epidermiste yer alan parakeratotik hücreler ile akrotrikium ve akrosiringium alanları sayıma dahil edilmedi. p53 ve p63 ile boyanan nükleusların, sayılan alanlardaki tüm nükleuslara oranı p53 ve p63 boyanma oranlarını oluşturdu. Lezyonlardaki boyanma paternleri yerleşim yerine göre bazal (B), merkezi (M) ve bazal+merkezi (B+M) olarak, boyanma yoğunluğuna göre ise hafif, orta ve kuvvetli olarak, boyanma yaygınlığına göre ise semikantitatif olarak +, ++, +++ şeklinde sınıflandırıldı. p63 için çevre normal epidermis ve deri eklerindeki boyanma pozitif kontrol olarak kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Kruskal Wallis, Mann Whitney ve Wilcoxon Rank testleri, korelasyon analizinde Spearman yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1) 17 tane skuamöz hücreli karsinom olgusunun 3 tanesi iyi diferansiye, 10 tanesi orta derecede diferansiye, 4 tanesi az diferansiyedir. p53 ile boyanma oranı %1-%98 arasında değişmektedir. 15 tane olguda B+M, 2 tane olguda M şeklinde boyanma izlendi. Boyanma yaygınlığı 5 olguda +, 7 olguda ++, 5 olguda +++ olarak olarak saptandı. Boyanma yoğunluğu 2 olguda zayıf, 3 olguda orta, 12 olguda yoğun olarak gözlendi. (Tablo 1, resim 1)

Olgu no	Diferansiasyon derecesi	p53 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	orta	1	M	+	orta
2	az	1	M	+	yoğun
3	orta	81,57	B+M	+++	yoğun
4	az	73,89	B+M	+++	zayıf
5	orta	2	B+M	+	zayıf
6	orta	49,33	B+M	++	yoğun
7	orta	81,64	B+M	++	yoğun
8	az	49,46	B+M	++	yoğun
9	az	58,25	B+M	++	orta
10	orta	89,94	B+M	+++	yoğun
11	orta	86,49	B+M	+++	yoğun
12	orta	67,29	B+M	++	yoğun
13	orta	98	B+M	+++	yoğun
14	iyi	11	B+M	+	yoğun
15	orta	51	B+M	++	yoğun
16	iyi	6,27	B+M	+	orta
17	iyi	53,33	B+M	++	yoğun

Tablo1: Skuamöz hücreli karsinomlarda p53 ile boyanma paterni

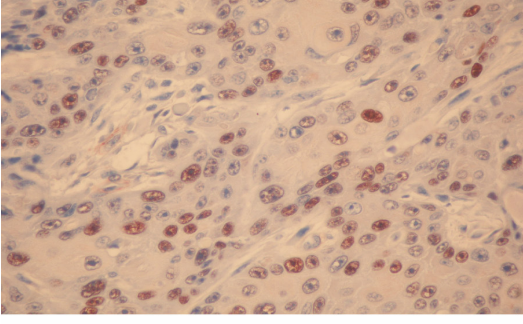
2) 23 tane bazal hücreli karsinom olgusunun p53 ile boyanma oranları %1-%97,07 arasında değişmektedir. 22 tane olguda B+M, 1 tane olguda B şeklinde boyanma izlendi. Boyanma yaygınlığı 6 olguda +, 11 olguda ++, 6 olguda +++ olarak gözlemlendi. Boyanma yoğunluğu 4 olguda zayıf, 12 olguda orta, 7 olguda yoğun olarak saptandı. (Tablo 2, resim 2-3)

Olgu no	Tip	p53 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	N,S	7,18	B+M	+	orta
2	N,S	1	B	+	zayıf
3	S,N	7,45	B+M	+	zayıf
4	N,K,A	11,69	B+M	+	zayıf
5	N,S	21,47	B+M	++	orta
6	Y,N,S	15,3	B+M	++	orta
7	N,S	89,11	B+M	+++	yoğun
8	N,S	86,62	B+M	+++	yoğun
9	N,S	9,74	B+M	+	orta
10	N,A	32,2	B+M	++	yoğun
11	M	77,61	B+M	+++	yoğun
12	N,A	8,27	B+M	++	orta
13	I,S,N	4,6	B+M	+	zayıf
14	N,A	19,12	B+M	++	orta
15	N,A	20	B+M	++	orta
16	N,S	30,15	B+M	++	orta
17	I,S	73,96	B+M	+++	yoğun
18	I,S	30,37	B+M	++	orta
19	I,S,N	96,44	B+M	+++	yoğun
20	N,S	15	B+M	++	orta
21	Mi,S,A	97,07	B+M	+++	yoğun
22	N,S,A	15,25	B+M	++	orta
23	I,S,N	15	B+M	++	orta

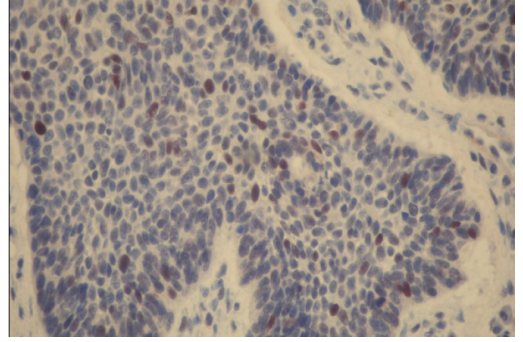
Tablo 2: Bazal hücreli karsinomlarda p53 boyanma paternleri

N:nodüler S:solid A:adenoid K:keratotik Y:yüzeyel M:morfeiform I:infiltratif Mi:mikronodüler

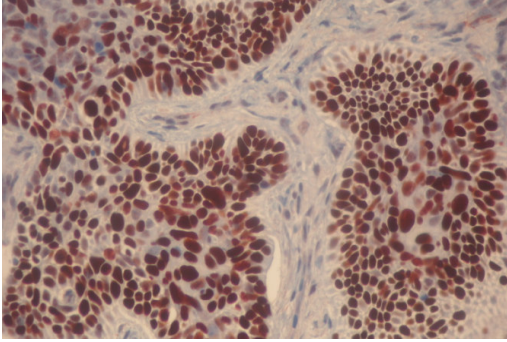
3) Keratoakantomlu 16 olguda p53 ile boyanma oranı %3-%67,27 arasında değişmektedir. Olguların tamamında B+M şeklinde boyanma görüldü. Boyanma yaygınlığı 4 olguda +, 8 olguda ++ olarak saptandı. Bu grupta +++ boyanma yaygınlığı izlenmedi. Boyanma yoğunluğu 2 olguda zayıf, 5 olguda orta, 5 olguda yoğun olarak gözlemlendi. 4 olgunun p53 ile yapılan immunhistokimyasal boya çalışması teknik nedenlerle değerlendirme dışı bırakıldı. (Tablo 3, resim 4-5)



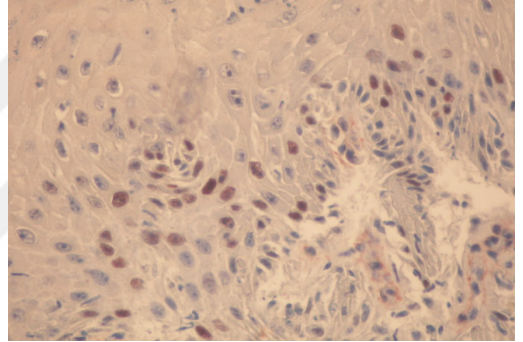
Resim 1: Skuamöz hücreli karsinomda p53 ile boyanma paterni (X200)



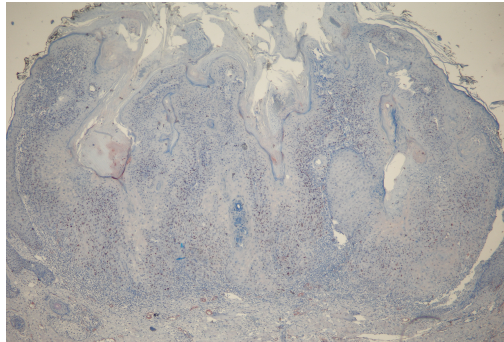
Resim 2: Bazal hücreli karsinomda p53 ile merkezi, dağınık boyanma (X200)



Resim 3: Bazal hücreli karsinomlarda kuvvetli ve yaygın p53 pozitifliği (X200)



Resim 4: Keratoakantomda p53 ile dağınık boyanma (X200)



Resim 5: Keratoakantomda p53 ile boyanma paterni (X40)

Olgu no	p53 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	43,47	B+M	++	yoğun
2	9,54	B+M	+	orta
3	X			
4	3	B+M	+	zayıf
5	60,45	B+M	++	yoğun
6	X			
7	53,94	B+M	++	yoğun
8	66,07	B+M	++	orta
9	15	B+M	+	orta
10	5	B+M	+	zayıf
11	65	B+M	++	orta
12	67,27	B+M	++	orta
13	25	B+M	++	yoğun
14	41,51	B+M	++	yoğun
15	X			
16	X			

Tablo 3: Keratoakantomlarda p53 boyanma paternleri

4) 7 tane in situ malign melanom olgusuna p53 ile yapılan immunhistokimyasal çalışma sonucunda boyanma izlenmedi. (Tablo 4, resim 6)

Olgu sayısı	p53 ile boyanma
7	boyanma izlenmedi

Tablo 4: İn situ malign melanomlarda p53 boyanma paternleri

5) Bowen hastalığında p53 ile boyanma oranları %1-%98 arasında değişmektedir. 13 olguda B+M, 7 olguda ise M boyanma izlendi. Boyanma yaygınlığı 1 olguda +, 2 olguda ++, 17 olguda +++ gözlemlendi. Boyanma yoğunluğu 1 olguda zayıf, 3 olguda orta, 16 olguda yoğun olarak saptandı. 2 olgunun p53 ile yapılan immunhistokimyasal boya çalışması teknik nedenlerle değerlendirme dışı bırakıldı. (Tablo 5, resim 7-8)

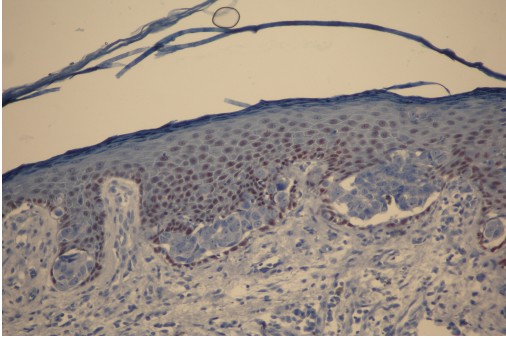
Olgu no	p53 boyanma oranı %	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	96	B+M	+++	yoğun
2	95	B+M	+++	yoğun
3	90,44	B+M	+++	yoğun
4	81,06	M	+++	yoğun
5	89,46	B+M	+++	yoğun
6	31,45	B+M	++	orta
7	X			
8	98	M	+++	yoğun
9	98	B+M	+++	yoğun
10	73,79	M	+++	yoğun
11	66,45	M	+++	yoğun
12	X			
13	98	B+M	+++	yoğun
14	69,13	B+M	++	yoğun
15	67,55	B+M	+++	yoğun
16	63,31	B+M	+++	orta
17	37,33	B+M	+++	orta
18	96	B+M	+++	yoğun
19	90,83	B+M	+++	yoğun
20	94	M	+++	yoğun
21	85	M	+++	yoğun
22	1	M	+	zayıf

Tablo 5: Bowen hastalığında p53 boyanma paternleri

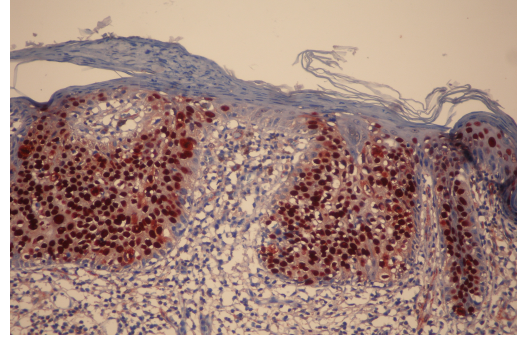
6) 3 adet Paget hastalığı olgusunda p53 ile boyanma oranları %5-%88,35 arasında saptandı. Tüm olgularda B+M boyanma izlendi. 1 olguda +, 2 olguda ++ boyanma yaygınlığı gözlemlendi. Boyanma yoğunluğu 1 olguda zayıf, 1 olguda orta, 1 olguda yoğun olarak görüldü. (Tablo 6, resim 9)

Olgu no	p53 boyanma oranı %	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	5	B+M	+ +	orta
2	50	B+M	+ + +	zayıf
3	88,35	B+M	+ + +	yoğun

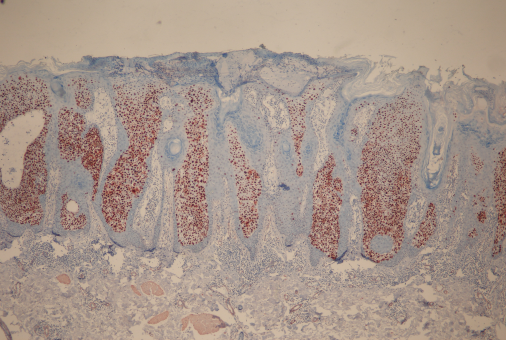
Tablo 6: Paget hastalığı p53 boyanma paternleri



