

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

**AKTİNİK KERATOZ ve SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA
SUPRABASİN, İSTMİN-1 ve PODOKALİKSİN
İMMUNREAKTİVİTESİNİN İMMUNHİSTOKİMYASAL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep KULCU KIZILKAYA**

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

**ELAZIĞ
2024**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Betül DEMİR

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Betül DEMİR _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Bu tezin yürütülmesi ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana her açıdan örnek olan, benden hiçbir bilgi ve deneyimini esirgemeyen, beni her zaman yüreklendiren, hayat görüşü ile yoluma ışık tutan, öğrencisi olmayı bir şans olarak gördüğüm tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Demet Çiçek'e; birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum, verdiği tüm emekler, gösterdiği tüm fedakârlıklar ve öğrettiği her bir bilgi için Prof. Dr. Betül Demir'e sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca bugüne kadar bana güvenini hiç yitirmeyen, yaşadığım tüm zorluklarda arkamda duran ve iyimser kalmamı sağlayan çok sevgili eşime; beni bugünlere getirmek için sonsuz çaba ve emekleri için sevgili aileme çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca tüm zorlukları kolaylaştıran, beni motive eden asistan arkadaşlarıma ve Fırat Üniversitesi Dermatoloji Kliniği ailesine de teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada Aktinik Keratoz (AK) ve Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK)'lu hastaların lezyonlu deri örneklerinde İsthmin-1 (İSM-1), Podokaliksin (PODXL) ve Suprabasin (SBSN) immunreaktivitelerini immunhistokimyasal olarak incelenmesi amaçlandı. Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 20 adet AK, 20 adet SHK tanısı konmuş deri dokusu örneği ve kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki herhangi bir patolojiye rastlanmayan sağlıklı deri dokusu örneği olmak üzere toplam 60 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmaya alınmadı. Elde edilen deri örneklerinin tanıları doğrulandıktan sonra parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan doku kesitlerine PODXL, İSM-1 ve SBSN için indirekt immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu yöntemle primer antikörlerle nemli ortamda inkübe edilmiş dokulara biyotinli sekonder antikör uygulanarak ve streptavidinli enzimle (peroksidaz veya alkalen fosfataz) inkübasyon yapıldı ve enzim substratı olan 3-Amino-9-Ethylkarbazole (AEC) veya 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) kromojenleri uygulandı. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) kriter alınarak bir histoskor oluşturuldu. Hesaplamalarda histoskor = yaygınlık x şiddet formülü kullanıldı.

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

Bu çalışmada AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun PODXL histoskorlarının ortalaması 0,31; 0,9; 1,24 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun İSM-1 histoskorlarının ortalaması 0,19; 0,82; 2,61 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun SBSN histoskorlarının ortalaması 0,19; 0,8; 0,6 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç olarak, PODXL, İSM-1 ve SBSN'nin AK ve SHK tanı, tedavi ve yönetiminde önemli moleküllerdir. Ancak bu moleküllerin potansiyel tıbbi önemlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, çelişkili durumların daha iyi aydınlatılabilmesi için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aktinik keratoz, skuamöz hücreli karsinom, isthmin-1, suprabasin, podokaliksin



ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION OF THE IMMUNOREACTIVITY OF SUPRABASIN, ISTHMIN-1 AND PODOCALYXIN IN ACTINIC KERATOSIS AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA

The aim of this study was to immunohistochemically investigate the immunoreactivities of Isthmin-1 (ISM-1), Podocalyxin (PODXL) and Suprabasin (SBSN) in lesional skin samples of patients with Actinic Keratosis (AK) and Squamous Cell Carcinoma (SCC). A total of 60 tissue samples were used from the archives of the Department of Pathology, including 20 skin tissue samples diagnosed with AK, 20 skin tissue samples diagnosed with SCC, and 20 healthy skin tissue samples with no pathology found adjacent to the diseased tissue to form the control group. Tissue samples from patients diagnosed with other dermatological diseases or malignancies and those with diabetes mellitus were not included in the study. After confirming the diagnoses of the obtained skin samples, indirect immunohistochemical staining was performed for PODXL, ISM-1 and SBSN on tissue sections of 5-6 μm thickness taken from paraffin blocks. With this method, tissues incubated with primary antibody in a humid environment were incubated with biotinylated secondary antibody and incubation was performed with streptavidin enzyme (peroxidase or alkaline phosphatase) and enzyme substrate 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) or 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) chromogens were applied. A histoscore was created by taking the prevalence (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%) and severity (0: none, +0.5: very little, +1: little, +2: moderate, +3: severe) of immunoreactivity in staining as criteria. Histoscore = prevalence x severity formula was used in calculations.

The obtained data were analyzed using the statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) package program. After the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality tests, independent sample t-test was used for variables with two groups and analysis of variance (ANOVA) was used for variables with more than two groups. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

In this study, the mean PODXL histoscores of the AK patient group, SCC patient group and control group were found to be 0.31; 0.9; 1.24 (respectively). This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). The mean ISM-1 histoscores of the AK patient group, SCC patient group and control group were found to be 0.19; 0.82; 2.61 (respectively). This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). The mean SBSN histoscores of the AK patient group, SCC patient group and control group were found to be 0.19; 0.8; 0.6 (respectively). This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$).

In conclusion, PODXL, ISM-1 and SBSN are important molecules in the diagnosis, treatment and management of AK and SHK. However, further studies are needed in the future to better understand the potential medical importance of these molecules and to better elucidate the contradictory situations.

Keywords: Actinic keratosis, squamous cell carcinoma, isthmin-1, suprabasin, podocalyxin

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
KISALTMALAR LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. Aktinik Keratozla İlgili Genel Bilgiler	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	5
1.1.4. Tanı	5
1.1.5. Histopatoloji	7
1.1.6. Klinik Alt Tipler	8
1.1.7. Ayırıcı Tanı	9
1.1.8. Yönetim ve Tedavi	9
1.1.8.1. Lezyona Yönelik Tedaviler	12
1.1.8.2. Alana Yönelik Tedaviler	14
1.1.8.3. Kombinasyon Tedavileri	23
1.1.8.4. Anatomik Bölgelere Göre Tedavi	24
1.1.8.5. İmmun Suprese Hastalarda Tedavi	25
1.1.8.6. Tedavi Başarısızlığı	26
1.1.8.7. Korunma	26
1.1.8.8. Takip	27
1.1.8.9. Gelecek Tedaviler	27
1.2. Skuamöz Hücreli Karsinomla İlgili Genel Bilgiler	28
1.2.1. Tanım	28
1.2.2. Epidemiyoloji	30
1.2.3. Etiyoloji ve Patogenez	30

1.2.4. Tanı	33
1.2.5. Histopatoloji	35
1.2.6. Klinik Alt Tipler	37
1.2.7. Ayırıcı Tanı	38
1.2.8. Yönetim ve Tedavi	40
1.2.8.1. Prognostik Risk Faktörleri	40
1.2.8.2. Evreleme	40
1.2.8.3. Cerrahi Tedavi	42
1.2.8.4. Cerrahi Tedavi Alternatifleri	44
1.2.8.5. Radyoterapi	44
1.2.8.6. Sistemik Tedaviler	45
1.2.8.7. İmmün Suprese Hastalarda Tedavi	47
1.2.8.8. Destekleyici Bakım Önerileri	48
1.2.8.9. Korunma	48
1.2.8.10. Takip	50
1.2.8.11. Gelecek Tedaviler	50
1.3. İstħmin-1, Podokaliksin ve Suprabasin	50
1.3.1. İstħmin-1	50
1.3.2. Podokaliksin	53
1.3.3. Suprabasin	55
2. GEREÇ VE YÖNTEM	58
2.1. İmmünohistokimyasal Analiz	58
2.2. İstatistiksel Analiz	58
3. BULGULAR	60
4. TARTIŞMA	65
5. KAYNAKLAR	77
6. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara göre podokaliksin, isthmin-1 ve suprabasin düzeylerinin dağılımı

59



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Gruplara göre podokaliksin, isthmin-1 ve suprabasin düzeylerinin dağılımı	60
Şekil 2.	Sağlıklı Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama	60
Şekil 3.	Aktinik Keratozlu Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama	60
Şekil 4.	Skvamöz Hücreli Karsinomlu Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama	61
Şekil 5.	Sağlıklı Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama	61
Şekil 6.	Aktinik Keratozlu Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama	62
Şekil 7.	Skvamöz Hücreli Karsinomlu Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama	62
Şekil 8.	Sağlıklı Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama	63
Şekil 9.	Aktinik Keratozlu Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama	63
Şekil 10.	Skvamöz Hücreli Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama	64

KISALTMALAR LİSTESİ

AK	: Aktinik Keratoz
AKT	: Protein Kinaz B
5-ALA	: 5-Aminolevulinik asit
BHK	: Bazal Hücreli Karsinom
BORIS	: Baskılanmış bölgelerin düzenleyici kardeşi
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
COX	: Siklooksijenaz
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ENY	: Ekstranodal yayılım
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FDT	: Fotodinamik tedavi
5-FU	: 5-Fluorourasil
GRP78	: Glukoz regülatör protein 78
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HPV	: Human papiloma virus
IFN- γ	: İnterferon- γ
IL	: İnterlökin
İSM-1	: İsthmin-1
JAK/STAT	: Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
MAL	: Metilaminolevulinat
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MMC	: Mohs mikrografik cerrahi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NFKB	: Nükleer faktör kappa B
NHERF	: Na/H değişim düzenleyici faktör 1
PAD	: Peptidilarginin deiminaz
PD-1	: Programlı hücre ölümü-1
PODXL	: Podokaliksin
RT	: Radyoterapi
SBSN	: Suprabasin
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom

Sp1	: Spesifite protein 1
SPF	: Güneş Koruma Faktörü
TCA	: Triklor asetik asit
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WT1	: Wilms' tümörü 1