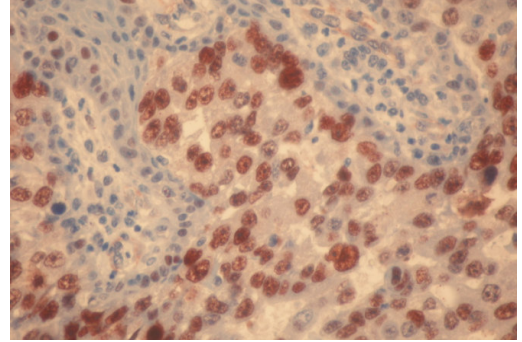
Resim6: İn situ malign melanomda p53 ile boyanma olmaması (X100)



Resim 7: Bowen hastalığında p53 ile bazal tabakanın korunduğu boyanma paterni (X40)



Resim 8: Bowen hastalığında p53 ile yaygın boyanma (X100)



Resim 9: Paget hastalığında p53 ile boyanma paterni (X200)

7) 26 tane aktinik keratoz olgusu histolojik açıdan değerlendirildiğinde hipertrofik, Bowenoid, akantolitik ve atrofik subtipler gözlemlendi. Epidermisteki atipik hücrelerin dağılımına bakıldığında 10 olguda 1/3'den az, 10 olguda 1/3-2/3, 2 olguda 2/3'den fazla ve 13 olguda tam kat atipi mevcuttu. p53 ile boyanma oranları %4,44-%93,8 arasında izlendi. 19 olguda B+M, 4 olguda M boyanma izlendi. 1 olguda +, 11 olguda ++, 11 olguda +++ boyanma yaygınlığı saptandı. Boyanma yoğunluğu 3 olguda orta, 20 olguda yoğun olarak görüldü. 3 olgunun p53 ile yapılan immunhistokimyasal boya çalışması teknik nedenlerle değerlendirme dışı bırakıldı. (Tablo 7, resim 10)

Olgu no	Tip	Atipi oranı	p53 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	H	Tam kat	70,7	B+M	++	yoğun
2	B	Tam kat	65,09	M	++	orta
3	H	1/3 ↓	71,61	B+M	++	yoğun
4	B	Tam kat	X			
5	B	Tam kat	57,42	B+M	+++	yoğun
6	H	Tam kat	76,81	B+M	+++	yoğun
7	H	Tam kat	89,81	B+M	+++	yoğun
8	H	1/3-2/3	18,97	B+M	++	yoğun
9	B	Tam kat	84,47	M	+++	yoğun
10	H	Tam kat	70,18	M	++	yoğun
11	H	1/3-2/3	53,67	B+M	++	yoğun
12	H	1/3-2/3	85,1	B+M	++	yoğun
13	H ve Ak	Tam kat	36,76	B+M	++	orta
14	H	Tam kat	40,92	M	++	yoğun
15	B	Tam kat	81,45	B+M	++	yoğun
16	H	1/3- 2/3	58,71	B+M	+++	yoğun
17	A	1/3- 2/3	X			
18	H	1/3- 2/3	88,03	B+M	+++	yoğun
19	H	1/3- 2/3	4,44	B+M	+	yoğun
20	H	2/3 ↑	82,46	B+M	+++	yoğun
21	B	Tam kat	71,46	B+M	+++	yoğun
22	A ve H	Tam kat	47,63	B+M	+++	yoğun
23	H ve Ak	1/3- 2/3	X			
24	A	1/3- 2/3	19,05	B+M	++	orta
25	H	2/3 ↑	93,8	B+M	+++	yoğun
26	H	1/3- 2/3	70,21	B+M	+++	yoğun

Tablo 7: Aktinik keratozlarda p53 boyanma paternleri

H: hipertrofik B:bowenoid A:atrofik Ak:akantolitik

8) 10 olgudan oluşan normal deri dokusunda (kontrol grubu) p53 ile boyanma oranları %0-%5 arasında değişmektedir. Tüm olgularda M şeklinde boyanma paterni saptandı. Boyanma yaygınlığı tüm olgularda + olup boyanma yoğunluğu zayıf olarak izlendi. (Tablo 8)

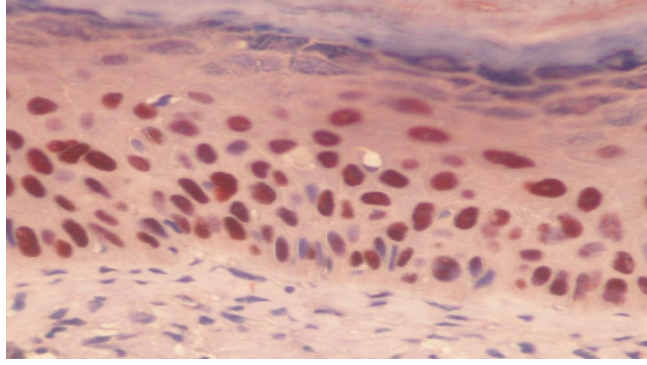
Olgu no	p53 boyanma oranı %	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	1	M	+	zayıf
2	1	M	+	zayıf
3	0	M	+	zayıf
4	1	M	+	zayıf
5	1	M	+	zayıf
6	2	M	+	zayıf
7	2	M	+	zayıf
8	5	M	+	zayıf
9	1	M	+	zayıf
10	3	M	+	zayıf

Tablo 8: Normal deride p53 boyanma paternleri

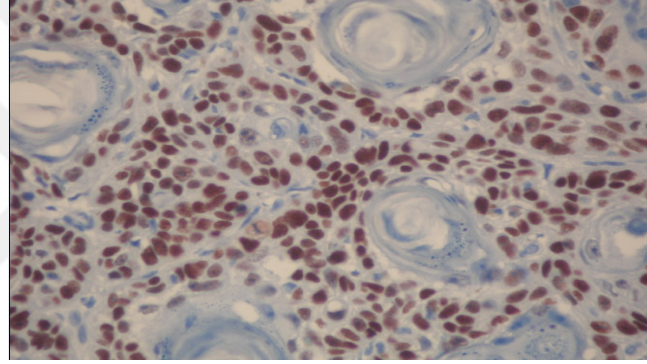
9) 17 tane skuamöz hücreli karsinom olgusunda p63 ile %57,65-%98,12 arasında değişen boyanma oranları izlendi. Tüm olgularda B+M boyanma görüldü. Boyanma yaygınlığı 3 olguda ++, 14 olguda +++ olarak saptandı. Boyanma yoğunluğu 7 olguda orta, 10 olguda yoğun olarak değerlendirildi. (Tablo 9, resim 11-12)

Olgu no	Diferansiasyon derecesi	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	orta	91,6	B+M	+++	orta
2	az	91,25	B+M	+++	yoğun
3	orta	85,94	B+M	++	orta
4	az	92,3	B+M	+++	yoğun
5	orta	98,12	B+M	+++	yoğun
6	orta	96,69	B+M	+++	yoğun
7	orta	90,51	B+M	+++	yoğun
8	az	89,97	B+M	+++	orta
9	az	87,59	B+M	+++	orta
10	orta	91	B+M	+++	orta
11	orta	73,54	B+M	++	yoğun
12	orta	92,13	B+M	++	yoğun
13	orta	90,85	B+M	+++	yoğun
14	iyi	93,43	B+M	+++	orta
15	orta	57,65	B+M	+++	yoğun
16	iyi	95,15	B+M	+++	yoğun
17	iyi	84,43	B+M	+++	orta

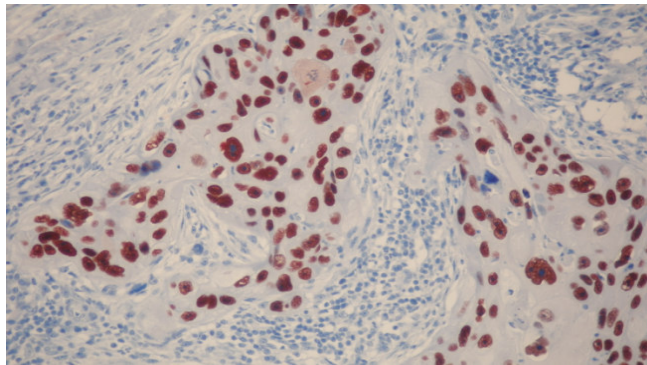
Tablo 9: Skuamöz hücreli karsinomlarda p63 boyanma paternleri



Resim 10: Aktinik keratozda p53 ile kuvvetli boyanma (X200)



Resim 11: Skuamöz hücreli karsinomlarda p63 ile boyanma (X200)



Resim12: Skuamöz hücreli karsinomda kuvvetli p63 pozitifliği (X200)

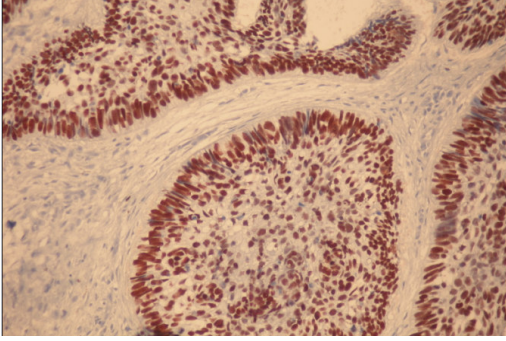
10) 23 tane bazal hücreli karsinom olgusunda p63 ile boyanma oranları %79,72-%98,74 arasında değişmekteydi. Boyanma paternleri tüm olgularda B+M olarak izlendi. 6 olguda ++, 17 olguda +++ boyanma yaygınlığı saptandı. Boyanma yoğunluğu 1 olguda zayıf, 13 olguda orta, 9 olguda yoğun olarak değerlendirildi. (Tablo 10, resim 13-14)

Olgu no	Tip	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	N,S	84,7	B+M	+++	orta
2	N,S	96,51	B+M	+++	yoğun
3	S,N	96,13	B+M	+++	orta
4	N,K,A	95,1	B+M	+++	orta
5	N,S	98,74	B+M	+++	yoğun
6	Y,N,S	96,24	B+M	+++	yoğun
7	N,S	94,47	B+M	+++	orta
8	N,S	96,05	B+M	+++	orta
9	N,S	86,69	B+M	+++	orta
10	N,A	96,86	B+M	++	orta
11	M	92,9	B+M	+++	yoğun
12	N,A	85,63	B+M	+++	yoğun
13	I,S,N	87,85	B+M	+++	zayıf
14	N,A	96,04	B+M	+++	orta
15	N,A	79,72	B+M	++	orta
16	N,S	85,25	B+M	++	orta
17	I,S	94,42	B+M	+++	yoğun
18	I,S	94,18	B+M	+++	orta
19	I,S,N	85	B+M	++	yoğun
20	N,S	98,54	B+M	++	orta
21	Mi,S,A	87,54	B+M	++	orta
22	N,S,A	92,9	B+M	+++	yoğun
23	I,S,N	92,4	B+M	+++	yoğun

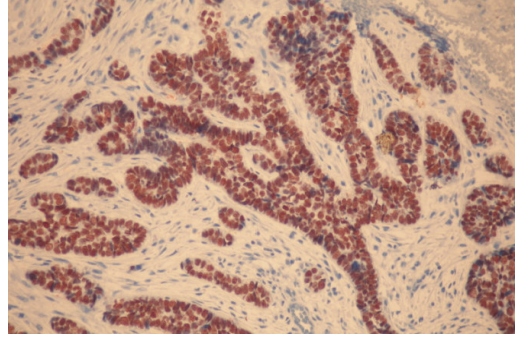
Tablo10: Bazal hücreli karsinomlarda p63 boyanma paternleri

N:nodüler S:solid A:adenoid K:keratotik Y:yüzeysel M:morfeiform I:infiltratif Mi:mikronodüler

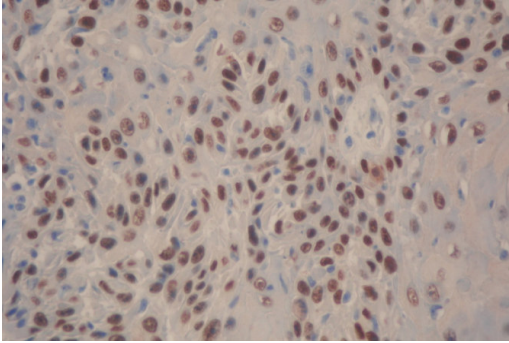
11) 16 tane keratoakantom olgusunun p63 ile değerlendirilmesinde boyanma oranları %34,04-%94,06 arasında saptandı. 13 olguda B+M boyanma izlendi. Boyanma yaygınlığı 6 olguda ++, 8 olguda +++ olarak gözlendi. Boyanma yoğunluğu 3 olguda zayıf, 2 olguda orta, 9 olguda yoğun olarak tespit edildi. 2 olgunun p63 ile yapılan immunhistokimyasal boya çalışması teknik nedenlerle değerlendirme dışı bırakıldı. (Tablo 11, resim 15-16)