1. GİRİŞ

Aktinik Keratoz (AK); klasik tanımıyla ultraviyole (UV) maruziyetinin olduğu anatomik deri bölgelerinde gelişen, eritemli zeminde skuamli lezyonlara verilen isimdir. Lezyonun üzerinde bulunan skuamın kalınlığına göre atrofik görünümünden hipertrofik görünüme, hatta kutanöz horna; lezyonun pigmentasyonuna göre de pigmente, bowenoid gibi değişen klinik görünümde ve varyantlarda ortaya çıkabilir. ‘Solar keratoz’, ‘senil keratom’, ‘keratinositik intraepidermal neoplazi’ gibi ifadelerle eş anlamlı kullanılabilir. AK daha çok kronik güneş maruziyeti olan yüz, saçlı deri (özellikle kel veya ince saçlılarda) ve el dorsalinde sıklıkla izlenir. Yaş ilerledikçe risk artar, yaşlı popülasyonun hastalığıdır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. AK’nin histopatolojisi ve kliniği açısından invaziv skuamöz hücreli karsinom (SHK)’a transforme olabileceğinden tanımına yönelik ‘prekanseroz lezyon’, ‘in situ SHK’ gibi farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Daha yeni görüşler ‘yüzeysel SHK’ olarak tanımlama eğiliminde olup bu görüş AK’nin sitolojik düzeyde SHK’den ayrımının zor ancak moleküler biyoloji düzeyinde farklı olduklarını vurgular. AK’de atipik keratinositler epidermise sınırlıdır. Atipik keratinositler sadece bazal membranla sınırlı kalabilecekleri gibi tüm epidermisi kaplayabilirler, tüm epidermisi kapladıklarında in situ SHK veya Bowen hastalığı olarak adlandırılır. Lezyonlarda invazyon gözlenmez. AK patogenezinde UV radyasyona bağlı oluşan DNA hasarı önemli bir rol oynar. DNA hasarı sonucu p53 tümör supresör geni inhibe olur, bu sebeple keratinositlerde klonal bir çoğalma başlar. AK tanısı klinik gözlemlerle değerlendirilebilse de dermoskopi ve histopatolojik inceleme gerekli olgularda değerli bilgiler sağlayabilir. AK tedavisi için pek çok seçenek mevcuttur. Tedavi hastanın semptomları, kozmetik endişeler ve SHK’ye progresyon tehdidi göz önüne alınarak planlanmalıdır (1-5).

Skuamöz Hücreli Karsinom, epidermisin keratinize hücrelerinin ve eklerinin malign proliferasyonu ile karakterize, sık görülen bir deri kanseridir. SHK, bazal hücreli karsinom (BHK)’dan sonra en sık görülen deri kanseridir. Derinin herhangi bir anatomik lokalizasyonundan gelişebilse de baş, boyun, kollar ve eller kronik güneş maruziyeti sebebiyle en riskli anatomik lokalizasyonlardır. SHK için en önemli risk faktörü güneş maruziyetidir. Bunun dışında allojenik organ transplantasyonu, immün supresyon; kronik yara, yanık, ülser gibi kronik inflamasyonla giden patolojiler;

epidermolizis bülloza gibi genetik hastalıklar; açık ten rengi, xeroderma pigmentosum, albinizm, konjenital epidermodisplazi verrusiformis, Fanconi anemisi gibi kalıtsal durumlar ve sigara içmek de SHK için risk faktörlerindendir. SHK etyopatogenezi epidermis içindeki mutasyona uğramış hücrelerin klonal çoğalması, fokal alanlarda normal yapılanmanın kaybolması ve sellüler atipi ile başlar. Atipik keratinositlerin tüm epidermisi doldurması in situ SHK veya Bowen hastalığı olarak adlandırılır. Daha ileri mutasyonlar ve hücresel olaylar invazyon ve metastaza sebebiyet verebilir. Moleküler patogeneizde ön planda mutasyonlar ise p53 ve NOTCH1 gen mutasyonlarıdır. SHK tümör boyutu, farklılaşması, pigmentasyonu, lokalizasyonu ve deri tipine göre değişkenlik gösteren klinik tiplerde prezente olabilir. Erken minimal invaziv fazda SHK krutlu veya hiperkeratotik yüzeye sahip, küçük, pembe renkli papül ve plak şeklindedir. Bu fazda hiperkeratotik AK'den ve Bowen hastalığından ayrımı kolay değildir. Tanıda altın standart yöntem histolojik incelemedir (1,6).

Histopatolojik olarak SHK, atipik keratinositlerin epidermisten dermise doğru destrüktif bir büyüme göstermesi ile gelişir. Bowen hastalığında histopatolojik olarak parakeratoz, hiperkeratoz, epidermisi dolduran atipik keratinositler, nükleer polimorfizm ve mitoz görülürken; invaziv gelişim gösteren SHK'lerde destrüktif büyüme gösteren hiperkromatik ve pleomorfik nukleusları olan diskeratotik keratinositler görülebilir. Diferansiyasyon derecesine göre histopatolojik özellikler varyasyon gösterebilir; keratoakantom tipi ve invaziv tip gibi klasik histopatolojik tipler dışında desmoplastik, içsi-hücreli, akantolitik, psödoasküler, verrüköz, epitelyoma kunikulatum, adenoskuamöz ve nörotropik alt tipleri de tanımlanmıştır. İyi diferansiye SHK'lerde histopatolojik incelemede keratin incileri ve keratinizasyon görülürken, kötü diferansiye olanlarda keratinizasyon eksikliği ve çokça atipik mitoz rastlanmaktadır. Dermoskopi, reflektans konfokal mikroskopi, yüksek frekanslı ultrasonografi ve optik koherans tomografi de tanıda yardımcı olan non-invaziv tanı yöntemlerindendir. Dermoskopide skuam, kanama odakları, beyaz halkalar ve yapısız alanlar, firkete benzeri ve çizgisel irregüler damarlanma paterni, perivasküler beyaz halo ve ülserasyon görülebilir. SHK tedavisi cerrahi ve cerrahi dışı tedavi yöntemleri olarak iki başlık altında değerlendirilebilir. Cerrahi eksizyon tedavide altın standart yöntemdir. Cerrahi tedavi amacıyla sıklıkla standart eksizyon veya mikrografik

kontrollü cerrahi uygulanır. Cerrahi dışı yöntemler için iyonizan radyasyon ve immunoterapi ajanları kullanılmaktadır (7).

Suprabasin (SBSN), insan ve farelerin diferansiye keratinositlerinden salgılanan bir proteindir. Proliferasyon, migrasyon, metastaz, invazyon, anjiogenez ve apoptoz gibi çok sayıda hücresel süreci düzenler. Suprabasinin rolü oral skuamöz hücreli kanserde keşfedilmiştir (8).

İsthmin-1 (İSM-1); deri, mukoza ve bazı lenfositlerden salgılanan, antianjiogenik ve antitümörijenik etkileri bulunan bir proteindir. Glikolipid ve protein sentezinde, kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde, sistemik immun yanıtta önemli görevleri bulunmaktadır (9).

Podokaliksin (PODXL), CD34 ve endoglikan ilişkili bir sialomüsin proteindir. Böbrek podositleri, hematopoetik progenitör hücreleri, vasküler endotel ve nöronlardan salgılanır. Böbrek, meme, prostat gibi pek çok organ kanserinde agresif tümör fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir (10).

Aktinik Keratoz ve SHK getirdiği kozmetik ve fonksiyonel komorbiditeler dışında yaşamı tehdit eden; uygun koruyucu önlemlerle önlenabilir, erken tanıyla ve endikasyona yönelik tedavilerle daha etkin şekilde tedavisi mümkün dermatolojik hastalıklardır. İki antite arasında klinik ve histopatolojik ayırım her zaman kolay olmamaktadır. Her iki tanı arasında doğru bir şekilde ayırım yapılması tedavi ve yönetimin etkin bir şekilde ilerlemesi için önemlidir. Bu çalışma AK ve SHK tanısı almış hastaların patolojik preparatlarında SBSN, İSM-1 ve PODXL moleküllerinin immunreaktivitelerini immunhistokimyasal olarak inceleyerek AK ve SHK moleküler patogeneze katkı yapılması amaçlanmaktadır.

1.1. Aktinik Keratozla İlgili Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Aktinik keratoz; solar keratoz, senil keratoz, keratinositik intraepidermal neoplazi adıyla da bilinen; çoğunlukla dermatologlar tarafından tanınan, benign, intraepitelyal neoplazma verilen isimdir. Kronik güneş hasarı ile ilişkilidir ve klinikte güneşe maruz kalan anatomik deri bölgelerinde düzensiz sınırlı eritemli zeminde, skuamlı papül ve plaklarla prezente olur (1,2). Klinik olarak AK, lezyona yapışan skuamın kalınlığına göre ve lezyonun pigmentasyonuna göre farklı varyantlarla

prezente olabilir. Daha kalın skuam hipertrofik AK tipiyle adlandırılırken atrofik şekilde de karşılaşılabilir. Bazen lezyon üzerinden kutanöz hornlar gelişebilir. Pigmentasyona göre de bowenoid ya da pigmente olarak adlandırılabilir. Klinik alt tipleri hipertrofik (hiperkeratotik), pigmente, likenoid, atrofik, akantolitik, bowenoid, kutanöz horn ve aktinik keilittir. AK düşük riskli de olsa, anormal keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu sebebiyle invaziv kutanöz SHK'ye dönüşebileceğinden premalign bir lezyon olarak değerlendirilir. Gelişen epitelyal displazi epidermisle sınırlıdır, invazyon göstermez. Atipik keratinositler bütün epidermisi doldurduğunda in situ SHK veya Bowen hastalığı ismini alır (1-3).

Aktinik Keratoz evrelemesi üç evre ve alan değişikliklerinden oluşur. Alan değişikliklerinde AK lezyonları herhangi bir evreye ait olabilir. Birince evrede lezyon hafifçe görünen ve hafifçe palpe edilebilen pembe veya gri leke şeklindedir. İkinci evrede ise lezyonlar genellikle eritemli kolayca fark edilebilecek kadar skuamlıdır; üçüncü evre de kalın, hiperkeratotik skuamları yansıtır. Alan değişiklikleri ile de AK keratoz lezyonlarının daha geniş alanda multipl yerleştiği, aktinik hasarın daha yoğun olduğu kast edilir. Lezyon asemptomatik veya kaşıntılı olabilir (1,3).

1.1.2. Epidemiyoloji

Aktinik Keratoz prevalansını ve insidansını toplumlarda güvenilir şekilde ölçmek zordur, bu nedenle görülme sıklığının gerçek sıklığından düşük hesaplanması muhtemeldir. Yapılmış olan prevalans çalışmalarında 60 yaşın üzerindeki katılımcıların %19-24'ünde en az bir adet AK lezyonu olduğu görülmüştür. Gene ortalama yaşlarının 72 olduğu 2000'in üzerindeki katılımcıyla yapılmış bir diğer çalışmada; erkeklerin %49'unda, kadınların ise %28'inde AK lezyonu saptandığı gösterilmiştir. Görülme sıklığı yaş artışıyla korele bulunmuştur (1,3).

İleri yaşta, erkek cinsiyette Fitzpatrick deri tipi I/II olan açık ten renkli kişilerde, ekvatora daha yakın enlemlerde yaşayanlarda, immunsupresif durumu olan kişilerde (edinsel immun yetmezlik sendromu, organ transplantasyonu, kemoterapi, ilaçlar, lösemi), AK veya deri malignitesi öyküsü olanlarda, DNA onarımı ile eksikliklerin olduğu genetik sendromlarda ve yoğun güneş maruziyeti olan kişilerde görülme sıklığı daha fazladır (1,3).

1.1.3 Etiyoloji ve Patogenezi

Aktinik Keratoz patofizyolojisinde, 'aktinik' terimini yansıtır şekilde ultraviyole (UV) radyasyona maruziyet temel rol oynar. UVB'nin direkt DNA hasarıyla siklobütan pirimidin dimerleri ve pirimidin-pirimidon 6,4-fotoürünleri oluşur. Moleküler düzeyde oluşan mutasyonlar sitozin nükleotidlerinin timin nükleotidlerine dönüşümünü içerir. Ayrıca derideki kormoforlar tarafından absorbe edilen UVA da reaktif oksijen radikalleri oluşturarak DNA'daki guanin rezidülerini okside eder, bu oksidatif ürünlerde mutajeniteye katkı sağlar. DNA mutasyonlarının sonucunda p53 tümör supresör geninin fonksiyonu baskılanır, bu da keratinositlerde klonal büyümeyi tetikler. p53 yolağındaki disregülasyon AK gelişimi açısından en önemli patofizyolojik faktördür. Ek olarak p16, ras gen ailesi üyeleri, Nükleer Faktör Kappa B (NFkB), Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (CDKN2A), telomeraz, Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α gen mutasyonları da AK gelişiminde patogenetik rol oynayabilirler (1-4).

Bazı kanıtlar da human papilloma virüs (HPV)'lerin AK gelişiminde patogenetik rol oynadığını göstermiştir. Bu rol UV radyasyonla kombine olduğunda daha da belirgin hale gelir. HPV ile enfekte keratinositlerden E6 ve E7 viral onkoproteinlerin eksprese edilmesi, HPV'nin AK patofizyolojisinde rolü ile ilişkilendirilmiştir (1,2,4).

Aktinik Keratozun SHK'ye progresyon riski %0.1 ila %20 olarak tespit edilmiştir. AK progresyonunu belirleyebilmek zor olsa da SHK'yi inceleyen çalışmalarda, lezyona bitişik olarak devam eden AK lezyonu varlığını %60'tan fazla olarak raporlanmıştır. AK lezyonlarında SHK'ye progresyon dışında spontan regresyon da gözlenebilir. Çalışmalarda spontan regresyon hızı, yılda %15-63 olarak değişken bir aralıkta raporlanmıştır. Spontan regresyona uğramış bir AK lezyonu %50 ihtimalle bir yıl içerisinde rekürrens gösterebilir. AK saptanmış hastalarda non melanoma deri kanseri ve melanom riskinde de artış görülür (1,3,5).

1.1.4. Tanı

Aktinik Keratoz tanısında hastanın özgeçmişi ve fizik muayenesi önemli basamakları oluşturur. Ayrıca lezyonlarda ağrı, kaşıntı ve kanama gibi semptomların sorgulanması; hastanın medikal öyküsü ve kullanmakta olduğu ilaçların göz önüne

alınması, geçmişte deri kanseri geçirip geçirmediğinin öğrenilmesi ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi tanı ve tedavi kararında büyük önem taşır. Hasta muayene edilirken güneşe daha çok maruz kalan bölgelere özellikle dikkat edilerek tüm anatomik bölgelerdeki derinin muayene edilmesi gerekir. Muayene; lezyonların sayısı, boyutu, dağılımı, şüpheli lezyonların özelliklerini de içerir şekilde olmalıdır (1,3).

Aktinik Keratoz tanısı çoğunlukla klinik olarak konulsa da dermoskopi, konfokal mikroskopi gibi non invaziv yöntemler tanıda yardımcı olabilir. Şüpheli lezyonlar içinde tanıyı doğrulamak için histopatolojik inceleme gerekebilir. Dermoskopi, AK tanısında %98.7 sensitivite ve %95 spesifiteyle kullanılabilen hızlı, non invaziv bir tanı metodudur. Ek olarak dermoskopi diğer patolojilerden ayırıcı tanı imkanı da sunmaktadır. Ayrıca dermoskopi klinik alt tipler hakkında fikir de verebilir. Yüzdeki AK lezyonlarında temel dermoskopik bulgular kıl folikülleri etrafında eritematöz pembe-kırmızı vasküler psödoağ, sarı-beyaz skuamalar, folikül çevresinde ince ve dalgalı damarlar, folikülleri dolduran keratotik tıkaçlar olarak belirtilir. Bu yapılar ‘çilek paterni’ olarak da tanımlanmaktadır. Sadece polarize dermoskopi ile görülebilen bir diğer belirti de ‘rozet belirtisi’dir. Rozet belirtisi dört yapraklı yoncaya benzer şekilde foliküler açıklıkların çevresini saran beyaz noktalar şeklinde görülür. Yüzün dışındaki AK’larda eritem, skuam ve nokta damarlar görülebilir, yüzde görülen AK lezyonlarına özgü olsa da eritematöz psödoağa rastlanabilir. Bowenoid AK’da lezyon boyunca düzenli dağılmış glomerüler damarlar görülürken hiperkeratotik alt tipte hiperkeratoza bağlı non spesifik patern izlenebilir. Deri fototipi yüksek olan hastalarda görülen AK lezyonları pigmente alt tipe daha yatkındır. Pigmente AK lezyonlarının dermoskopisinde; yüzde görülen lezyonlarda kahverengi psödoağ, homojen görümlü anüler-granüler yapıda kahverengi-gri nokta ve globüller, kıl folikülleri çevresinde gri halo görülürken yüzün dışındaki lezyonlarda ince pigmentli ağ yapısıyla retiküler patern, homojen pigmentasyon; multipl, irregüler, kahverengi-gri renkli nokta ve globüller görülür. Dermoskopi AK’nin SHK’ye progresyonu değerlendirmeye de yardımcı olur. Zalaudek ve ark. nın yaptığı çalışmada dermoskopik kriterlerle bu progresyon gösterilmiştir (11).

Aktinik Keratoz tanısında kullanılan in-vivo bir görüntüleme yöntemi olan konfokal mikroskopi, temel olarak epidermis ve yüzeysel dermisten infrared ışığın

yansıma, absorpsiyon ve dağılımını inceleyen bir prensiple çalışır. İnfrared ışığın penetransının düşmesinden dolayı hiperkeratotik lezyonlarda başarılı değildir. Dermal tutulumun incelenmesine olanak sağladığı için AK'nin SHK'den ayırıcı tanısında da yardımcı olabilir. Optik koherans tomografi AK tanısında kullanılabilen, infrared rasyasyonun epidermis, adneksal ve vasküler yapılarıdaki görüntülemesi prensibine dayanan bir diğer non invaziv ve in vivo tanı yöntemidir (11).

Aktinik Keratoz tanısı tipik olarak klinik ve non invaziv yöntemlerle konulabilse de bazen deri malignitelerinden ayırıcı tanısının yapılabilmesi için deri biyopsisi veya eksizyonla histopatolojik değerlendirme gerekebilir (1-3).

1.1.5. Histopatoloji

Klinik tanının belirsiz olduğu ve yeterli tedaviye rağmen gerilemeyen AK lezyonlarında invaziv tanı metodları düşünülebilir. AK'nin SHK'ye progresyonunda belirleyici olması için birtakım kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre de biyopsi veya eksizyon kararı verilebilir. Majör kriterler ülserasyon, sertleşme, kanama, >1 cm büyüklükteki lezyon, hızlı genişleme, eritem olarak tanımlanırken; minör kriterler ise lezyonda yoğun kaşıntı, ağrı, pigmentasyon, hiperkeratoz ve palpabl lezyon olarak tanımlanmıştır (1-3,11).

Histopatolojik olarak AK lezyonları epidermal hiperplazi ve selüler atipi ile karakterizedir. Atipik keratinositlerin epidermisteki yaygınlığına göre histopatolojik bir sınıflandırma tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre tip 1 AK'de atipik keratinositler epidermisin üçte birini (bazal ve suprabazal tabakasını) tutar, tip 2 AK'de atipik keratinositlerin tutulumu epidermisin üçte ikisini tutacak şekilde genişler, tip 3 AK'de ise atipik keratinositler epidermisi tam kalınlıkta tutmaktadır (1,4).

Aktinik Keratoz histopatolojisinde matürasyonu bozulmuş bazal keratinositlerin parsiyel kalınlıkta üst epidermal seviyeye ilerlemesi gözlenir, bu durum klinikte skuam olarak karşımıza çıkar. Artmış mitoz ve keratinositlerde polarite kaybı görülür. Lezyonlarda akrosirigiyum korunduğundan parakeratoz ve hiperkeratoz değişkenlik gösterir, histopatolojide buna 'bayrak işareti' denir. Bazal pigmentasyon, lenfosit ve histiyositlerden oluşan inflamatuvar infiltrasyon, akantoz, akantoliz ve

solar elastoz diğer histopatolojik bulgulara eşlik edebilir. Likenoid alt tipinde dermoepidermal bileşkede lenfositik bant görülebilir (1,3,11).

İmmunhistokimyasal inceleme AK tanısında rutin olarak kullanılmaz, ancak şüpheli lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. AK tanısında başlıca kullanılan immunhistokimyasal antikorlar anti-sitokeratin antikorlarıdır. Anti-sitokeratin 5/8, AK lezyonlarında epidermiste gösterilebilir (1,3,11).

1.1.6. Klinik Alt Tipler

Aktinik Keratoz klinik olarak atrofik görünümünden hipertrofik görünüme, pigmente AK'den bowenoid AK'ye değişen farklı kalınlık ve pigmentasyon derecelerinde karşımıza çıkabilen dermatolojik bir antitedir. Hiperplastik (Hiperkeratotik), kutanöz horn pigmente, likenoid, atrofik, bowenoid ve aktinik keilit olmak üzere yedi klinik alt tipi mevcuttur. Farklı varyantlar spesifik klinik ve morfolojik karakteristiklere sahiptir. Doğru bir tedavi için klinik alt tiplerin doğru şekilde anlaşılması önemlidir (1-3,11).