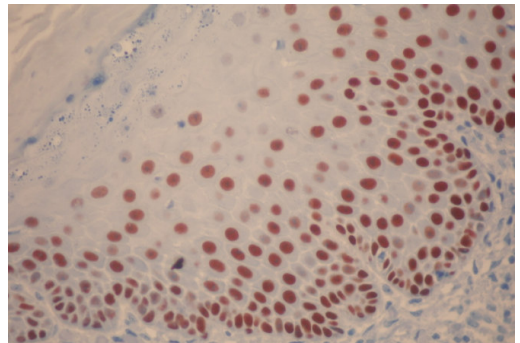
Resim 13: Bazal hücreli karsinomlarda ada ada periferi ve merkezinde yaygın p63 pozitifliği (X100)



Resim 14: Bazal hücreli karsinomlarda p63 ile yaygın boyanma (X100)



Resim 15: Keratoakantomda p63 ile yaygın boyanma (X200)



Resim16: Keratoakantomda yaygın p63 pozitifliği (X200)

Olgu no	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	92,98	B+M	+++	yoğun
2	86,34	B+M	+++	yoğun
3	58,41	B+M	++	zayıf
4	X			
5	88,92	B+M	+++	yoğun
6	57,93	B+M	++	yoğun
7	72,46	B+M	++	yoğun
8	X			
9	88,62	B+M	+++	yoğun
10	91,63	B+M	+++	yoğun
11	78,89	B+M	+++	orta
12	90,23	B+M	+++	yoğun
13	68,89	B+M	++	zayıf
14	92,93	B+M	+++	yoğun
15	94,06	B+M	++	orta
16	34,04	B+M	++	zayıf

Tablo 11: Keratoakantomlarda p63 boyanma paternleri

12) 22 tane Bowen hastalığının p63 ile yapılan değerlendirilmesinde boyanma oranları %69,13-%98,95 olarak izlendi. Tüm olgularda B+M boyanma paterni mevcuttu. 4 olguda ++, 18 olguda +++ boyanma görüldü. Boyanma yoğunlukları 5 olguda orta, 17 olguda yoğun olarak saptandı. (Tablo 12, resim 17-18)

Olgu no	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	94,8	B+M	+++	orta
2	96,87	B+M	+++	yoğun
3	94,23	B+M	++	orta
4	94,16	B+M	+++	yoğun
5	69,13	B+M	++	yoğun
6	92,82	B+M	++	orta
7	91,4	B+M	+++	yoğun
8	94,78	B+M	+++	orta
9	96,9	B+M	+++	orta
10	96,32	B+M	+++	yoğun
11	98,13	B+M	+++	yoğun
12	97,45	B+M	+++	yoğun
13	96,14	B+M	+++	yoğun
14	98,95	B+M	+++	yoğun
15	92,15	B+M	+++	yoğun
16	99,13	B+M	+++	yoğun
17	93,94	B+M	++	yoğun
18	96	B+M	+++	yoğun
19	97,99	B+M	+++	yoğun
20	93,86	B+M	+++	yoğun
21	96,68	B+M	+++	yoğun
22	96	B+M	+++	yoğun

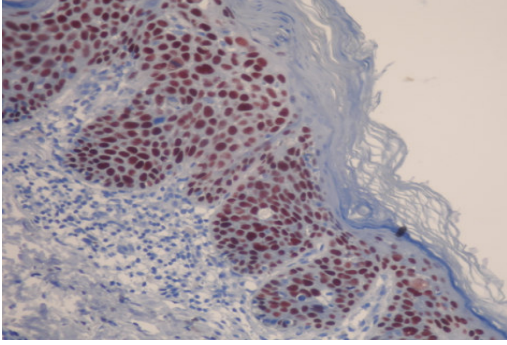
Tablo12: Bowen hastalığında p63 boyanma paternleri

13) 3 tane Paget hastalığının p63 ile yapılan immunhistokimyasal çalışma sonucunda boyanma izlenmedi. (Tablo 13, resim 19)

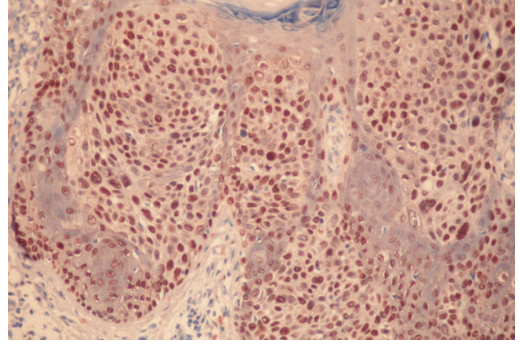
Olgu sayısı	p63 ile boyanma
3	boyanma izlenmedi

Tablo 13: Paget hastalığında p63 ile boyanma

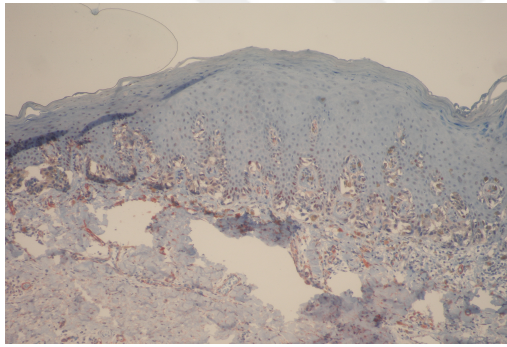
14) 26 tane aktinik keratozda p63 boyanma oranları %80,77-%98,19 arasında görüldü. Tüm olguların boyanma paterni B+M şeklinde idi. 4 olguda ++, 22 olguda +++ boyanma saptandı. Boyanma yoğunluğu 4 olguda orta, 22 olguda yoğun olarak değerlendirildi (Tablo 14, resim 20-21)



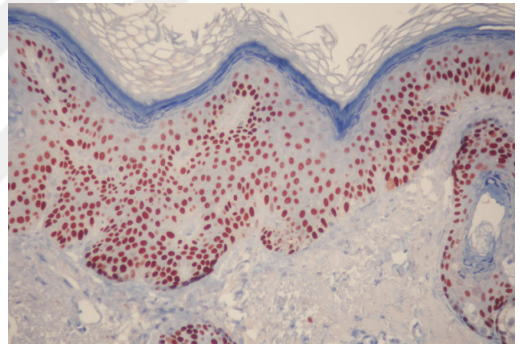
Resim17: Bowen hastalığında yaygın ve kuvvetli p63 pozitifliği (X100)



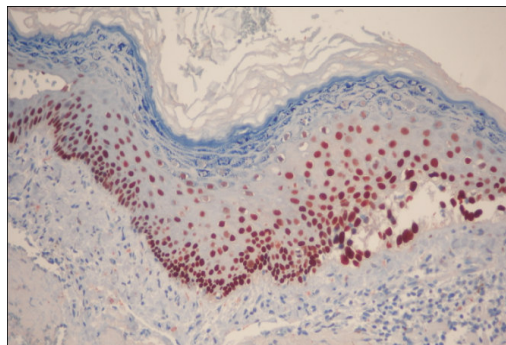
Resim18: Bowen hastalığında p63 ile yaygın boyanma (X100)



Resim19: Paget hastalığında p63 ile boyanma olmaması (X40)



Resim 20: Hipertrofik tip aktinik keratozda p63 ile boyanma paterni (X100)



Resim 21: Akantolitik tip aktinik keratozda p63 ile kuvvetli boyanma (X100)

Olgu no	Tip	Atipi oranı	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	H	Tam kat	94,82	B+M	+++	yoğun
2	B	Tam kat	80,77	B+M	++	orta
3	H	1/3 ↓	94,13	B+M	+++	yoğun
4	B	Tam kat	91,98	B+M	+++	yoğun
5	B	Tam kat	89,64	B+M	+++	orta
6	H	Tam kat	81,65	B+M	+++	yoğun
7	H	Tam kat	96,89	B+M	+++	yoğun
8	H	1/3-2/3	95,93	B+M	+++	yoğun
9	B	Tam kat	99,14	B+M	+++	yoğun
10	H	Tam kat	93,08	B+M	+++	yoğun
11	H	1/3-2/3	81,22	B+M	++	yoğun
12	H	1/3-2/3	90,37	B+M	++	yoğun
13	H ve Ak	Tam kat	96,84	B+M	++	orta
14	H	Tam kat	97,89	B+M	+++	yoğun
15	B	Tam kat	97,36	B+M	+++	yoğun
16	H	1/3- 2/3	89,56	B+M	+++	yoğun
17	A	1/3- 2/3	95,69	B+M	+++	yoğun
18	H	1/3- 2/3	82,75	B+M	+++	yoğun
19	H	1/3- 2/3	97,19	B+M	+++	yoğun
20	H	2/3 ↑	91,57	B+M	+++	yoğun
21	B	Tam kat	95,66	B+M	+++	yoğun
22	A ve H	Tam kat	90,30	B+M	+++	orta
23	H ve Ak	1/3- 2/3	96,98	B+M	+++	yoğun
24	A	1/3- 2/3	98,19	B+M	+++	yoğun
25	H	2/3 ↑	96,45	B+M	+++	yoğun
26	H	1/3- 2/3	81,69	B+M	+++	yoğun

Tablo 14: Aktinik keratozlarda p63 boyanma paternleri
H: hipertrofik B:bowenoid A:atrofik Ak:akantolitik

15) 7 adet in situ malign melanom olgusu ile yapılan p63 immunhistokimyasal çalışmasında olgularda boyanma izlenmedi. (Tablo 15, resim 22)

Olgu sayısı	p63 ile boyanma
7	boyanma izlenmedi

Tablo 15: İn situ malign melanomda p63 ile boyanma

16) 10 olgudan meydana gelen normal deri grubunda p63 ile boyanma oranları %98,14- %99,63 arasında izlendi. Tüm olgularda B+M şeklinde boyanma görüldü. Boyanma yaygınlığı tüm olgularda +++ ve boyanma yoğunluğu tüm olgularda yoğun olarak saptandı. (Tablo 16, resim 23)

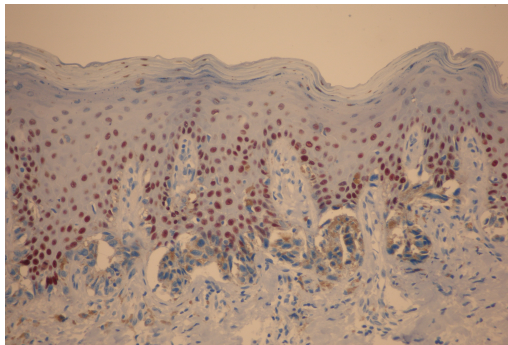
Olgu no	p63 boyanma oranı (%)	Boyanma paterni	Boyanma yaygınlığı	Boyanma yoğunluğu
1	99,63	B+M	+++	yoğun
2	98,65	B+M	+++	yoğun
3	99,25	B+M	+++	yoğun
4	98,98	B+M	+++	yoğun
5	98,14	B+M	+++	yoğun
6	98,51	B+M	+++	yoğun
7	97,66	B+M	+++	yoğun
8	98,47	B+M	+++	yoğun
9	98,64	B+M	+++	yoğun
10	98,83	B+M	+++	yoğun

Tablo 16: Normal deride p63 boyanma paternleri

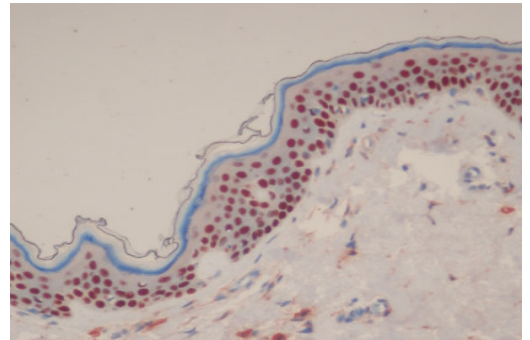
Bu bulgular dışında:

17) Bowen hastalığı grubunda p53 ile olgularda geniş alanda boyanma görülmekle birlikte olguların 1/3'ünde bazal tabakada boyanmanın kesintili olduğu izlendi.

18) Bazal hücreli karsinomlarda p53 ile olguların 1/3'ünde boyanmanın özellikle epidermis ile ilişkili ve epiderminin hemen altındaki tümör adalarında daha yoğun olduğu görüldü.