Hiperkeratotik AK, klinik olarak eritemli zeminde yoğun skuam ve krut varlığı ile kolayca tanınırlar. Eritemli zemin sıklıkla hiperkeratozun ötesine de yayılma eğilimindedir. Hiperkeratotik skuam zamanla beyaz veya sarı-kahverengi bir görünüm alır. Bu klinik alt tipi bazen SHK'den ayırt etmek zordur, biyopsi ile histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulabilir. Zaman zaman hiperkeratotik AK'lerden deri üzerine doğru çıkıntı yapan konik projeksiyonda kalın, kornifiye skuamdan oluşan kutanöz hornlar gelişebilir. Klinikte kutanöz hornla karşılaşıldığında altta yatan patolojiyi anlamak ve maligniteyi dışlamak için biyopsi yapmak gerekir, kutanöz hornlarının %15'inin zemininden invaziv SHK bulunur. Pigmente AK'ler sıklıkla eşlik eden eritem olmaksızın hiperpigmente veya retiküler görünümlü bir alt tiptir. Kahverengiden siyaha farklı renklerde papül ve plaklar olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle bu lezyonları seboreik keratozdan, lentigolardan veya lentigo malign melanomdan ayırmak güç olabilir. Ayırıcı tanıda dermoskopi yardımcı olabilir, ayrıca deride güneş hasarına bağlı solar değişikliklerin eşlik etmesi ve palpasyonla fark edilen hiperkeratoz varlığı pigmente AK'yi düşündürecek klinik ipuçlarıdır. Şüphede kalınan durumlarda histopatolojik inceleme ile melanomun dışlanması önemlidir. Likenoid AK, genellikle üst ekstremiteler ve gövde yerleşimli pembe papül ve plaklarla karakterize

klirik alt tiptir. Histolojik olarak yoğun bant tarzı inflamatuvar infiltrasyon gözlenir. Lezyonlar klinikte klasik AK lezyonlarına benzer ancak eritem daha yoğundur. Hastalar lezyonlarda kaşıntı ve hassasiyet tarifleyebilirler, zaman zaman bu lezyonlarda bazal hücreli karsinom (BHK)’den ayırt etmek gerekebilir. AK’nin atrofik alt tipi ise minimal yüzey değişiklikleri gözlenen eritemli, hafifçe skuamlı lezyonlar olarak karşımıza çıkar, histopatolojik incelemede epidermis atrofisi gözlemlenir. Aktinik keilit, yoğun güneş hasarına maruz kalmış kişilerde; dudaklarda (%95 alt dudakta) deskuamasyon, fissürler ve ülserasyonla birlikte kırmızı beyaz hiperkeratotik papül ve plaklarla karşımıza çıkar. Bu lezyonlar lökoplaki olarak görülebilir. Klinik ayırım mümkün değilse SHK’yi dışlamak için histopatolojik incelemeye başvurulmalıdır (1,3,11).

1.1.7. Ayırıcı Tanı

Aktinik Keratoz primer olarak karakteristik görünüm, lokasyon ve klinik değerlendirmeye tanı alır. Başlıca ayırıcı tanıda solar lentigo, seboeik keratoz, verruka vulgaris, verruka plana, diskoid lupus eritematozus, in situ veya invaziv SHK, aktinik porokeratoz, BHK, berrak hücreli akantom, psöriazis, liken planus yer alır. Fasiyal lezyonlarda ayırıcı tanıya lentigo maligna ve benign likenoid keratoz eklenebilir. Tedavi ve prognozu doğru şekilde belirlemek için her bir ayırıcı tanının doğru şekilde belirlenmesi önemlidir. Dermoskopi ve histopatolojik inceleme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (1,3,4,11)

1.1.8. Yönetim ve Tedavi

Aktinik Keratoz tedavisinde topikal yöntemler, cerrahi yöntemler veya güneşten korunma gibi önlemler klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Lezyonların lokalizasyonu; tedavi etkinliği, yan etkileri veya zorluğu, hastaya ait özellikler ve tercihler tedavi yöntemini belirlemede oldukça önemlidir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası kozmetik görüntü, SHK’ye progresyon riski, tedavinin tolerabilitesi iyi değerlendirilmelidir. Her ne kadar SHK’den korunmada tedavi çok önemli olsa da kısıtlı yaşam beklentisi olan hastalarda, tedavinin morbiditesinin potansiyel faydalardan daha ağır bastığı durumlarda lezyonların yakın takibi ve gözlem de düşünülebilir. Bu şekilde takip edilen hastalarda lezyonda kanama, ağrı, kabarıklık ve hızlı büyüme görülürse dikkatli olunmalıdır. AK, in situ SHK’nin ait olduğu

spektrumun bir parçasıdır, bu sebepten tedavi edilmelidir. Bu görüş AK tedavisinin temel çıkış noktası olsa da Cochrane derlemelerinde AK tedavisinin SHK riskini azalttığına dair yeterli bir kanıt görülmemiştir, AK tedavisinin her lezyonun malign değişimini önleyebileceği ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Tedavinin indirekt bir faydası da normal tedaviye yanıt vermeyen lezyonların daha yüksek malignite potansiyeli taşıdığıının tespit edilmesine yardımcı olmasıdır (2,4,11).

Aktinik Keratoz tedavi seçenekleri hastalar için farklı derecelerde rahatsızlık verici olabilir. Bu nedenle tedavi kararı hastayla ortak şekilde verilmelidir. Lezyonun genişliği ve sayısı, semptomların ve lezyonların süresi, deri kanseri gelişimine ilişkin risk faktörleri, hastanın genel durumu ve iyilik hali, hastanın tercihleri veya beklentileri, lezyonların hastanın hayat kalitesine etkisi iyi bir şekilde değerlendirildikten sonra hastayla güneşten korunma alışkanlıkları, tedaviyle ilgili yan etkiler ve zorluklar, tedavi maliyeti, lezyonların malign değişim riski ayrıntılı bir şekilde paylaşılarak tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi kararını vermeden önce hastalar düzenli deri muayenesi, yeterli güneşten korunma yöntemleri, kendi kendine düzenli aralıklarla deri muayenesi konusunda bilgilendirilmelidir. Ağrı, kaşıntı, eritem, ödem, erozyon gibi tedaviye ait yan etkiler hakkında hasta eğitilmeli ve tedavi sonrası beklenen iyileşme süreci hakkında ve bu süreçte deri bakımının nasıl yapılacağı ile ilgili hastalara ayrıntılı bir bilgilendirme sunulmalıdır. AK tedavisinin tamamen risksiz olmadığı, her tedavi yönteminin olumsuz etkiler oluşturabileceği; tedavi sonrası ağrı, enfeksiyon, pigmentasyon değişiklikleri, skar gibi olumsuz etkiler gelişebileceği hastaya söylenmelidir. İyileşme süreci, tedavi edilen lezyonların konumuna ve sayısına bağlı olarak günlerden haftalara kadar değişebilir. AK tedavi seçenekleri lezyona yönelik ve sahaya yönelik olarak kategorize edilebilir. Lezyona yönelik tedaviler bireysel lezyonların tedavisine odaklanırken sahaya yönelik tedaviler kronik güneş hasarının belirgin olduğu bölgelerdeki çok sayıda, yaygın, klinik olarak belirgin veya subklinik lezyonlar dahil olmak üzere etkilenen cildin tamamının tedavisine imkan sunar. Çok sayıda lezyon varlığı, kanama, ağrı, lezyonların hızlı büyümesi gibi durumlar; acil tedavi için lezyonlara ait spesifik endikasyonlardır. Bu endikasyonların varlığında oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için hızlı müdahale etmek gerekir. AK lezyonlarının nüks etmesi veya tamamen tedavi edilmesi için farklı yöntemlerinin kombinasyonuna ihtiyaç duyulması yaygın görülen bir

durumdur. Tedavi edilen hastaların %25-75'i, saha tedavisi yapılsa bile 12 ay içerisinde tekrar tedaviye ihtiyaç duymaktadır. En sık rekürrens kriyoterapide görülmüş olup en az rekürrens oranları da saha tedavisinde gözlenmiştir. Normal tedavilere yanıt alınmadığında ileri araştırmalar yapılması gerekir. Önerilen tedavi yöntemlerine ve rejimine uyulmaması, yanlış tanı ve SHK'ye progresyon tedavi başarısızlığının sebepleri olabilir (1-4,11).

Hastalar için en iyi tedavi modalitesinin belirlenmesi için hastalar dört subgrupta değerlendirilmelidir. Bunlar: Tek lezyonu olan hastalar (etkilenen vücut bölgesi başına en az bir, en çok beş lezyonu olan hastalar), çoklu lezyonu olan hastalar (etkilenen vücut bölgesi için altı veya daha fazla lezyonu olan hastalar), saha kanserizasyonu olan hastalar (etkilenmiş vücut bölgelerinde altı veya daha fazla AK lezyonunun görülmesine ek devam eden kronik güneş hasarı ve hiperkeratoz varlığına sahip hastalar), immun suprese hastalar (herhangi bir sayıda veya şiddette AK lezyonlarına ek olarak immun sistemi baskılayan tedaviler ve hastalıkların varlığı) (3,11).

Aktinik Keratozda tedavi seçenekleri: Sahaya yönelik tedaviler; kimyasal soyma, dermabrazyon, lazer, sistemik/topikal retinoik asitler, lezyona yönelik tedaviler; kriyocerrahi, eksizyon, küretaj hem lezyona hem de sahaya yönelik tedaviler; topikal tedaviler ve fotodinamik tedavi olarak gruplandırılabilir. Sahaya yönelik tedaviler multipl AK'lerin yönetiminde faydalı olmasına ek olarak lezyon çevresinde devam eden keratinosit değişikliklerini de tedavi eder. Yeni AK gelişme riskini azaltır, rekürrens gelişimini sınırlar, subklinik hasarı minimize eder. Lezyona yönelik tedaviler ise az sayıda ve izole AK lezyonunun yönetiminde idealdir (2-4).

Güneşten Korunma: Randomize kontrollü çalışmalarda UV maruziyetinden korunmak için güneş kremi kullanımının yeni AK gelişimini ve AK insidansını azalttığı gösterilmiştir. Thompson ve ark. nın yaptığı bir çalışmaya yedi aylık takipte güneş koruma faktörü (SPF) 17 içeren krem ile güneşten korunan hastaların emolyen kullanan hastalara göre daha az yeni AK lezyonu geliştirdiğini, var olan AK lezyonlarının daha yüksek oranda remisyonda kaldığı gösterilmiştir. Düzenli olarak günlük güneş kremi kullananlarda, isteğe bağlı şekilde kullananlara göre AK lezyonları daha az görülür. Düzenli günlük güneş kremi kullanımının SHK insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu bilgilerle AK lezyonu olan hastaların UV

maruziyetlerini minimize etmeleri mutlaka önerilmelidir. UV'den korunma geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir. Doğal ve yapay UV kaynaklarının tümüne karşı korunma, uygun foto korumalı kıyafet ve geniş kenarlıklı şapka kullanımı, hem UVA hem UVB'ye karşı koruma içeren geniş spektrumlu en az SPF30 içerikli güneş kremlerinin günlük düzenli kullanımı şeklinde bütüncül bir yaklaşım uygulanmalıdır. UV ışınlarının pik yaptığı saat 10 ila 14 arasında gölgede kalınması, kullanılabiliriyorsa UV indeksinin takip edilmesi önerilir. Güneş kremleri SPF içermelerinin yanı sıra içeriklerindeki bileşenler sayesinde ayrıca emolyen özelliktedirler (2,4,5).