Resim 22: İn situ malign melanomda p63 ile boyanma bulunmaması (X100)



Resim23: Normal derinin p63 ile boyanma paterni (X100)

İstatistiksel değerlendirme

	N	Ortalama	SS
p53 %			
Skumöz hücreli karsinom	17	50,28	34,33
Bazal hücreli karsinom	23	34,11	33,26
Keratoakantom	12	37,93	25,22
Bowen hastalığı	20	76,09	26,29
Aktinik keratoz	23	62,58	24,55
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	1,70	1,42
Total	112	45,29	35,48
p63 %			
Skumöz hücreli karsinom	17	88,36	9,65
Bazal hücreli karsinom	23	91,47	5,49
Keratoakantom	14	78,52	18,12
Bowen hastalığı	22	94,45	6,04
Aktinik keratoz	26	92,22	5,95
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	98,67	,55
Total	119	85,44	23,57
p53 yaygınlığı			
Skumöz hücreli karsinom	17	2,00	,79
Bazal hücreli karsinom	23	2,00	,74
Keratoakantom	12	1,67	,49
Bowen hastalığı	20	2,80	,52
Aktinik keratoz	23	2,39	,66
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	1,00	,00
Total	112	1,97	,92
p63 yaygınlığı			
Skumöz hücreli karsinom	17	2,82	,39
Bazal hücreli karsinom	23	2,74	,45
Keratoakantom	14	2,57	,51

Bowen hastalığı	22	2,82	,39
Aktinik keratoz	26	2,85	,37
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	3,00	,00
Total	119	2,63	,77
p53 yoğunluğu			
Skumöz hücreli karsinom	17	2,59	,71
Bazal hücreli karsinom	23	2,13	,69
Keratoakantom	12	2,25	,75
Bowen hastalığı	20	2,75	,55
Aktinik keratoz	23	2,83	,39
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	1,00	,00
Total	112	2,23	,95
p63 yoğunluğu			
Skumöz hücreli karsinom	17	2,76	,44
Bazal hücreli karsinom	23	2,35	,57
Keratoakantom	14	2,43	,85
Bowen hastalığı	22	2,77	,43
Aktinik keratoz	26	2,85	,37
İn situ malign melanom	7	,00	,00
Normal deri	10	3,00	,00
Total	119	2,52	,82

Tablo 17: Tüm grupların genel istatistiksel dökümü

- 1) p53 boyanma oranları açısından en fazla boyanma Bowen hastalığı grubunda görüldü. Bunu sırasıyla aktinik keratoz, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom, bazal hücreli karsinom ve normal deri izledi
- 2) p63 boyanma oranları açısından en fazla boyanma normal deride izlendi. Bunu sırasıyla Bowen hastalığı, aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve keratoakantom grubu izledi.
- 3) p53 ile boyanma yaygınlığı gruplar arasında en yüksek oranda Bowen hastalığı grubu ve ikinci sırada aktinik keratoz grubunda izlendi. Skumöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinomlarda benzer şekilde boyanma saptandı. Keratoakantomlar ve daha az miktarda normal deride azalan miktarlarda p53 ile boyanma yaygınlığı izlendi.

4) p63 ile boyanma yaygınlığı gruplar arasında en yüksek oranda normal deride ve daha sonra aktinik keratoz grubunda görüldü. Bunları izleyen skuamöz hücreli karsinom ve Bowen hastalığı gruplarında benzer oranlarda boyanma izlendi. p63 ile boyanma yaygınlığı açısından en düşük oranlar bazal hücreli karsinom ve keratoakantom grubunda saptandı.

5) p53 ile boyanma yoğunluğu en yüksek oranda aktinik keratozlarda izlenirken giderek azalan oranlarda sırasıyla Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom ve bazal hücreli karsinomlarda görüldü.

6) p63 ile boyanma yoğunluğu en yüksek oranda normal deride saptandı. Aktinik keratoz, Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom ve bazal hücreli karsinomlarda giderek azalan oranlarda p63 ile boyanma yoğunlukları izlendi.

7) İn situ malign melanom grubunda p53 ve p63 ile boyanma saptanmadı.

	Skuamöz hücreli karsinom		Bazal hücreli karsinom		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	50,28	34,33	34,11	33,26	,342
p63 %	88,36	9,65	91,47	5,49	,277
p53 yaygınlık	2,00	,79	2,00	,74	1,000
p63 yaygınlık	2,82	,39	2,74	,45	,665
p53 yoğunluk	2,59	,71	2,13	,69	,048*
p63 yoğunluk	2,76	,44	2,35	,57	,039*

Tablo18: Skuamöz hücreli karsinom ile bazal hücreli karsinomun istatistiksel karşılaştırılması

8) Skuamöz hücreli karsinomlar ile bazal hücreli karsinomlar karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinomların p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır. $p < 0,05$

Bu iki grup arasında p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık ve p63 yaygınlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p > 0.05$ (Tablo 18)

9) Skuamöz hücreli karsinomlar ile keratoakantomlar karşılaştırıldığında p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p > 0.05$

	Skumöz hücreli karsinom		Bowen hastalığı		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	50,28	34,33	76,09	26,29	,013*
p63 %	88,36	9,65	94,45	6,04	,000***
p53 yaygınlık	2,00	,79	2,80	,52	,003**
p63 yaygınlık	2,82	,39	2,82	,39	,989
p53 yoğunluk	2,59	,71	2,75	,55	,598
p63 yoğunluk	2,76	,44	2,77	,43	,967

Tablo 19: Skumöz hücreli karsinom ile Bowen hastalığının istatistiksel karşılaştırılması

10) Skumöz hücreli karsinomlar ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunda p53 ve p63 boyanma oranları ve p53 yaygınlık pozitiflikleri skumöz hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$ $p<0,01$ ve $p<0,001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık, p53 ve p63 yoğunlukları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0,05$ (Tablo 19)

11) Skumöz hücreli karsinom ve aktinik keratoz grubu arasında p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0,05$

12) Skumöz hücreli karsinomlar ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında skumöz hücreli karsinoma göre p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$

	Skumöz hücreli karsinom		Normal deri		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	50,28	34,33	1,70	1,42	,000***
p63 %	88,36	9,65	98,67	,55	,000***
p53 yaygınlık	2,00	,79	1,00	,00	,002**
p63 yaygınlık	2,82	,39	3,00	,00	,473
p53 yoğunluk	2,59	,71	1,00	,00	,000***
p63 yoğunluk	2,76	,44	3,00	,00	,334

Tablo 20: Skumöz hücreli karsinom ile normal derinin istatistiksel karşılaştırılması

13) Skuamöz hücreli karsinomlar ile normal deri grubu ile karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinomlarda p53 boyanma oranı, p53 yaygınlık ve p53 yoğunluk pozitiflikleri normal deri grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,01$ ve $p<0.001$

Normal deri grubunun p63 boyanma oranı skuamöz hücreli karsinom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık ve p63 yoğunlukları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 20)

	Bazal hücreli karsinom		Keratoakantom		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	34,11	33,26	37,93	25,22	,719
p63 %	91,47	5,49	78,52	18,12	,011*
p53 yaygınlık	2,00	,74	1,67	,49	,248
p63 yaygınlık	2,74	,45	2,57	,51	,411
p53 yoğunluk	2,13	,69	2,25	,75	,644
p63 yoğunluk	2,35	,57	2,43	,85	,506

Tablo 21: Bazal hücreli karsinom ile keratoakantomun istatistiksel karşılaştırılması

14) Bazal hücreli karsinomlar ile keratoakantom grubu karşılaştırıldığında bazal hücreli karsinom grubunun p63 boyanma oranı keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.05$

Bu iki grup arasında p53 boyanma oranı, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 21)

	Bazal hücreli karsinom		Bowen hastalığı		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	34,11	33,26	76,09	26,29	,001**
p63 %	91,47	5,49	94,45	6,04	,037*
p53 yaygınlık	2,00	,74	2,80	,52	,000***
p63 yaygınlık	2,74	,45	2,82	,39	,528
p53 yoğunluk	2,13	,69	2,75	,55	,002**
p63 yoğunluk	2,35	,57	2,77	,43	,009**

Tablo 22: Bazal hücreli karsinom ile Bowen hastalığının istatistiksel karşılaştırılması

15) Bazal hücreli karsinom ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunun p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık pozitiflikleri, p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinomlara göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$ $p<0.01$ ve $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 22)

	Bazal hücreli karsinom		Aktinik keratoz		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	34,11	33,26	62,58	24,55	,009**
p63 %	91,47	5,49	92,22	5,95	,521
p53 yaygınlık	2,00	,74	2,39	,66	,068
p63 yaygınlık	2,74	,45	2,85	,37	,359
p53 yoğunluk	2,13	,69	2,83	,39	,000***
p63 yoğunluk	2,35	,57	2,85	,37	,001***

Tablo 23: Bazal hücreli karsinom ile aktinik keratozun istatistiksel karşılaştırılması

16) Bazal hücreli karsinomlar ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında aktinik keratoz grubunun p53 boyanma oranı, p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinomlara göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.01$ ve $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 boyanma oranı, p53 yaygınlık ve p63 yaygınlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 23)

17) Bazal hücreli karsinomlar ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında bazal hücreli karsinomlarda p53 ve p63 boyanma oranı, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanomlara göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$

	Bazal hücreli karsinom		Normal deri		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	34,11	33,26	1,70	1,42	,000***
p63 %	91,47	5,49	98,67	,55	,000***
p53 yaygınlık	2,00	,74	1,00	,00	,000***
p63 yaygınlık	2,74	,45	3,00	,00	,253
p53 yoğunluk	2,13	,69	1,00	,00	,000***
p63 yoğunluk	2,35	,57	3,00	,00	,005**

Tablo 24: Bazal hücreli karsinom ile normal derinin istatistiksel karşılaştırılması

18) Bazal hücreli karsinomlar ile normal deri grubu karşılaştırıldığında bazal hücreli karsinomlarda p53 boyanma oranı p53 yaygınlık ve p53 yoğunluk pozitiflikleri normal deri grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Normal deri grubunun p63 boyanma oranı ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

İki grup arasında p63 yaygınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 24)

	Keratoakantomlar		Bowen hastalığı		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	37,93	25,22	76,09	26,29	,000***
p63 %	78,52	18,12	94,45	6,04	,000***
p53 yaygınlık	1,67	,49	2,80	,52	,000***
p63 yaygınlık	2,57	,51	2,82	,39	,227
p53 yoğunluk	2,25	,75	2,75	,55	,070
p63 yoğunluk	2,43	,85	2,77	,43	,377

Tablo 25: Keratoakantom ile Bowen hastalığının istatistiksel karşılaştırılması

19) Keratoakantom grubu ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunun p53 ve p63 boyanma oranları ile p53 yaygınlık pozitiflikleri, keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 25)

	Keratoakantom		Aktinik keratoz		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	37,93	25,22	62,58	24,55	,007**
p63 %	78,52	18,12	92,22	5,95	,001***
p53 yaygınlık	1,67	,49	2,39	,66	,006**
p63 yaygınlık	2,57	,51	2,85	,37	,162
p53 yoğunluk	2,25	,75	2,83	,39	,034*
p63 yoğunluk	2,43	,85	2,85	,37	,231

Tablo 26: Keratoakantom ile aktinik keratozun istatistiksel karşılaştırılması

20) Keratoakantom grubu ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında aktinik keratoz grubunun p53 ve p63 boyanma oranları ve p53 yaygınlık ve yoğunluk pozitiflikleri, keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p < 0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık ve p63 yoğunluk bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p > 0.05$ (Tablo 26)

21) Keratoakantom grubu ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında keratoakantom grubunda p53 ve p63 boyanma oranları p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır. $p < 0,05$

	Keratoakantom		Normal deri		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	37,93	25,22	1,70	1,42	,000***
p63 %	78,52	18,12	98,67	,55	,000***
p53 yaygınlık	1,67	,49	1,00	,00	,007**
p63 yaygınlık	2,57	,51	3,00	,00	,084
p53 yoğunluk	2,25	,75	1,00	,00	,000***
p63 yoğunluk	2,43	,85	3,00	,00	,154

Tablo 27: Keratoakantom ile normal derinin istatistiksel karşılaştırılması

22) Keratoakantom grubu ile normal deri grubu karşılaştırıldığında keratoakantom grubunun p53 boyanma oranları, p53 yaygınlık ve p53 yoğunluk pozitiflikleri normal deri grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.01$ $p<0.001$

Normal deri grubunun p63 boyanma oranları keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık ve p63 yoğunluk bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 27)

	Bowen hastalığı		Aktinik keratoz		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	76,09	26,29	62,58	24,55	,025*
p63 %	94,45	6,04	92,22	5,95	,162
p53 yaygınlık	2,80	,52	2,39	,66	,017*
p63 yaygınlık	2,82	,39	2,85	,37	,798
p53 yoğunluk	2,75	,55	2,83	,39	,773
p63 yoğunluk	2,77	,43	2,85	,37	,520

Tablo 28: Bowen hastalığı ile aktinik keratozun istatistiksel karşılaştırılması

23) Bowen hastalığı grubu ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında Bowen grubunun p53 boyanma oranları ve p53 yaygınlık pozitiflikleri, aktinik keratoz grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.05$

Bu iki grup arasında p63 boyanma oranları, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunlukları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 28)

24) Bowen hastalığı grubu ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunun p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$

	Bowen hastalığı		Normal deri		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	76,09	26,29	1,70	1,42	,000***
p63 %	94,45	6,04	98,67	,55	,000***
p53 yaygınlık	2,80	,52	1,00	,00	,000***
p63 yaygınlık	2,82	,39	3,00	,00	,434
p53 yoğunluk	2,75	,55	1,00	,00	,000***
p63 yoğunluk	2,77	,43	3,00	,00	,325

Tablo 29: Bowen hastalığı ile normal derinin istatistiksel karşılaştırılması

25) Bowen hastalığı grubu ile normal deri grubu karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunun p53 boyanma oranları, p53 yaygınlık pozitiflikleri ve p53 yoğunluk pozitiflikleri normal deri grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Normal deri grubunun p63 boyanma oranları Bowen hastalık grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yoğunluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 29)

26) Aktinik keratoz grubu ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında aktinik keratoz grubunun p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$

	Aktinik keratoz		Normal deri		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
p53 %	62,58	24,55	1,70	1,42	,000***
p63 %	92,22	5,95	98,67	,55	,000***
p53 yaygınlık	2,39	,66	1,00	,00	,000***
p63 yaygınlık	2,85	,37	3,00	,00	,497
p53 yoğunluk	2,83	,39	1,00	,00	,000***
p63 yoğunluk	2,85	,37	3,00	,00	,497

Tablo 30: Aktinik keratoz ile normal derinin istatistiksel karşılaştırılması

27) Aktinik keratoz grubu ile normal deri grubu karşılaştırıldığında aktinik keratoz grubunun p53 boyanma oranları, p53 yaygınlık pozitiflikleri, p53 yoğunluk pozitiflikleri normal deri grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Normal deri grubunun p63 boyanma oranları aktinik keratoz grubuna göre anlamlı derecede fazladır. $p<0.001$

Bu iki grup arasında p63 yaygınlık ve p63 yoğunlukları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. $p>0.05$ (Tablo 30)

28) Normal deri grubu ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında normal deri grubunun p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık, p63 yaygınlık, p53 yoğunluk ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır. $p<0,05$

Boyama oranı	p53		p63		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Skumöz hücreli karsinom	50,28	34,33	88,36	9,65	,001***
Bazal hücreli karsinom	34,11	33,26	91,47	5,49	,000***
Keratoakantom	37,93	25,22	78,52	18,12	,005**
Bowen hastalığı	76,09	26,29	94,45	6,04	,006***
Aktinik keratoz	62,58	24,55	92,22	5,95	,000***
İn situ malign melanom	,00	,00	,00	,00	
Normal deri	1,70	1,42	98,67	,55	,005**
Yaygınlık					
Skumöz hücreli karsinom	2,00	,79	2,82	,39	,008**
Bazal hücreli karsinom	2,00	,74	2,74	,45	,003**
Keratoakantom	1,67	,49	2,57	,51	,009**
Bowen hastalığı	2,80	,52	2,82	,39	1,000
Aktinik keratoz	2,39	,66	2,85	,37	,008**
İn situ malign melanom	,00	,00	,00	,00	
Normal deri	1,00	,00	3,00	,00	,002**
Yoğunluk					
Skumöz hücreli karsinom	2,59	,71	2,76	,44	,334
Bazal hücreli karsinom	2,13	,69	2,35	,57	,197
Keratoakantom	2,25	,75	2,43	,85	,408
Bowen hastalığı	2,75	,55	2,77	,43	1,000
Aktinik keratoz	2,83	,39	2,85	,37	1,000
İn situ malign melanom	,00	,00	,00	,00	
Normal deri	1,00	,00	3,00	,00	,002**

Tablo 31: Tüm grupların karşılaştırmalı istatistiksel dökümü

29) Tüm gruplarda p63 ile boyanma oranları p53 ile boyanma oranlarından anlamlı şekilde büyüktür. $p<0.01$ ve $p<0.001$

30) Bowen hastalık grubu dışında tüm gruplarda p63 yaygınlık pozitiflik derecesi p53 yaygınlık pozitiflik derecesinden anlamlı şekilde büyüktür. $p<0.01$

31) Yalnızca normal deri grubunda p63 yoğunluk pozitiflik derecesi p53 yoğunluk pozitiflik derecesinden anlamlı şekilde büyüktür. $p<0.01$

	p53-p63 değer %	p53-p63 yaygınlık	p53-p63 yoğunluk
Skuamöz hücreli karsinom	-,248	-,402	,071
Bazal hücreli karsinom	,021	-,274	,224
Keratoakantom	-,089	-,327	-,188
Bowen hastalığı	-,075	,049	-,054
Aktinik keratoz	-,230	,280	,092

Tablo 32: Gruplar arası korelasyon analizi sonuçları

32) Gruplar arasında korelasyon analizi yapıldığında herhangi bir korelasyon izlenmedi. (Tablo 32)

TARTIŞMA

p53 insan kanser biyolojisinde oldukça fazla çalışılmış genlerden biridir (21). Bu gen kromozom 17'nin kısa kolunda yer alır (10,31). Genin ürünü (p53 proteini) 393 aminoasitten oluşan fosfoprotein olup nükleus yerleşimlidir (10) ve 53 kd boyutunda nükleer proteini kodlar (31). p53 sekans spesifik DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü olup saptanmış fizyolojik aktiviteleri apoptozis ve büyümede duraklamadır (21,25) ve normalde tümör supresör geni olarak görev alır (10). Bu protein 3 ana fonksiyonel bölge içerir (21,32). N-terminal transaktivasyon alanı (transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu), santral DNA bağlayan alan (spesifik DNA sekanslarına bağlanmadan sorumlu) ve C-terminal oligomerizasyon alanı (4 p53 molekülünün homotetramer oluşturmaya izin verir, yüksek afiniteli DNA bağlanması için gereklidir) (21).

Germline p53 mutasyonları insanlarda Li-Fraumeni kalıtsal kanser sendromuna yol açar. Bu hastalarda meme kanseri, sarkomlar, beyin tümörleri ve lösemi görülme riski belirgin olarak artmıştır. Benzer şekilde p53 $-/-$ ve p53 $+/-$ fareler normal olarak gelişir ancak lenfoma ve sarkomlar gibi tümörlerin gelişimine yatkındırlar. Bu nedenle fare ve insan kanserlerindeki genetik çalışmalar karsinogenezi p53 inaktivasyonunun önemini vurgulamaktadır (21).

p53 insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir ve inaktivasyonu insan karsinogenezi anahtar olay olarak kabul edilmektedir (21,22,32,33). İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonları saptanmıştır (23,17,24,25).

Doğal tip p53 tüm normal memeli hücrelerinin nükleuslarında bulunur (24). Doğal tip p53 proteini oldukça kısa ömre sahiptir (10,21,24). Bu nedenle doğal tip p53 protein konsantrasyonu genellikle immunhistokimyasal olarak saptanamayacak düzeydedir (10,24). p53 genindeki mutasyonlar daha uzun ömürlü ürün oluşumuna neden olur (10,17,24,34). p53 birikimi aynı zamanda yüksek miktardaki DNA hatalarına normal biyolojik yanıtı da yansıtabilir (24).

p53'ün fazla miktarda ekspresyonu apoptoziste artışa ve büyümede duraklamaya yol açabilir (21,25). Hücre bölünmesini durdurarak DNA tamiri için zaman yaratır (24). Fonksiyonel doğal tip p53'ün yokluğunda hücrelerde genetik hasar birikir ve bu hücreler artmış genetik instabilite gösterirler (21,22). Bu etkilerinin yanı sıra p53 yokluğu, anormal hücre büyümesine de yol açar (24). Tüm bu gözlemler p53 seviyesi ve aktivitesinin normal fizyolojik koşullar altında kontrol edilmesi gerekliliğini göstermektedir çünkü düşük seviyeler neoplazi ile ilişkilidir ve yüksek seviyeler oldukça zararlı sonuçlara neden olabilir (25).

p53 proteini normal dokularda DNA'ya hasar verici ajanlara yanıt olarak hızla artar (22). Bu gendeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına, onkojenik fonksiyonların kazanımına neden olur (22). Normal p53 fonksiyonu birkaç mekanizma ile kaybolabilir, bunlar genetik değişiklikler (mutasyonlar, delesyonlar, yeniden yapılanmalar ve genomik eklentiler), viral onkoproteinler ile protein komplekslerinin oluşumu (SV40T antijen, yüksek riskli HPV E6, EBV nükleer antijen-5 ve EBV çok erken protein) ile sellüler gen ürünlerine bağlanmadır (23).

p53 tümör supresör gen mutasyonları benign deri tümörlerinin invaziv skuamöz hücreli karsinoma dönüşmesinde önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir (17). İnsan tümörlerinde en sık tanımlanmış anomali p53 mutasyonlarıdır (35). p53 geninde mutasyonlar nonmelanotik deri kanserlerinin yaklaşık yarısında saptanmıştır (24). Skuamöz hücreli karsinom ve aktinik keratoz gibi deri tümörlerinde p53 ekspresyon fazlalığı sıklıkla mevcuttur ve tümör gelişim basamaklarında erken dönemde ortaya çıkabilir (10). Özellikle de skuamöz hücreli karsinomda invazyon gelişmeden önce p53 mutasyonları görülür (35). p53 genindeki mutasyonlar derinin skuamöz hücreli karsinomlarında sıklıkla bulunur (34,35).

p53 proteini hücre proliferasyon regülasyonu için gereklidir. Ekspresyon fazlalığı genellikle malign tümörlerde görülmekle birlikte hiperproliferasyon içeren liken planus, psöriazis, kronik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarında da skuamöz epitelde p53 ekspresyonunda fazlalık saptanır (22,24,36).

Sporadik meme kanserlerinde p53 mutasyonları sık görülen bir olaydır, invaziv kanserlerde %15-%50 oranında mevcuttur (31). Baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında ise %40-%50 oranında bildirilmiştir (37).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda kromozom 17'de yer alan p53 geninin yanı sıra p53'e belirgin yapısal ve sekans homoloji gösteren en az iki gen daha saptanmıştır (25,26). Kaghad ve arkadaşları insan kromozomu 1p36 üzerinde p73 adında bir proteini kodlayan lokus tespit etmişlerdir (27). Bu lokus sıklıkla nöroblastomlar ve diğer tümörlerde delesyonludur ve gen birçok polipeptidi kodlar. p73, p53 ile benzer bazı özelliklere sahiptir, p73 fazla miktarda üretildiğinde p53 ilişkili genlerin transkripsiyonunu ve apoptozisi arttırabilir (21,25,26). p73 mutasyonları insan tümörlerinde nadirdir ancak ekspresyon seviyelerinde değişiklikler gözlenebilir (26).

Yakın dönemde Yang ve arkadaşları p63 olarak adlandırdıkları p53 homologunu kodlayan 3q27-29'da yerleşen ikinci bir lokus tarif etmiştir (28). Farklı gruplar bağımsız olarak bu geni saptamış ve p40, p51, p73L ve CUSP gibi çeşitli isimler vermiştir (21,25,26,32). p73 ve p63

arasında birçok benzerlik vardır, bunlar çok sayıda izoform varlığı ve uzun C-terminal ekidir (26).

p63 geni en az altı majör transkript kodlar (26,37). Bunlardan transaktivasyon, DNA'yı bağlayan ve oligomerizasyon alanları içeren 3 protein p53'e benzer olup (TAp63 α , TAp63 β , TAp63 γ) apoptozisi indükleyebilir (28,37,38,39,40). Kodlanan diğer 3 protein (Δ Np63 α , Δ Np63 β , Δ Np63 γ) ise N-terminal transaktivasyon bölgesi içermez ve daha kısa olan N-terminal içermeyen p63 formları doğal tip p53 ile yapılan transaktivasyonu inhibe edebilir ve böylece onkogen olarak davranır.

p63 geni epitelyal gelişim ile ekstremit ve kraniofasiyal yapıların gelişimi için elzem rol oynar. İnsanlarda p63'deki defekt EEC (ektrodaktili, ektodermal displazi, yarık dudak ve bazen birliktelik gösterebilen yarık damak) sendromuna yol açar (21,38). p63 genini homozigot olarak içermeyen farelerde ekstremitler ve kraniofasiyal gelişimde majör defektler yanı sıra tüm skuamöz epitel ile epidermal ekler, meme, lakrimal, tükürük ve prostat glandlarının olmadığı saptanmıştır (29,30). Mezenkimal elemanlarda endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda p63 izlenmemiştir (41). Δ Np63 daha ziyade deri, prostat, uterin serviks, vajinal mukoza, ürotelyum, respiratuar sistem gibi epitelyal organların bazal hücreleri yanı sıra ter bezlerinin myoepitelyal hücrelerinde sabit olarak eksprese edilen predominant p63 izoformudur (28,29,30,41). Bu bulgular p63'ün (ve Δ Np63 α 'nın) ektodermal gelişimde rol oynadığı (21) ve çeşitli epitelyal dokulardaki kök hücre proliferasyonunun devamlılığı için gerekli olduğu görüşünü desteklemektedir (31).

p63'ün stratifiye skuamöz epitelde keratinosit diferansiasyonu ile ilişkili keratin 5 ve 14, loricrin, filaggrin, involucrin ve transglutaminaz 1 gibi ekspresyon belirleyicilerinin düzenlenmesinde ana role sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (29,30,32). p63 bu belirleyicilerin ekspresyonunu önce artırır ve kısa süre sonra p63 seviyeleri tedrici olarak azalır (32). Bu bulgular p63'ün bazalden suprabazal epidermal hücrelere tedrici azalması ile uyumludur (29,30,32).

p63 yüksek proliferatif potansiyeli olan keratinositlerin bir belirleyicisidir (42) ve stratifiye epiteli oluşturan epitelyal hücrelerin diferansiasyon ve özelleşmesi için temel bir faktör gibi görülmektedir (43). Normal kutanöz yara iyileşmesinde Δ Np63'ün evre bağımlı ekspresyonu saptanmıştır (42). Yara iyileşmesinin geç dönemlerinde bazal keratinositlerde p63'ün yüksek oranda saptanması, proliferatif potansiyelin sürdürülmesinde p63'ün kritik rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. p53 geni ile benzerliğine rağmen, p63 onkogen olarak görev alır (40,44). p63 sürecindeki düzensizliklerin tümör gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir (26).