Emolyenler: Yaşlı, güneş hasarı olan deri sıklıkla kurudur ve emolyenler tedavi rejiminin bir parçası olarak ele alınmalıdır. Emolyenlerin direkt etkileri net olmasa da üre, salisilik asit gibi içerikler fayda sağlayabilir (4).

Kremler, jeller ve solüsyonlar topikal olarak AK tedavi yönetiminde klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılır. Sınırları belirsiz multipl AK lezyonlarının olduğu lokal veya geniş alanlarda kullanım avantajı sağlar. Tüm topikal tedaviler irritasyon, yanma, ağrı, kaşıntı, eritem, kabuklanma ve ödem gibi lokal deri reaksiyonu oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu istenmeyen reaksiyonlar terapötik hedefe ulaşmadan tedavinin kesilmesine sebep olabilir ayrıca hastayı bu yan etkilere karşı deri bakımı konusunda eğitmek gerekmektedir. Oluşacak morbiditelerle ilgili endişe duyuluyorsa küçük bir alanda deneme yapılması önerilir. Hastalara yan etkileri yönetme, topikal tedavilerin uygulama sıklığının değiştirilmesi, emolyen kullanımı ve gerekli durumlarda topikal steroid kullanımı ile ilgili bilgiler sağlanmalıdır (2,3,4).

1.1.8.1. Lezyona Yönelik Tedaviler

Lezyona yönelik tedaviler, daha çok tek lezyonlu hastalar sınıflamasına giren hastalar için önerilen tedavilerdir. Bu başlık altında kriyoterapi, cerrahi ve küretaj/shave yöntemleri anlatılacaktır.

Kriyoterapi: Kriyoterapi AK tedavisinde sık kullanılan, lezyona yönelik, hazır, kolay ulaşılabilen, ucuz, hızlı, efektif ve destrüktif tedavi yöntemlerinden biridir. Klinik olarak iyileşme %57-98.8 oranlarında bildirilmiştir. Likit nitrojenin sıcaklığı normalde -196°C'iken, deriye ulaştığında -50°C'ye yükselir. Likit nitrojenin pamuk uçlu aplikatör veya sprey ile lezyona direkt uygulanması prensibine dayanır. Uygulanan süre ve aplikatörle lezyon arasındaki mesafeye göre donma alanı 10 mm

derinliğe ulaşabilir. Histolojik olarak 10 sn tek siklus kriyoterapi uygulama sonrası keratinosit atipisi, stratum korneum ve epidermis kalınlığı, lenfosit infiltrasyonu azalır. İyileşme süreci likit nitrojenin uygulama süresine ve uygulanan donma-erime siklusu süresine bağlıdır. Donma süresinin artışının lezyonların komple olarak temizlenme oranını arttırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada saçlı deride <5 sn, 5-20 sn ve >20 sn donma süreleri karşılaştırılmış ve sırasıyla kür oranları %39, %69 ve %83 oranında bulunmuştur. Tedavi sırası rahatsızlık hissi, tedavi sonrası dispigmentasyon ve skar gelişimi en büyük yan etkilerdir. Diğer yan etkiler eritem, ödem, kızarıklık, kabuklanma ve bül oluşumudur. Bu yan etkiler daha kısa donma süresi ile en aza indirilebilse de donma süresinin kısalması lezyonların temizlenme oranını düşürmektedir. Dispigmentasyon gelişiminin önlenmesi için özellikle yüksek deri fototipi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar kısa ve uzun dönem yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir. AK için uygun doz <10 sn uygulamalardır, fakat bu dozlarda da el sırtı gibi cilt altında tendon ve sinir yapılarının bulunduğu bölgelerde hasar riski mevcuttur. Diz altı uygulamalar özellikle yaşlı hastalarda geç iyileşmeye sebep olabilir. Kriyoterapi klinik pratikte 5-Fluorourasil (5-FU) ile kombine kullanılabilir. Bu kombinasyonla tedavi süresi ve yan etkileri azalırken her iki yöntemin etkinliği devam eder. Kriyoterapi öncesi bir hafta %0.5 5-FU krem kullanımının sadece kriyoterapi uygulamasının veya plasebo ile ön tedavi uygulamasına göre altı aylık kontrollerde lezyon sayısını azaltmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Kriyopeeling olarak adlandırılan geniş alanlara kriyoterapi uygulaması anlamına gelen bir kriyocerrahi yöntemi de tanımlanmıştır. Bu yöntemin saha tedavisinde de kullanılabileceği söylenmekle birlikte kriyoterapi daha çok az sayıda lezyonu olan hastalar için uygundur (2-4,11).

Küretaj/Shave: Küretaj yöntemi, özellikle hiperkeratotik ve az sayıda lezyonu olan hastalar için uygundur. Saha kanserizasyonu tedavisine dirençli olan lezyonlar için, saha tedavisinin tamamlayıcısı olarak kullanılması önerilir. Bu yöntem, toplanan materyalin histopatolojik incemesine de izin verir. Bu yöntemin dezavantajları lokal anestezi gerektirmesi, özellikle alt ekstremité gibi bölgelerde uzun iyileşme süresi ve dispigmentasyon gelişimi olarak sayılabilir. Küretaj lezyonun dermal invazyonunu göstermekte yetersiz kalabilir. Hiperkeratotik bir AK lezyonunda küretaj yöntemi kullanılacaksa ve SHK ayırıcı tanıda düşünülüyorsa 2-3 tedavi siklusu uygulanabilir.

Elektrodesikasyon küretajın ardından hemostaza yardımcı olması ve küretaja rağmen tam temizlenememiş displastik hücrelerin temizlenmesi için küretaj ile kombine edilebilir. Küretaj günlük pratikte sık ve geniş endikasyonda kullanılan bir yöntem olsa da AK tedavisi için sonuçları değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (3,11).

Cerrahi: Cerrahi eksizyon, tanının net olmadığı ve SHK şüphesinin olduğu durumlarda kullanılabilen bir tedavi metodudur. AK için cerrahi tedavi çalışması yoktur. Tanısal anlamda kesinlik sağlanmayan durumlar dışında tedavi için ilk sıralarda düşünülmesi gereken bir yöntem değildir. Cerrahi tedavi alan tedavisi için uygun bir yöntem değildir (4).

1.1.8.2 Alana Yönelik Tedaviler

Bu başlık altında kimyasal soyma, dermabrazyon, lazer, sistemik/topikal retinoik asitler, fotodinamik tedavi (FDT) ve topikal tedavi yöntemleri sıralanır.

Kimyasal soyma: Kimyasal soyma yöntemi trikloroasetik asit (TCA) gibi ajanların deriye topikal uygulamasını, bu sayede derinin dış katmanının farklı derinliklerde uzaklaştırılmasını içeren bir prosedürdür. Soyma kalınlığı kullanılan ajana, ajanın konsantrasyonuna ve uygulama süresine bağlı olarak değişir. Geniş alanda çoklu lezyonu olan hastalarda seçilmesi uygundur. AK'de kimyasal soyma yönteminin başarısı ortalama %75 olarak belirtilmiştir. Hayvan modellerinde tekrarlayan TCA, glikolik asit ve salisilik asitle seri kimyasal soyma yapılan bazı çalışmalarda, işlemin UV radyasyona maruz kalan bölgelerde p53 mutasyonunun ve siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyonunu azalttığı; böylece tümör oluşumundan korunmada potansiyel rol oynadığı gösterilmiştir (3,11,12).

Dermabrazyon: Dermabrazyon, cildin aktinik hasardan etkilenmiş üst katmanlarının mekanik olarak uzaklaştırılması prensibine dayanır. Motorize, manuel, abraziv materyal eklenmiş cihazlarla bu prosedür gerçekleştirilir (3).

Lazer: Lazer tedavisi, dermabrazyon ve kimyasal soyma gibi deriye kontrollü bir derinlikte hasar verilmesi prensibiyle çalışır. Deride koagülatif nekrozu indükleyerek ve hipertermi oluşturarak lezyonun destrüksiyonunu sağlar. Non-fraksiyone karbondioksit (CO₂) ve erbium-doped yttrium aluminium garnet lazer (Er:YAG) gibi ablatif lazerlerle epidermis ve yüzeysel dermis uzaklaştırılır. Full ablatif lazerler, fraksiyone ablatif lazerlere göre daha etkili bulunmuştur. Lazerler ile hem

saha tedavisi hem de lezyona yönelik tedavi gerçekleştirilebilir. Maliyet ve ağrı, inflamasyon gibi deri reaksiyonları uygulamayı kısıtlayabilir. Daha etkili tedavi için topikal tedaviler gibi diğer tedavilerle kombinasyon yapılabilir. Diğer fiziksel tedaviler gibi skar, hipopigmentasyon, persistan eritem ve sekonder enfeksiyon gibi riskler taşır. Lazer için bu riskler ablatif lazerde non ablatif lazere göre daha fazladır. Antimikrobiyal profilaksi de işlem prosedürüne dahil edilir. İmmun supresyonu olan hastalarda enfeksiyon riski artmış olduğundan CO₂ lazerin sadece lezyona yönelik tedavide kullanılması önerilir. Tedavi sonuçları uygulama derinliği ve uygulayıcıya bağlı olarak değişebilir. Daha geniş hasta gruplarıyla klinik çalışmalara ihtiyaç duyulsa da literatür bilgileri lazerlerin FDT, 5-FU ve %30 TCA'ya göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi cevabının %90 oranında ve altı ayda rekürrens oranının %10-15 oranında olduğu bildirilmiştir. Aktinik keilit için de cerrahi olmayan bir yaklaşım olarak geçerliliği gösterilmiştir (3,4,11,12).