Kuvvetli p63 ekspresyonu baş-boyun (37), deri (32), özefagus (39), konjonktiva (40), akciğer ve serviks (27) yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda gözlenmiştir. Auw-Haedrich ve arkadaşlarının konjonktival intraepitelyal neoplazi ve skuamöz hücreli karsinomlarda p63 ekspresyonunu incelediği çalışmada p63 ekspresyonunun arada kalınan olgularda normal ve displastik lezyonu ayırt etmede yardımcı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (40).

CUSP, p63'ün en fazla saptanan kutanöz izoformu olup p53 fonksiyonlarını in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (45). Dellavalle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CUSP ile skuamöz hücreli karsinomlarda kuvvetli immunreaktivite saptanmıştır. Az sayıda bazal hücreli karsinomda benzer immunreaktivite tespit edilmiştir.

p63 memedeki myoepitelyal hücreler için selektif bir belirleyicidir ve in situ ve invaziv karsinomların ayırımında artan tanısal değere sahiptir (31,41). Ayrıca meme ve prostat gibi adenokarsinomları da içeren glandüler epitelden kaynaklanan kanserlerde p63 ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir. Meme kanserlerinde bunun istisnası grade III invaziv duktal kanserlerdir, bu tümörlerde p63 ekspresyonu saptanmıştır (31).

p63 ekspresyonu normal insan epidermisi, kutanöz deri ekleri ve deri kanserlerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda p63 epidermal ve adneksiyel bazal/myoepitelyal hücrelerde saptanmıştır ve derinin epidermal veya adneksiyel tümörleri için tanısal bir belirleyici olabileceği görüşü öne sürülmüştür (38,43). Bunun yanısıra p63 immunreaktivitesinin skuamöz hücreli karsinomların fenotipik belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (32). Bu nedenle problemli olgularda adenokarsinomlar ile skuamöz hücreli karsinomların ayırımında kullanılabileceği iddia edilmektedir (39).

Ivan ve arkadaşlarının primer kutanöz tümörler ile deriye metastaz yapmış adenokarsinomlar ile ilgili yaptıkları çalışmada p63'ün benign ya da malign adneksiyel tümörler için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu, metastatik karsinomlarda p63 ile boyanmanın saptanmadığı, bu nedenle primer deri kanserleri ile metastatik deri adenokarsinomlarının ayırımında p63'ün yardımcı olabileceği bildirilmiştir (46).

Di Como ve arkadaşları mikroyarray teknolojisi ile çeşitli insan tümörlerinde p63 ekspresyonunun varlığını araştırmıştır (41). Bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar ile transizyonel hücreli karsinomlarda p63 ekspresyonunun yüksek oranda varlığı saptanırken meme ve prostat gibi organları da içeren adenokarsinomlarda p63 ekspresyonu izlenmemiştir. Timomalarda yüksek oranlarda p63 ekspresyonu gözlenmiştir. Non Hodgkin lenfomaların bir kısmında ise p63 ekspresyonunun varlığı saptanırken yumuşak doku sarkomları, mezotelyoma, hepatosellüler karsinom gibi tümörlerde p63 ekspresyonu tespit edilmemiştir.

Parsa ve arkadaşları p63'ün hem normal hem de neoplastik keratinositlerde eksprese olduğunu in vitro olarak göstermiş ve p63'ün keratinositlerin proliferatif kapasitesi için bir belirteç olduğu bildirilmişlerdir (32). p63'ün keratinositik tümörlerde anaplazi için tanısal ve prognostik belirleyici olabileceğini öne sürmüşlerdir. Urist ve arkadaşlarının mesane kanserlerinde p63 ekspresyonu ile ilgili yaptığı çalışmada transizyonel hücreli karsinomlu olgularda tümör grad ve evresi ilerledikçe p63 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (44). Benzer şekilde Riberio-Silva ve arkadaşları da meme kanserlerinde p63 ile yaptıkları çalışmada bu tümörlerde p63'ün evre ve grad ile korele olduğunu saptamışlar ve bu nedenle p63'ün meme kanserlerinde agresif gidişi belirleyebileceğini savunmaktadırlar (31)

Bu çalışmada, intraepidermal ve invaziv neoplastik deri lezyonlarında p53 ve p63 genlerinin, tümör gelişimindeki rolünü ortaya koymak amacı ile 1999-2005 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinden elde edilen 17 skuamöz hücreli karsinom, 23 bazal hücreli karsinom, 26 aktinik keratoz, 22 Bowen hastalığı, 16 keratoakantom, 7 in situ malign melanom ve 3 Paget hastalığı olgusu ile 10 tane güneş görmeyen alandan alınmış normal deri dokusunda p53 ve p63 ile immunhistokimyasal boya çalışmaları yapılarak bu lezyonlardaki boyanma özellikleri araştırılmıştır.

Normal deride p63 ile oldukça yüksek oranda, kuvvetli ve yaygın boyanma saptadık. Bu bulgu literatür ile uyumludur. p63 yüksek proliferatif potansiyeli olan keratinositlerin bir belirleyicisidir (42) ve stratifiye epiteli oluşturan epitelyal hücrelerin diferansiasyon ve özelleşmesi için temel bir faktör gibi görülmektedir (43).

Çalışmamızda Bowen hastalığında p53 ile oldukça yüksek oranda boyanma saptanmıştır (%76,09). Literatürde Bowen hastalığında p53 ekspresyon oranları %16,6 ile %80 arasında, ortalama %47,5 oranında bildirilmektedir (18). Bowen hastalığı patogenezinde UV ışık yanı sıra arsenik ve HPV enfeksiyonu da suçlanmaktadır. Kuo ve arkadaşları kronik arsenik maruziyeti olan ve olmayan Bowen hastalığı olgularında p53 ekspresyonunu immunhistokimyasal olarak araştırmışlardır (18). Arsenik maruziyeti olan grupta p53 ekspresyonunu diğer gruptan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Arsenik sonucu gelişen Bowen hastalığı ile arsenik ile ilişkisiz Bowen hastalığı karsinogenezinin farklı olduğunu öne sürmüşlerdir. Marchesa ve arkadaşları perianal Bowen hastalığında p53 immunreaktivitesini %33,3 oranında saptamıştır ve invaziv hastalık gelişen olgularda p53 oranlarının farklılık göstermediğini belirtmektedirler (17). Szerekes ve Giacomoni'nin 7 olgudan oluşan derinin Bowen hastalığında p53 ekspresyonunu araştırdığı çalışmada 4 olguda p53 ekspresyonunda artış (%29-%57) saptamışlardır (34).

Bu çalışmada bazal hücreli karsinom ile skuamöz hücreli karsinom arasında p53 ve p63 boyanma oranları açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak skuamöz hücreli karsinomların p53 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinomlardan anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır. Reis-Filho ve arkadaşlarının çalışmasında bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomlarda p63 ekspresyonları karşılaştırılmış ve benzer şekilde bazal hücreli karsinomların skuamöz hücreli karsinomlardan p63'ün anlamlı olarak daha diffüz ekspresyona sahip olduğu izlenmiştir (43). Bu sonuçlar, arada kalınan vakalarda p63 ile boyanma özelliğinin bahsi geçen iki tümörün ayırıcı tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bazal hücreli karsinomlarda p63 ile boyanma oranları literatürlerde yüksek oranlarda olarak bahsedilmektedir (38,41,43,47). Çalışmamızda p63 ile Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda bazal hücreli karsinomlardan daha yoğun boyanma varlığı tespit ettik. Bowen hastalığında p63 ile boyanma oranı ve boyanma yoğunluğu bazal hücreli karsinomlardan, aktinik keratozlarda p63 yoğunluğu bazal hücreli karsinomlardan anlamlı olarak daha fazlaydı. Park ve arkadaşları aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve bazal hücreli karsinomlarda p63 ile boyanma özelliklerini incelemişler ve Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda bazal hücreli karsinomdan daha yüksek oranda boyanma saptanmışlardır (47). Park ve arkadaşlarının sonuçları bulgularımız ile uyumluluk göstermektedir.

p53 ile boyanma oranını en yüksek oranda Bowen hastalığında, daha az oranlarda skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinomlarda saptadık. Liang ve arkadaşları Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinomlarda p53 ile immunhistokimyasal çalışma yapmışlardır (33). Bu üç lezyonun p53 ile boyanma oranları sıklık sırasına göre Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom şeklinde izlenmiştir. Liang ve arkadaşlarının sonuçları, çalışmamızın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Moles ve arkadaşlarının derinin skuamöz hücreli karsinimleri, bazal hücreli karsinom ve Bowen hastalığında PCR ve SSCP (single-stranded confirmation polymorphism) teknikleri ile p53 gen mutasyonlarını araştırdıkları çalışmada, bazal hücreli karsinomlarda %48, skuamöz hücreli karsinomlarda %15 oranında p53 mutasyonu saptanırken Bowen hastalığında p53 mutasyonu izlenmemiştir (48). Bu olguların çoğuna, ek olarak p53 ile immunhistokimyasal çalışma uygulanmış ve Bowen hastalığı olgularında p53 ile boyanma görülmemiştir. Moles ve arkadaşlarının çalışmasında p53 mutasyonun bulunmaması az sayıda olgunun varlığına bağlanabilir.

Skuamöz hücreli karsinomlar ile karşılaştırıldığında Bowen hastalığı grubunda p53 ve p63 boyanma oranları ile p53 yaygınlık pozitiflikleri anlamlı olarak daha yüksekti. Campbell ve

arkadaşları derinin Bowen hastalığında p53 ile sekanslama yaptıkları çalışmada %40 olguda p53 mutasyonu saptamışlardır (35). Campbell ve arkadaşları malignite gelişiminde p53 mutasyonlarının erken ve sık görülen bir olay olduğunu ve sıklıkla derinin skuamöz hücreli karsinomlarının invazyonunun önce görüldüğünü belirtmektedirler.

Skuamöz hücreli karsinom ile keratoakantom p53 ve p63 boyanma özellikleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki izlenmedi. Tsujita-Kyutoku ve arkadaşlarının epidermis ve deri ekleri ile bu yapılardan gelişen tümörlerde p63 ekspresyonunu inceledikleri çalışmada keratoakantomlarda bazal hücrelerde boyanma izlerken camsı hücrelerde boyama saptamamışlardır (38). Çalışmamızda keratoakantom olgularında p63 ile bazal ve parabazal hücrelerde yaygın boyanma olmakla birlikte merkezdeki camsı hücrelerde azalan oranlarda boyanma mevcuttur. Lu ve arkadaşlarının hücre siklus proteinlerinin benign, premalign ve malign deri lezyonlarındaki ekspresyonunu inceledikleri çalışmada keratoakantomlar ile skuamöz hücreli karsinomlar arasında p53 ile boyanma açısından belirgin farklılık saptamamışlardır (23). Bunun yerine PCNA ile skuamöz hücreli karsinomlarda keratoakantomlardan anlamlı olarak yüksek boyanma elde edilmiştir ve bu iki lezyonun ayırımında PCNA'nın yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.

Keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom arasında p53 ve p63 ile ilişki bulunmaması, keratoakantomun skuamöz hücreli karsinomun bir varyantı olduğu düşüncesini desteklemektedir (7). Bu görüşe göre keratoakantom skuamöz hücreli karsinom spektrumunun en benign ucunu temsil etmektedir. Bu görüşün dışında keratoakantomlardaki p53 pozitifliği bu lezyonlarda UV vb. etkilere sekonder gelişebilecek mutasyonlarla açıklanabilir.

Keratinositlerden köken alan intraepidermal ve invaziv deri tümörlerinde p63 ile yüksek oranda, yaygın ve yoğun boyanma saptadık. Tersine in situ malign melanom gibi melanosit kökenli, Paget hastalığı gibi glandüler kökenli lezyonlarda p63 ile boyanma izlemedik. Bu bulgular küçük biopsi örneklerinde keratinosit, melanosit ve glandüler kökenli noninvaziv malignitelerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir.

Paget hastalığında p63 ile boyanma mevcut olmayıp p53 ile %5-%88 arasında değişen, farklı boyanma yoğunluğu ve ++/+++ boyanma yaygınlığı şeklinde boyanma izlendi. Tsujita-Kyutoku ve arkadaşlarının epidermis ve epidermal deri ekleri ile bu yapılardan gelişen tümörlerdeki p63 boyanma yoğunluğunu araştırdıkları çalışmada Paget hastalığı grubunda yer alan 11 olgunun hiçbirinde p63 ile boyanma görülmemiştir (38).

Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda p53 boyanma oranları oldukça yüksek değerlerde idi. Bunun aksine, in situ malign melanom grubunda p53 ile boyanma izlemedik. Bu

bulguların eşliğinde Bowen hastalığı, aktinik keratoz ve in situ malign melanom gibi intraepidermal malignitelerin ayırımında p53 boyanma oranları faydalı olabilir.

Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda keratoakantomlara göre daha yüksek oranlarda p63 boyanma oranları saptadık. Bu bulgu bahsedilen bu lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

İn situ malign melanom olgularında p53 ve p63 ekspresyonu izlemedik. Literatürde in situ malign melanom olgularında p53 ekspresyonunu oldukça fazla araştırılmış olup p63 ekspresyonunu araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Aktinik keratozlarda yüksek p53 (ortalama %62,58) ve p63 (ortalama %92,22) boyanma oranları, yüksek oranda p53 ve p63 boyanma yaygınlığı ile p53 ve p63 boyanma yoğunluğu saptadık. Literatürde aktinik keratozlarda p63 boyanma özelliklerini araştıran iki çalışma mevcuttur. Park ve arkadaşlarının çalışmasında 10 olgudan oluşan aktinik keratoz grubunda tüm olgularda p63 ile epidermin tüm tabakalarında yaygın boyanma, p53 ile olguların yarısında az veya orta yaygınlıkta boyanma izlenmiştir (47). Wrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 7 olgudan oluşan aktinik keratoz grubunda p63 ile olgulardan birinde bazal, diğerlerinde ise bazal ve diffüz tarzda boyanma saptanmıştır (49). Wrone ve arkadaşlarının ortalama hücre sayısını hesaplayarak yaptıkları bu çalışmada p63 ile aktinik keratoz ve normal deri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Lu ve arkadaşlarının çalışmasında aktinik keratozlarda p53 boyanma oranı 79,2 olarak saptanmış olup boyanma yoğunluğu orta ya da yoğun olarak görülmüştür (23). Ishida ve arkadaşlarının çalışmasında ise aktinik keratoz olgularının %73,3'ünde p53 ile boyanma mevcut olup boyanma bowenoid tip aktinik keratoz grubu hariç diğer gruplarda bazal ve suprabazal karakterde izlenmiştir (50).

Bowen hastalığı ile aktinik keratoz arasında p63 ile boyanma oranları açısından anlamlı fark izlemedik. Park ve arkadaşları, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda p63 ile yaygın ve yoğun boyanma saptamışlardır (47). Her iki lezyonda da p63 ile boyanma oranının yüksek değerlerde saptanması bu lezyonlardaki yüksek proliferasyon varlığını yansıtır olabilir.

Bowen hastalığında p53 ile olguların 1/3'ünde lezyon alanındaki bazal hücrelerde boyanma olmadığını gözledik. Ishida ve arkadaşlarının yaptıkları aktinik keratoz ve Bowen hastalığının karşılaştırıldığı çalışmada bu iki lezyon arasındaki var olabilecek farkları tespit etmek amacı ile olgulara DNA instabilite testi ve p53 ile immunhistokimyasal boyama uygulanmıştır (50). DNA instabilite testinde Bowen hastalığında bazal hücrelerin tamamının negatif olduğu, p53 ile bu hücrelerde boyanma olmadığı saptanmıştır. Aktinik keratozlu

olgularda bowenoid grup hariç tüm alt tiplerde bazal hücrelerde p53 ile boyanma yanı sıra DNA instabilitesi gözlenmiştir. Araştırmacılar Bowen hastalığı ile bowenoid aktinik keratozda bazal hücrelerin kanser hücreleri ile yer değiştirmedeği ve bu hücrelerin korunduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Skumöz hücreli karsinomlarda p63 ve p53 ile diferansiasyon grupları arasında boyanma özellikleri açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Benzer şekilde, Lu ve arkadaşlarının çalışmasında skumöz hücreli karsinomlarda tümör diferansiyasyonu ile p53 ekspresyonu arasında ilişki gözlenmemiştir (23). Nylander ve arkadaşlarının baş boyun yerleşimli skumöz hücreli karsinomlarda p53 ekspresyonunu araştırdığı çalışmada ise tümör evresi ile p53 ekspresyonu arasında korelasyon olduğunu bildirilmektedir (51).

Bortoluzzi ve arkadaşlarının oral lezyonlarda p63 ve p53 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, skumöz hücreli karsinomlarda orta derecede diferansiye grupta p63 boyanması iyi diferansiye gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (37). p53 ile boyanma oranları ise kötü diferansiye tümörlerde, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerden daha düşük oranda gözlenmiş ancak istatistiksel anlamı bu çalışmada irdelenmemiştir. Park ve arkadaşlarının çalışmasında p63 ekspresyonu grad I ve II skumöz hücreli karsinomlarda bazal benzeri dağılım gösteren değişken boyanma, grad III de ise indiferansiye hücrelerde yoğun boyanma izlenmiştir (47). Reis-Filho ve arkadaşlarının çalışmasında grad I skumöz hücreli karsinomlarda p63 ile bazal benzeri boyanma paterni, grad II ve grad III lezyonlarda ise indiferansiye hücrelerde yoğun boyanma görülmüştür (43). Urist ve arkadaşlarının mesane kanserlerinde p63 ekspresyonu ile ilgili yaptığı çalışmada transizyonel hücreli karsinomlu olgularda tümör grad ve evresi ilerledikçe p63 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (44). Parsa ve arkadaşları skumöz hücreli karsinomlarda p63 ile boyanan hücre sayısı ve bu hücrelerin dağılımının tümörün anaplazi derecesi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (32). Bu nedenle de p63'ün keratinosit kökenli tümörlerde anaplazi derecesi için tanısal ve prognostik belirleyici olabileceğini önermektedirler.

Bazal hücreli karsinomlarda p53 ile epidermis ile bağlantılı ve yüzeye daha yakın olan tümör adalarında boyanmanın daha yoğun olduğunu gözledik. Literatürde bazal hücreli karsinomlarda p53 ile bu paternde boyanma özelliğinden hiç bahsedilmemiştir.

Çalışmamızda aktinik keratozlarda Cockerell'in önerdiği üçlü grad sistemi (11,12) kullanılmıştır. Aktinik keratozlarda altgrup ile atipi oranı grupları açısından p63 ve p53 ile fark izlememiştir. Benzer şekilde Ishida ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertrofik, atrofik, akantolitik ve bowenoid tip aktinik keratoz grupları arasında p53 ile boyanma açısından farklılık saptanmamıştır (50). Shimizu ve arkadaşlarının aktinik keratozlarda p53

boyanma paternlerini inceledikleri çalışmada aktinik keratoz olguları epidermisdeki atipik hücrelerin oranına göre dört gruba ayrılmıştır (10). Shimizu ve arkadaşlarının çalışmasında ise atipik hücreler epidermiste %25'ten azsa grad I, %25-%50 arasında ise grad II, %50-%75 arasındaysa grad III ve %75'ten fazla ise grad IV olarak tanımlanmıştır. Olguların büyük çoğunluğunda p53 ile boyanma saptanmış olup grad I ile grad II ile grad I ve grad III lezyonlarda ortalama p53 oranları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Aktinik keratozlardaki proliferatif aktiviteyi saptamak için kullanışlı bir belirleyici olabileceği önerilmiştir.

Bu çalışmada skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, keratoakantom, Bowen hastalığı ve aktinik keratoz grupları arasında p53 ve p63 boyanma oranları, boyanma yoğunlukları ve yaygınlıkları açısından herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Park ve arkadaşlarının skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gruplarında p53, p63 survivin ve hTERT'in boyanma özelliklerinin incelendiği çalışmada bu tümör gruplarında p63 ekspresyonu ile p53 ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (47). Park ve arkadaşlarının çalışmasında belli deri kanserlerinin gelişiminde p53 ve p63 yanı sıra survivin ve hTERT'in muhtemel rolleri üzerinde de durulmaktadır.

SONUÇLAR

- 1- Paget hastalığında p63 ile, in situ malign melanomlarda p53 ve p63 ile boyanma görülmemiştir.
- 2- Skuamöz hücreli karsinomlar ile bazal hücreli karsinomlar karşılaştırıldığında, skuamöz hücreli karsinomların p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır.
- 3- Skuamöz hücreli karsinomlar ile keratoakantomlar karşılaştırıldığında, p53 ve p63 boyanma oranları, p53 ve p63 yaygınlık ile p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.
- 4- Skuamöz hücreli karsinomlar ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında, Bowen hastalığı grubunda p53 ve p63 boyanma oranları ve p53 yaygınlık pozitiflikleri skuamöz hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır.
- 5- Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, keratoakantom, aktinik keratoz ve Bowen hastalığı grupları ile in situ malign melanom grubu karşılaştırıldığında, bu gruplarda p53 ve p63 boyanma oranları, p53 ve p63 yaygınlık ile p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri in situ malign melanoma göre anlamlı derecede fazladır.
- 6- Normal deri grubunun p63 boyanma oranı skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, keratoakantom, aktinik keratoz ve in situ malign melanomdan anlamlı derecede fazladır.
- 7- Bazal hücreli karsinom ile keratoakantom grupları karşılaştırıldığında, bazal hücreli karsinomların p63 boyanma oranları keratoakantomlardan anlamlı derecede fazladır.
- 8- Bazal hücreli karsinom ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında, Bowen hastalığı grubunun p53 ve p63 boyanma oranları, p53 yaygınlık pozitiflikleri, p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır.
- 9- Bazal hücreli karsinomlar ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında, aktinik keratoz grubunun p53 boyanma oranı, p53 ve p63 yoğunluk pozitiflikleri bazal hücreli karsinoma göre anlamlı derecede fazladır.
- 10- Keratoakantom grubu ile Bowen hastalığı grubu karşılaştırıldığında, Bowen hastalığı grubunun p53 ve p63 boyanma oranları ile p53 yaygınlık pozitiflikleri, keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır.
- 11- Keratoakantom grubu ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında, aktinik keratoz grubunun p53 ve p63 boyanma oranları ve p53 yaygınlık ve yoğunluk pozitiflikleri, keratoakantom grubuna göre anlamlı derecede fazladır.

- 12- Bowen hastalığı grubu ile aktinik keratoz grubu karşılaştırıldığında Bowen grubunun p53 boyanma oranları ve p53 yaygınlık pozitiflikleri, aktinik keratoz grubuna göre anlamlı derecede fazladır.
- 13- Tüm gruplarda p63 ile boyanma oranları p53 ile boyanma oranlarından anlamlı şekilde büyüktür.
- 14- Bowen hastalığı grubu dışında tüm gruplarda p63 yaygınlık pozitiflik derecesi p53 yaygınlık pozitiflik derecesinden anlamlı şekilde büyüktür.
- 15- Yalnızca normal deri grubunda p63 yoğunluk pozitiflik derecesi p53 yoğunluk pozitiflik derecesinden anlamlı şekilde büyüktür.
- 16- Gruplar arasında korelasyon analizi yapıldığında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir.
- 17- Bowen hastalığı grubunda p53 ile olgularda geniş alanda boyanma görülmekle birlikte olguların 1/3'ünde bazal tabakanın kesintisiz tarzda boyanmadığı izlenmiştir.
- 18- Bazal hücreli karsinomlarda, p53 ile olguların 1/3'ünde boyanmanın özellikle epidermis ile ilişkili ve epiderminin hemen altındaki tümör adalarında daha yoğun olduğu görülmüştür.