Sistemik/Topikal Retinoik Asitler: Retinoik asitler immunmodülasyon, apoptoz, hücre farklılaşmasının düzenlenmesi, keratinizasyon ve hücre proliferasyonun inhibisyonu gibi mekanizmalarla AK lezyonlarının tedavisinde ve melanom dışı deri kanserlerinden korunmada etkilidir. Topikal retinoik asitle ilgili farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. %0.1-0.3 konsantrasyonda tretinoin kullanımının AK lezyon sayısında %50 azalma sağladığını gösteren çalışma olsa da daha geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar topikal retinoik asitlerin lezyon sayısında azalma ve non melanom deri kanserlerinden korunmayla ilgili faydasının olmadığını belirtmiştir. Sistemik retinoik asitlerden asitretin, isotretinoin ve etretinat tedavide kullanılabilir. Aralarında en yüksek kanıt derecesine sahip ajan asitretindir. Literatürde uygun doz ve süre ile ilgili bir veri tanımlanmamıştır. Altı ay boyunca 44 adet transplant alıcısı hastayla yapılmış çalışmada günlük 30 mg asitretin kullanan hastalarda AK lezyon sayısında %13.4 azalma olduğu; plasebo grubunda ise % 28.2 lezyon artışı olduğu gösterilmiştir. Ek olarak asitretin kullanan grupta SHK gelişiminde rölatif riskin %78 azaldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada günlük 0.4 mg/kg asitretin kullanan 33 renal transplant alıcısı hastada histolojik ve immunhistokimyasal analiz yapılmış; sonuçlarda asitretin kullanımının epidermal kalınlığı arttırdığı ve keratinizasyon paternini normalize ettiği gösterilmiştir. Ancak hücre proliferasyonunda değişim saptanmamıştır. Bu durumun asitretin tedavisinin

kesilmesinden sonra AK lezyonlarının erken nüks etmesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Asitretin hem immun kompetan hem de immun supresif hastalarda, kseroderma pigmentosum gibi dermatozlara sahip yüksek riskli hastalarda korunmada kullanılabilir (4,11).

Fotodinamik Tedavi: FDT, tedavi edilecek bölgeye fotoduyarlandırıcı topikal ajan uygulandıktan sonra spesifik dalga boyundaki ışık kaynağına maruz bırakılıp fotokimyasal bir reaksiyon oluşturma prensibine dayanan, saha kanserizasyonu tedavisinde önerilen bir tedavi yöntemidir. Uygulanan ışık, önceden uygulanmış fotoduyarlandırıcıyı aktive eder, böylece reaktif oksijen radikalleri oluşmaya başlar. Bu reaktif oksijen radikalleri atipik keratinositlerde apoptoz ve nekrozu tetikler. Ptoporfirin 9'un prekürsörleri olan 5-aminolevulinik asit (5-ALA), 5-ALA'nın metil esteri metilaminolevulinat (MAL) fotoduyarlandırıcı ajan olarak kullanılabilen penetrasyonu ve stabilitesi yüksek maddelerdir. Her bir fotoduyarlandırıcı ajan için fotokimyasal reaksiyon oluşumu, görünür ışık spektrumunun belirli bir dalga boyunda gerçekleşir. Bu spektrumda porfirinin absorpsiyonu için dört farklı pikte dalga boyu mevcuttur. En geniş olanı 410 nm ile mavi ışık spektrumundadır. Daha küçük pikler ise 540 nm, 580 nm ve 635 nm olarak belirtilir. 625-740 nm dalga boyundaki kırmızı ışık, mavi ışığa göre daha derine (3 mm'ye kadar) penetre olur, bu sebepten daha kalın lezyonlarda tercih edilir. Mavi ışık spektrumunun penetrasyonu 1-2 mm ile sınırlı olduğundan daha yüzeysel lezyonların tedavisinde tercih edilmesi önerilmektedir. Light Emitting Diode (LED) cihazlar FDT'de en sık kullanılan ışık kaynağı seçeneğidir ve altın standart olarak önerilir. İntense Pulse Light (IPL, yoğunlaştırılmış atışlı ışık),argon lazer, darbeli boya lazeri, Neodyum Ytrium Aliminyum oksit Garnet (Nd: YAG), halojen ve ksenon ışıklar da diğer ışık kaynağı seçenekleridir. Tedavi uygulaması için yüzeysel krut ve keratin hafif bir küretajla deri yüzeyinden uzaklaştırıldıktan sonra fotoduyarlandırıcı ajan ince bir tabaka halinde deriye uygulanır ve irradyasyon öncesi üç saat oklüzyon altında beklenir. Uygulama alanından fotoduyarlandırıcı ajan temizlendikten sonra seçilen ışık kaynağı ile irradyasyon yapılır. Fotoduyarlandırıcı ajan penetrasyonunu arttırmak için mikroiğneleme, ablatif fraksiyonel lazer ve kalsipotriol uygulaması da yapılabilir. Wood lambası kullanımı lezyonların sınırlarının anlaşılmasına yardımcı olur. Randomize kontrollü çalışmalarda üç ay boyunca ALA ile yapılan FDT ile %69-91

oranında lezyonlarda tam temizlenme gösterilmiştir. Gene üç ay süre ile MAL uygulanarak yapılan FDT’de %90 tam temizlenme bildirilmiştir. Bir yılın sonundaki takipte %24 hastada rekürrens gözlenmiştir. Tedavinin bir dezavantajı, evde uygulanamaması, tedavi için uygulama yerinde bekleme süresi ve tekrarlayan tedavi seanslarıdır. Bu sebepten gün ışığı FDT’si geliştirilmiştir. Gün ışığı kullanılarak yapılan FDT, standart FDT ile benzer etkinliğe sahipken, hastanın ağrı hissi ve tekrarlayan vizitlere ihtiyaç kalmaması gibi ek faydalar da barındırır. Gün ışığı FDT’si için öncelikle kimyasal filtre içermeyen yüksek koruma faktörlü bir güneş koruyucu uygulama alanına sürülür, 15 dk beklenir. Ardından MAL içeren krem topikal olarak uygulanır, 30 dk oklüzyon olmadan beklenir ve hastadan ortalama iki saat boyunca gün ışığına (380-780 nm) maruz kalması istenir. Gün ışığı FDT’sinde yavaş ama devamlı bir protoporfirin 9 üretimi ve aktivasyonu söz konusudur. Kırmızı ve mavi ışık kullanılarak yapılan FDT’de devamlı üretim yerine ani bir protoporfirin 9 üretimi gerçekleşir. Bu durum gün ışığı FDT’sinde daha az ağrı olmasını açıklar niteliktedir. Çoğu Avrupa şehrinde gün ışığı FDT’si nisan ve eylül ayları arasında, 10°C’den yüksek sıcaklıklarda uygulanmaktadır. Bulutlu veya kapalı hava durumlarında kullanılabilse de yağmurlu havalarda kullanılmaz. Yağmurlu ve soğuk iklime sahip olan şehirlerde yapay beyaz ışık ve seraların kullanımı alternatif çözümler getirir. Saçlı deri ve yüz için kullanımı başarıyla alt ekstremiteler gibi bazı anatomik bölgelerde kullanımı yeterli sonuç vermeyebilir. FDT ağrı hissi verebilir, deskuamasyon, eritem, yanma, kaşıntı, ödem ve püstül gelişimi tedavi sırasında ve sonrasında sıklıkla karşılaşılan yan etkilerdir. Daha nadir olarak fotoduyarlandırıcı ajan uygulanan bölgede kontakt dermatit gelişimi, ürtiker ve eroziv püstüller dermatoz gibi yan etkiler de gözlenebilir. Tedavi sonrası fiziksel güneş koruyucu kullanımı önerilmelidir. Cochrane derlemelerinde 5-ALA ya da MAL ile kırmızı ışık veya mavi ışık kullanımının benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Pigmente lezyonlarda FDT kullanımı, melanin pigmentinin ışık absorpsiyonunda protoporfirin 9 ile yarışması sebebiyle kısıtlıdır. Pigmente lezyonlarda bu sebepten etkinlik düşer ve istenilen fotodinamik etki sağlanamaz. İmmün suprese hastalarda klinik çalışmaların eksikliği ve bu hastalarda AK lezyonlarının tedavisinin zorlayıcı olmasından kaynaklı FDT’nin öneri düzeyi zayıftır. FDT uygulamaları için yeni ve ulaşılabilir ışık cihazları, yenilikçi tedavi yöntemleri keşfedilmeye devam etmektedir (3-5,11,12).

Topikal Tedaviler: AK tedavisinde kullanılabilen çok sayıda topikal tedavi seçeneği mevcuttur. Hastalar bu tedavileri evde uygulayabilir, bu sebepten hasta eğitimi tedavinin istenen sonuçlarına ulaşmak için kritiktir. AK tedavisinde kullanılabilen topikal ajanlar 5-FU, 5-FU kalsipotrien kombinasyonu, imiquimod, diklofenak sodyum, ingenol mebutat, tirbanibulin ve piroksikam olarak sıralanabilir. Karşılaşılabilecek ağrı, eritem, ödem, yanma hissi gibi yan etkiler hastaya aktarılmalı, bu yan etkilerle baş etme yöntemleri de mutlaka öğretilmelidir. Bu tedavilerden 5-FU, imiquimod, diklofenak sodyum, tirbanibulin ve ingenol mebutat AK tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (2-4,11,12)

5-FU, DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederek hücre bölünmesini bozan bir pirimidin analogudur. RNA'nın da oluşumuna ve işlevine müdahale edebilir. Bu mekanizmayla AK lezyonlarındaki keratinositler gibi yüksek proliferasyona sahip hücreleri apoptoza uğratar. Topikal tedavilerle ilgili verilerin çoğu %5 5-FU kremle ilgilidir. Yaygın kullanılabilen, ucuz bir tedavi olmasının yanı sıra hem lezyonel hem de alan tedavisinde kullanılabilmek avantajı da vardır. %0.5 ve %5'lik konsantrasyonlarda kullanılır. %5'lik krem formunun günde bir ya da iki kez, 2 ila 4 hafta boyunca kullanılması önerilir. Tedavi başlangıcında potansiyel yan etkilerden korunmak için uygulama sıklığı daha seyrek olarak planlanabilir. Alt bacak gibi iyileşmenin zayıf olduğu bölgelerde daha dikkatle ve gözetimle birlikte kullanılması uygundur. Tek seferde tedavi edilen alan 500 cm²'yi geçmemelidir. Bu nedenle multipl lezyonlara sıralı yaklaşım tercih edilmelidir. Lokal irritasyon, 5-FU'nun birincil yan etkisi olmasının yanı sıra tedavinin kesilmesinin en sık sebebidir. Diğer yan etkileri ise yanma hissi, krutlanma, eritem, vezikülasyon, erozyon, ağrı, fotosensitivite, pruritus ve ülserasyondur. Bu yan etkiler 5-FU'nun farmakolojik etki mekanizmasına bağlı oluşur. Fokal tedavilere göre saha tedavilerinde yan etki ihtimali daha fazladır. Klinik olarak saptanabilen lezyonların dışındaki bölgelerde de yan etkilerin algılanması, 5-FU'nun subklinik lezyonları ortaya çıkarılmasındaki etkinliğini ortaya koyar. Bu potansiyel saha tedavisinde kullanılabilmesine olanak tanır. Hasta mutlaka bu yan etkilerle ilgili bilgilendirilmiş olmalıdır. Uygulama sıklığının azaltılması veya tedavinin kısa süre için kesilmesi yan etkileri en aza indirir. Etkilenmiş bölgenin yıkanıp ince bir tabaka emolyen krem sürülmesi, reaksiyonun daha şiddetli olduğu durumlarda topikal steroid uygulanması

yan etkilerin kontrolünde yardımcı olabilir. Hastalar ilerleyen dönemlerde tedaviyi kısıtlamaması için mutlaka yan etkileri kontrol etmeyi öğrenmelidir. Tam tedavi yanıtı tedavi sonrası 1-2 ay içerisinde ortaya çıkar. %50-96 hastada tedavi sonrası tam yanıt gözlenir. Literatür verilerinde sırasıyla izole lezyon ve saha kanserizasyonu olan hastalarda bir yılın sonunda %54 ve %33 oranlarında tam yanıtın devam ettiği gösterilmiştir. Yüzün bir yarısına %5'lik, diğer yarısına da %0.5'lik konsantrasyonda günde iki kez ve dört hafta boyunca 5-FU krem uygulanan bir çalışmada; benzer klinik etki ve lezyon sayısında benzer miktarlarda azalma görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada %0.5'lik konsantrasyonun daha iyi bir tolerabilite profiline sahip olduğu, lezyon sayısındaki azalma konusunda daha etkili olduğu da gösterilmiştir. Bir başka plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmada %5'lik 5-FU'nun AK lezyonlarının temizlenmesinde ve kriyoterapi seanslarının azaltılmasında plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Lezyonların tedaviyle tam temizlenme oranlarını içeren bir meta-analizde 5-FU'nun tüm tedavilerin üstünde olduğu belirtilmiştir. Genel bir öneri olarak immun kompetan hastalarda saha tedavisinde 5-FU'nun %0.5'lik konsantrasyonu önerilirken, immun yetmezlikli hastalarda %5'lik konsantrasyon önerilmektedir (2-4,11).

5-FU ve kalsipotrien kombinasyonu, AK tedavisinde kullanılan kombinasyon tedavilerindendir. Mevcut kılavuzlarda ele alınmasa da kanıtların dikkate değer olduğu öne sürülmüştür. Sistemik derlemede %5 5-FU ve %0.005 kalsipotrien kombinasyonu ile sadece %5 5 FU karşılaştırıldığında; yüzde %87 ve %26.3, saçlı deride %76.4 ve %5.7, sağ üst ekstremitede % 68.8 ve %9.6, sol üst ekstremitede ise % 79 ve %16.3 lezyon sayısında azalma görülmüştür. Bu veriler tüm anatomik alanlar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lezyonlarda tam temizlenme 5-FU-kalsipotrien kombinasyon tedavisinde %27 oranında görülürken sadece 5-FU kullananlarda tam temizlenme gözlenmemiştir. Bu kombinasyonun lezyonların tam temizlenmesinde daha etkin olduğu belirtilmiş olup hastaların belirgin bir şekilde daha az kızarıklık ve yanma yaşadığı gözlenmiştir. Ancak bu kombinasyon kabuklanma ve kaşıntı yan etkilerinde belirgin bir azalma oluşturmamıştır. Bu verileri doğrulamak için 5-FU ve kalsipotrien kombinasyonu ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır (2).

İmiquimod, imidazo-kinolon ailesinden, sentetik, topikal immun modülatör etkisi olan Toll-like Receptor (TLR)-7 agonisti olan topikal bir ajandır. TLR-7

reseptörü dendritik hücre, monosit, makrofaj, Langerhans hücreleri yüzeyinde bulunur. Tedavi, bu hücrelerde mesajcı RNA'nın immunmodülatör genlerin ekspresyonunu arttırmasını sağlayarak sitokin ve kemokin üretimini arttırır. Sonuç olarak doğal ve kazanılmış bağışıklık cevabı uyarılmış olur. Ayrıca imiquimodun anti-viral, anti-tümoral ve pro- apoptotik yolları aktive etme gibi etkileri de mevcuttur. İmiquimod AK'de %2.5, %3.75 ve %5 konsantrasyonlarda kullanılabilir. Literatürdeki çoğu veri %5'lik konsantrasyonla ilgilidir. Klinik olarak immun-kompetan bireylerde tipik, non- hipertrofik ve non-hiperkeratotik; yüz ve saçlı deri yerleşimli lezyonlarda, lezyon sayısı ve boyutu kriyoterapinin kabul edilebilirliğini ve etkinliğini düşürüyorsa, diğer topikal tedavilerin kontrendike veya daha az uygun olduğu durumlarda kullanımı önerilir. İmiquimod %3.75'lik konsantrasyonda kremin AK için günlük olarak iki hafta kullanılması ve ardından iki hafta ara verilmesi önerilir. Tedavi bu şekilde iki haftalık sikluslarla devam ettirilebilir. %5'lik konsantrasyondaki kremin ise haftada 2-3 kez, 4-16 hafta arası kullanılması önerilir. Bu konsantrasyonda deriye sürüldükten sonra lezyon yüzeyinde sekiz saat kalmalıdır. Gece sürülüp sabah yıkama şeklinde kullanımı önerilmiştir. Dört hafta boyunca, haftada 2-3 kez %5'lik imiquimod kremin kullanımının %5'lik konsantrasyonda 5-FU ve kriyoterapiden daha etkili olduğu da belirtilmiştir. Bir çalışmada tedavi sonrası bir yıllık komple remisyon %73 olarak gözlenmiştir. %5'lik konsantrasyonda imiquimodu inceleyen beş adet randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analize göre 12-16 hafta boyunca 2-3 kez topikal olarak kullanılan imiquimodun %50 oranında lezyonlarda tamamen temizlenme görüldüğü belirtilmiştir. Küçük bir randomize kontrollü çalışmaya göre haftada üç kez 12 hafta boyunca imiquimod kullanımının plaseboya göre %84 oranında lezyonlarda temizlenme sağladığı gösterilmiştir. 16 hafta, haftada iki kez %5'lik imiquimod krem, imiquimodun taşıyıcı kremi ve 90 gün boyunca günde iki kez %3 diklofenak jelin karşılaştırıldığı bir çalışmada lezyonlarda tamamen temizlenme sırasıyla %19.2, %0 ve %20 olarak saptanmıştır. Tedavinin başlıca yan etkileri lokal deri reaksiyonu ve grip benzeri bulgulardır. Diğer yan etkiler ise eritem, kabuklanma, erozyon ve ülser gelişimidir. Grip benzeri semptomlar, her tedavi için çok sayıda saşe kullanımından kaynaklanır. Tipik AK vakalarının dışında daha çok yüzeysel BHK tedavisinde görülen bir yan etkidir. Tedavi sonrası erüptif keratoakantom gelişimi de bildirilmiştir. Tedavinin sık karşılaşılan yan etkileri

sebebiyle imiquimod yaz aylarında ve immun suprese hastalarda tercih edilecek başlıca tedavi değildir. Ayrıca hastalar kremin göz ve mukozalarla temasından kaçınmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (2-5,11,12).

İngenol Mebutat, *Euphorbia peplus* bitkisinden elde edilen bir diterpen esteridir. Hücresel düzeyde mitokondrial membranlarda bozulmaya yol açarak hücre ölümüne yol açar. Ayrıca hücreye spesifik antijen üretimini artırır, sonucunda antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste yaratır. Yetişkinlerde non-hipertrofik ve non-keratotik AK tedavisi için önerilir. %0.015 ve %0.05'lik konsantrasyonlarda iki farklı formda bulunur. Her uygulama 5x5 cm'lik alana bir tüp uygulanacak şekilde; zayıf konsantrasyonda olan preparat saçlı deri ve yüz için üç gün üst üste, yüksek konsantrasyonda olan için ise ekstrasfasial bölgelerde iki gün üst üste uygulanır. Diğer topikal ajanlara göre tedavi süresi daha kısadır. %0.015'lik konsantrasyondaki preparatın saçlı deri ve yüze önerilen şekilde uygulanması sonucu %40 oranında kür gözlenmiştir. Tedavinin sık yan etkileri eritem, ödem, kabuklanma, ağrı ve püstül oluşumudur. Yan etkiler, tedavinin tamamlanmış olduğu 4.günde zirve yapar, çoğunlukla 28 gün içerisinde geriler. FDA tarafından 2015'te yapılmış güncellemede lokal ve sistemik alerjik reaksiyonlar, herpes zoster enfeksiyonu gibi ciddi yan etkilerin gelişimi vurgulanmıştır. Bu güncellemede topikal preparatın ağız, dudak ve göz çevresinde yakın sürülmesinden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. İngenol mebutatın uygulandığı alan 100 cm²'ye kadar genişletildiğinde 25 cm²'ye göre yan etkilerde artış gözlenmemiştir. İngenol mebutatın immun kompetan hastalarda AK'nin alan tedavisinde öneri düzeyi yüksek iken, çalışmaların yetersiz olması sebebiyle immun suprese hastalar için aynı durum söz konusu değildir. İngenol mebutat için özel bir durum, Avrupa İlaç Ajansı Farmakovijilans Risk Değerlendirilmesi'nde üç yıllık hasta takiplerinde ingenol mebutatla tedavinin imiquimodla tedaviye göre üç kat daha fazla deri kanseri insidansı tespit edilmesiyle ortaya atılmıştır. Ayrıca Farmakovijilans Risk Değerlendirilme Komitesi, kimyasal olarak ingenol mebutata benzeyen ingenol dizoksatin deri kanseri riskini arttıran ve risklerinin faydalarından daha çok bir tedavi olduğu değerlendirilmesi sonucu bazı tedavi rehberlerinde ingenol mebutat artık önerilmemektedir (2-5,11,12).