ÖNERİLER

- 1- Bazal hücreli karsinomların skuamöz hücreli karsinomlara oranla p63 ile daha diffüz boyandığı saptanmış olup p63 ile boyanma özelliği bu iki tümörün ayırımında kullanılabilir.
- 2- Keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom arasında p53 ve p63 ile ilişki bulunmaması, keratoakantomun skuamöz hücreli karsinomun bir varyantı olduğu düşüncesini destekleyebilir.
- 3- Keratinositlerden köken alan intraepidermal ve invaziv deri tümörlerinde p63 ile yüksek oranda, yaygın ve yoğun boyanma saptanmıştır. Tersine in situ malign melanom gibi melanosit kökenli, Paget hastalığı gibi glandüler kökenli lezyonlarda p63 ile boyanma izlenmemiştir. Bu bulgular küçük biopsi örneklerinde keratinosit, melanosit ve glandüler kökenli noninvaziv malignitelerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir.
- 4- Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda p53 boyanma oranları oldukça yüksek değerlerde saptanmıştır. Bunun aksine, in situ malign melanom grubunda p53 ile boyanma izlenmemiştir. Bu bulguların eşliğinde Bowen hastalığı, aktinik keratoz ve in situ malign melanom gibi intraepidermal malignitelerin ayırımında p53 boyanma oranları faydalı olabilir.
- 5- Bowen hastalığı ve aktinik keratozlarda keratoakantomlara göre daha yüksek oranlarda p63 boyanma oranları saptanmıştır. Bu bulgu bahsedilen lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.
- 6- Olgularda seyrek olarak p53 ve p63 ile zayıf boyanma saptanmıştır. Zayıf boyanmanın önemini saptamak için ileri biyolojik çalışmalar yapılmalıdır.
- 7- İndiferansiye tümörlerde lezyonun keratinositik doğasını belirlemek için p63 kullanılabilir.

ÖZET

Amaç: p53 proteini intraepidermal ve invaziv neoplastik deri lezyonlarında sıklıkla tanımlanan ve tümör gelişiminin erken basamağında rol oynadığı kabul edilen bir belirleyicidir. p63 ise p53 tümör baskılayıcı geninin homologue olup skuamöz epitelin bazal tabakasında eksprese olmaktadır. p63 geni skuamöz epitelin gelişiminde rol oynamakla birlikte p53 geninden farklı olarak onkogen şeklinde davranmaktadır. Bu çalışmada intraepidermal ve invaziv neoplastik deri lezyonlarının gelişiminde p63'ün rolü yanı sıra p63 ve p53 geni arasındaki ilişki incelenmektedir.

Materyal-Metod: 1999-2005 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinden elde edilen 17 skuamöz hücreli karsinom, 23 bazal hücreli karsinom, 26 aktinik keratoz, 22 Bowen hastalığı, 16 keratoakantom, 7 in situ malign melanom ve 3 Paget hastalığı ile 10 adet güneş görmeyen alandan alınmış normal deri dokusu çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların parafin bloklarından hazırlanan kesitlere p63 ve p53 ile immunhistokimyasal çalışma uygulanmıştır. Paget hastalığı ve in situ malign melanom olgularında daha az oranda olmakla birlikte tüm örnekler için p53 ve p63 ile boyanmış lamalardan lezyonlu 1000 adet hücre sayılmış ve nükleer boyanmanın oranı, boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı belirlenmiştir. Gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: p53 ile skuamöz hücreli karsinomlarda %1-98 (ortalama %50,28), bazal hücreli karsinomlarda %1-97,07 (ortalama %34,11), keratoakantomlarda %3-67,27 (ortalama %37,93), Bowen hastalığında %1-98 (ortalama 76,09), aktinik keratozlarda %4,44-93,8 (ortalama 62,58), Paget hastalığında %5-88,35 (ortalama %47,78) boyanma izlenmiştir. p63 ile skuamöz hücreli karsinomlarda %57,65-98,12 (ortalama %88,36), bazal hücreli karsinomlarda %79,72-98,74 (ortalama %91,47), keratoakantomlarda %34,04-94,06 (ortalama %78,52), Bowen hastalığında %69,13-98,95 (ortalama %94,45), aktinik keratozlarda %80,77-98,19 (ortalama %92,22) oranında boyanma saptanmıştır. p53 ile in situ malign melanom ve Paget hastalığında boyanma görülmemiştir. Normal deride ise p53 ile %1-5 (ortalama %1,7), p63 ile %98,14-99,63 (ortalama %98,67) boyanma izlenmiştir.

Sonuç: İntraepidermal ve invaziv neoplastik deri lezyonları ile normal deri arasında p63 boyanma oranları açısından belirgin farklılık bulunmamıştır. p63 ile boyanma oranları sıklık sırasına göre Bowen hastalığı, aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve keratoakantom şeklinde görülmüş olup bu lezyonlarda yüksek oranlarda boyanma saptanmıştır. Bu bulgularla panp63'ten ziyade farklı p63 izoformlarının tümör

gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Nitekim p53 ve panp63 boyanma oranları arasında anlamlı fark bulunmaması da bu şekilde açıklanabilir. Keratinositlerden köken alan intraepidermal ve invaziv deri tümörlerinde p63 ile yüksek oranda boyanma görülmekle birlikte in situ malign melanom ve Paget hastalığında boyanma olmaması özellikle küçük biopsi ile örneklenen dokularda keratinosit, melanosit ve glandüler kökenli intraepidermal malignitelerin ayırıcı tanısında kullanılabilir.



KAYNAKLAR

- 1- Philip H McKee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, The Structure and Function of the Skin, Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 1 Third Edition, China, Elsevier Limited, 2005: 1-36,
- 2- Carlos D. Urmacher-Normal Skin In: Stephen S. Sternberg ed. Histology for Pathologists Second Edition, China, Lippincott-Raven Publishers, 1997:25-45.
- 3- George F. Murphy- Histopathology of the Skin In: David E. Elder ed. Lever's Histopathology of the Skin Ninth Edition, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:9-58.
- 4- Nigel Kirkham-Tumors and Cysts of the Epidermis, In: David E. Elder ed. Lever's Histopathology of the Skin Ninth Edition, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 805-866.
- 5- Goldberg LH, Joseph AK, Tschien JA. Proliferative actinic keratosis. International Journal of Dermatology. 1994; 33: 341-345.
- 6- Goldberg LH, Chang JR, Baer SC, Schmidt JD. Proliferative actinic keratosis: three representative cases. Dermatologic Surgery 2000; 26: 65-69.
- 7- Thomas Brenn, Philip H McKee-Tumors of the Surface Epithelium In:Philip H McKee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, eds. Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 2 Third Edition, China, Elsevier Limited, 2005: 1153-1240
- 8- Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving schemes. Clinics in Dermatology 2004; 22:189-196.
- 9- Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratosis to squamous cell carcinomas in humans. British Journal of Dermatology 2002; 146: 810-815.
- 10- Shimizu T, Oga A, Murakami T, Muto M. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. Clinical and Laboratory Investigations 1999;199:113-118.
- 11- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis") Journal of American Academy of Dermatology 2000; 42:11-17.
- 12- Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). Journal of Drugs Dermatology 2005; 4: 462-467.
- 13-Heaphy MR, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. Journal of the American Academy of Dermatology 2000; 43:138-150.

- 14- Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 1216-1217.
- 15- Scurry J. Grading of actinic keratosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44:1052-1053.
- 16- Philip H McKee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, *Cutaneous Metastases and Paget's Disease of the Skin Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 2 Third Edition*, China, Elsevier Limited, 2005:1497-1518.
- 17- Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients diseases of the colon and rectum 1997;40:1286-1293.
- 18- Kuo TT, Hu S, LO SK, Chan HL. p53 expression and proliferative activity in Bowen's disease with or without chronic arsenic exposure *Human Pathology* 1997; 28:786-790.
- 19- Philip H McKee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, *Melanoma, Pathology of the Skin with Clinical Correlations Vol 2 Third Edition*, China, Elsevier Limited, 2005: 1309-1356,
- 20- David E. Elder, Rosalie Elenitsas, George F. Murphy, Xiaowei Xu-Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma, In: David E. Elder ed. *Lever's Histopathology of the Skin Ninth Edition*, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 715-804.
- 21- Irwin MS, Kaelin Jr WG. Role of the newer p53 family proteins in malignancy. *Apoptosis* 2001;6:17-29.
- 22- Batinac T, Zamolo G, Jonjić N, Gruber F, Petrovečki M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004;90:120-127.
- 23- Lu S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjänen K, Havu VK, Syrjänen S. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF-1), PCNA and ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. *Acta Dermato Venereologica* 1999;79:268-273.
- 24- Hannuksela-Svahn A, Pääkkö P, Autio P, Reunela T, Karnoven J, Vähäkangas K. Expression of p53 protein before and after PUVA treatment in psoriasis. *Acta Dermato Venereologica* 1999;79:195-199.
- 25- Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, Royston DJ, Nylander K, Carey FA, Kernohan NM. Expression of the p53 homologue p63 α and Δ Np63 α in normal and neoplastic cells. *Carcinogenesis* 2000;21:153-160.
- 26- Nylander K, Coates PJ, Hall PA. Characterization of the expression pattern of p63 α and Δ Np63 α in benign and malignant oral epithelial lesions. *International Journal of Cancer* 2000; 87:368-372.

- 27- Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, Valent A, Minty A, Chalon P, Lelias JM, Dumont X, Ferrara P, McKeon F, Caput D. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997; 90:809-819.
- 28- Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, Caput D, McKeon F. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Molecular Cell* 1998;2:305-316.
- 29- Yang A, Schweitzer R, Sun Deqin, Kaghad M, Walker, Bronson RT, Tabin C, Sharpe A, Caput D, Crum C, McKeon F. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999;398:714-718
- 30- Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999;398:708-713
- 31- Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, Zucoloto S. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Archives of Laboratory and Laboratory Medicine* 2003;127:336-340
- 32- Parsa R, Yang A, McKeon F, Gren H. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 1999;113:1099-1105.
- 33- Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, Takeuchi T, Iwata J, Chen BK, Sonobe H. Sun-exposure and aging-dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Archiv* 1999;434:193-199.
- 34- Szekeres G, De Giacomoni P. Ki-67 and p53 expression in cutaneous Bowen's disease: an immunohistochemical study of fixed-embedded tissue selections *Acta Dermato Venereologica* 1994;74:95-97.
- 35- Campbell C, Quinn Ag, Ro YS, Angus B, Rees JL. p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1993;100:746-748.
- 36- Soini Y, Kamel D, Paakko P, Lehto VP, Oikarinen A, Vahhhakangas KV. Aberrant accumulation of p53 associates with Ki67 and mitotic count in benign skin lesions. *British Journal of Dermatology* 1994;131:514-520.
- 37- Bortoluzzi MC, Yurgel LS, Dekker NP, Jordan RCK, Regezi JA. Assesment of p63 expression in oral squamous cell carcinomas and dysplasias. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 2004; 98:698-704.

- 38- Tsujita-Kyutoku M, Kiuchi K, Danbara N, Yuri T, Senzaki H, Tsubura A. p63 expression in normal human epidermis and epidermal appendages and their tumors. *Journal of Cutaneous Pathology* 2003; 30:11-17.
- 39- Geddert H, Kiel S, Heep HJ, Gabbert HE, Sarbia M. The role of p63 and Δ Np63 (p40) protein expression and gene amplification in esophageal carcinogenesis. *Human Pathology* 2003; 34:850-856.
- 40- Auw-Haedrich C, Sundmacher R, Freudenberg N, Spelsberg H, Feltgen N, Maier P, Reinhard T. Expression of p63 in conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophtalmology* 2006;244:96-103.
- 41- Di Como CJ, Urist MJ, Babayan C, Teruya-Feldstein J, Pohar K, Hoos A, Cordon-Cardo C. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clinical Cancer Research* 2002;8:494-501.
- 42- Noszczyk BH, Majewski ST. p63 expression during normal cutaneous wound healing in humans. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001;108:1242-1247.
- 43- Reis-Filho JS, Torio B, Albergaria A, Schmitt FC. p63 expression in normal and usual cutaneous carcinomas. *Journal of Cutaneous Pathology* 2002;29:517-523.
- 44- Urist MJ, Di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C. Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer. *The American Journal of Pathology* 2002;161:1199-1206.
- 45- Dellavalle RP, Walsh P, Marchbank A, Grayson TE, Su L-J, Parker ER, DeGregori J, Penheiter K, Aszterbaum M, Epstein Eh Jr, Lee LA. CUSP/p63 expression in basal cell carcinoma. *Experimental Dermatology* 2002;11:203-208.
- 46- Ivan D, Diwan AH, Prieto VG. Expression of p63 in primary cutaneous adnexal neoplasms and adenocarcinoma metastatic to skin. *Modern Pathology* 2005;18:137-142
- 47- Park HR, Min SK, Cho HD, Kim KH, Shin HS, Park YE. Expression profiles of p63, p53, survivin, and hTERT in skin tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*.2004;31:544-549.
- 48- Moles JP, Moyret C, Guillot B, Jeanteur P, Guilhou JJ, Theillet C, Basset-Sequin N. p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene* 1993;8:583-588.
- 49- Wrone DA, Yoo SY, Chipps LK, Moy RL. The expression of p63 in actinic keratosis, seborrheic keratosis and cutaneous squamous cell carcinomas. *Dermatologic Surgery* 2004;30:1299-1302.
- 50-Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, Immura Y, Noriki S, Fukuda M. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis:

preserved normal basal cells in Bowen's disease. *European Journal of Histochemistry* 2001;45:177-190.

51- Nylander K, Stenling R, Gustafsson H, Zackrisson B, Roos G. p53 expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1995;75:87-93.