Diklofenak sodyum, AK tedavisinde kullanılan topikal, non-steroid antiinflamatuvar bir ajandır. Günde iki kez, 2-3 ay boyunca kullanılması önerilir. Hafif

yan etkileri sayesinde hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. %3 konsantrasyonunda diklofenak sodyumun %2.5'lik hyaluronik asitle kullanımı optimal epidermal penetrasyon sağlar. Etki mekanizması COX-2 inhibisyonuna dayanır. Bu inhibisyon sonucu prostoglandin sentezi azalır, hücre farklılaşması ve anjiogenez inhibe olur, hücre proliferasyonunda değişimler görülür. Diklofenak ayrıca hücre farklılaşması ve apoptozda rol oynayan nükleer reseptörleri de aktive eder. Ek bir mekanizma da kanseröz lezyonlardaki gibi hücre içi bozulmuş glukoz metabolizmasını AK'de de düzeltmesidir. 90 gün boyunca diklofenak sodyum jel kullanımı sonucu %50 hastada lezyonların tamamen temizlendiği görülmüştür. 60 gün kullanımda bu oran %33'e düşmektedir. Diğer bir çalışma 90 gün boyunca diklofenakla tedavi edilen AK hastalarının bir yılın sonunda %95'inin; immun suprese olan hastaların da %45'inin komple remisyonda olduğunu göstermiştir. 5-FU ile karşılaştırmalı çalışmalarda diklofenak sodyumun etkinliğinin daha düşük ancak yan etki profilinin daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Bu sebepten diklofenak sodyumun diğer topikal tedavileri tolere edemeyen hastalar için alternatif bir seçenek olarak sunulabileceği söylenmiştir. Tedavinin başlıca yan etkileri kaşıntı, eritem, yanma, lokalize ödem ve deri kuruluğu olarak sıralanabilir. Daha nadir olarak uygulama bölgesinde fotosensitivite, fotokontakt ve alerjik kontakt dermatitler de bildirilmiş ve AK'li hastaların COX-2 inhibitörlerine bağlı lokal reaksiyonlara daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Hastaların güneş maruziyeti konusunda uyarılması önemlidir. Dört olgunun sunulduğu bir olgu serisinde topikal diklofenak jel sonrası gastrointestinal kanama gözlenmiş olduğundan diklofenak sodyumun sistemik Emilimi sorgulanmıştır. Bir çalışma deri bariyeri hasarlı olan hastaları da dahil ederek topikal ve sistemik uygulamanın serum seviyelerini karşılaştırmış ve topikal uygulamanın sistemik uygulamadan belirgin bir şekilde daha düşük biyoyararlanımı olduğunu göstermiştir. Ayrıca diklofenak sodyumun hyaluronik asitle kullanımının ilacı epidermis ve yüzeysel dermiste tutmaya yardımcı olduğu da belirtilmiştir. Sistemik emilim ve potansiyel risklerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu; bu sebepten diklofenak sodyumun günde iki kezden fazla uygulanmaması gerektiği de öneriler arasında yer almıştır. Astımlı hastalarda non steroid antiinflatuvar ilaçların astımı şiddetlendirebileceği de unutulmamalıdır (2-4,11-14).

Tirbanibulin, bölünen hücrelerde SRC tirozin kinazı inhibe ederek ve bu sayede tubulin polimerizasyonunu baskılayarak etki gösteren, saçlı deri ve yüzdeki AK lezyonlarının tedavisinde kullanılan, FDA onaylı yeni bir preparattır. Tubulin polimerizasyonunu inhibe ederek mikrotübüllere hasar verir, bu şekilde hücre siklusunu durdurup apoptotik hücre ölümünü indükler. Yapılan faz III çalışmalarının sonucunda iki ay boyunca günlük %1 tirbanibulin kullanımının yüzdeki ve saçlı derideki AK lezyonlarının tedavisinde plasebodan üstün olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda lezyonlarda tam temizlenme oranının %44-54 oranında olduğu, bir yıl içerisinde lezyonların yaklaşık yarısında nüks gözleendiği tespit edilmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler genellikle ılımlıdır; ılımlı bir eritem, deskuamasyon ve ödem gözlenebilir. Hastaların hiçbir yan etkiler sebebiyle tedaviyi yarıda bırakmamıştır. Diğer bir tedavi rejimi de 3-5 gün üst üste merhem uygulanmasıdır, bu sayede diğer tedavilere göre daha kısa süreli bir yöntem izlenebilir. Tirbanibulinin etkinliği ve riskleri ile ilgili daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (2,12,15).

Piroksikam, diklofenak sodyuma benzer etki mekanizmasına sahip non steroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. COX-1 enzimini potent bir şekilde inhibe eder, tümör büyümesinde önemli olan proteinazları baskılar. Altı ay boyunca %0.8 konsantrasyonda piroksikam ve günde iki kez geniş spektrumlu güneş kremi uygulamasıyla yapılmış bir çalışmada AK lezyonlarında belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. %55 hastada tam yanıt almış ve bir yılın sonunda bu yanıt devam etmiştir. Lokal irritasyon tedavi sırasında bir yan etki olarak gözlenmiştir. Bu preparatın etkinliği ve toleransını değerlendirmek için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (12).

1.1.8.3. Kombinasyon Tedavileri

Aktinik Keratoz tedavisinde ardışık tedavi ajanlarının ve prosedürlerinin kullanımının, tedavi etkinliğini arttırırken yan etkileri azalttığı görülmüştür. Tedavi sonuçlarını güçlendirmek için lezyona yönelik tedavilerle alana yönelik tedaviler de kombine edilebilir. Ancak kombinasyon tedavileri, daha komplike prosedürler gerektirdiğinden hastalar için her zaman anlaşılır ve kabul edilebilir olmaz. Bu sebepten yetersiz tedavi ihtimali ortaya çıkar. Pek çok çalışma FDT ile imiquimod, ingenol mebutat ve kalsipotriol gibi topikal ajanların veya lazer, kriyoterapi gibi

fiziksel yöntemlerin kombinasyonunu incelemiştir. Ancak çalışmaların kanıt düzeyi düşük olduğundan hem alan tedavisi hem de lezyona yönelik tedavilerde FDT'nin kombinasyonunun monoterapiye göre daha yüksek güvenlik ve etkinliğe sahip olduğu yorumunu yapmak zor olmuştur. Topikal tedavileri takiben uygulanan kriyoterapinin, monoterapiye göre daha yüksek etkinliğe sahip olduğu görülmüş olsa da çalışmaların kanıt düzeyi düşük düzeydedir. Bu kombinasyonda tedavisi zor olan AK lezyonlarının tedavisi kolaylaşırken, kriyoterapi sonrası hipopigmentasyon riskinin azalacağı söylenmiştir. Lokal yan etkilerde artış olabileceği gibi belirgin bir artışın gözlenmediği çalışmalar da mevcuttur. Hiperkeratotik AK lezyonlarında topikal tedavi uygulaması öncesinde, emilimi arttırmak için shave veya komplet eksizyon önerilmiştir (2,4,5,12).

1.1.8.4 Anatmik Bölgelere Göre Tedavi

AK tedavisi yöntemlerinin anatomik bölgelere göre uyumluluk ve yan etkileri değişkendir. Hastaya bağlı özelliklerle AK lezyonlarının lokalizasyonları ve karakteristik özellikleri arasında denge kurmak önem taşır.

Göz çevresi: Göz çevresinde lokalize olan AK lezyonlarının tedavisinde dikkat edilmesi gereken ana unsur gözde yan etki riskidir. Tüm tedaviler göz çevresiyle temastan sakınılması konusunda uyarı barındırır. Kremler gözün içine bulaşırsa lokal destrüktif ve inflamatuvar etkileri sebebiyle gözü direkt veya indirekt şekilde etkileyebilir. Oküler irritasyon, konjonktivit, preseptal sellülit gibi yan etkiler gözlemlenebilir. Kriyoterapi yapılırken özellikle kontakt prob kullanımında soğuk buharın göze zarar vermediğinden emin olunmalıdır. Göz çevresi tedavilerinde hasta yakın gözetime alınmalı ve tedavi mutlaka göz bakımıyla kombine edilmelidir (4).

Kulaklar: Kulaklar AK lezyonlarının ve SHK'nin sık prezente olduğu anatomik lokalizasyonlardandır. Kulaklarda gelişen SHK'de metastaz riski diğer lokalizasyonlara göre daha fazladır. Bu nedenle kulaklarda gelişen AK lezyonlarını SHK'den ayırmak önemlidir. Önerilen, bu bölgelerde herhangi bir kalınlıktaki AK'ye eksizyon veya shave biyopsi ile histopatolojik olarak tanı konmasıdır. Bu yaklaşım AK'yi tedavi ederken SHK için de tedavi başlangıcı avantajı sunabilir (4).

Ön kol ve eller: El sırtındaki AK lezyonları sıklıkla multipl ve hiperkeratotiktir. Topikal ajanlarla veya FDT ile erken tedavi, ileride gelişecek cerrahi tedavi ihtiyacını azaltır. Bu anatomik bölgelerde deri daha kalın olduğundan,

tedavilerin inflamatuvar yan etkilerine karşı daha dayanıklı ve daha uzun tedaviye imkan sağlar niteliktedir. Ancak tedavilerin penetrasyonu daha kalın keratin tabakası sebebiyle azalabilir. Salisilik asit ve küretaj ile kombinasyonlar el sırtındaki AK lezyonları için kullanışlıdır (4).

Diz altı: Diz altındaki AK'ler sıklıkla in situ SHK, BHK ve diğer aktinik değişikliklerle bir arada olabilir. Daha çok yaşlı, güneş hasarlı, yavaş iyileşen deride gözlenirler. Tedavi etkinliği ve komplikasyonları arasında mutlaka denge kurulmalıdır; yavaş, aralıklı ve hafif yoğunlukta tedaviler önerilmelidir. Deride irritasyon geliştiğinde tedaviye ara verilmelidir (4).

1.1.8.5. İmmun Suprese Hastalarda Tedavi

Aktinik Keratoza ait epidemiyolojik veriler ve lezyonların doğal progresyonu hakkında literatür verisi, normal popülasyona göre immün suprese bireylerde yeterli derecede detaylandırılmamıştır. İmmün suprese hastalar, daha komplike prezentasyonlarda karşımıza çıkabilirler. Bu hastaların başta SHK olmak üzere kutanöz malignite geliştirme riski daha yüksektir. Bu sebepten AK tedavisi bu popülasyon için önemlidir. Daha doğru tedavi kararı verebilmek için immün supresyon yaratan durum özelinde daha fazla kanıt ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Renal transplantasyon hastalarıyla yapılan geniş kohortta, üç hastadan birinde AK lezyonu olduğu; bunların da yarısının izole lezyonlara yarısının da aktinik değişikliklere bağlı saha kanserizasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Bir sonraki yıl hastalar gözleendiğinde izole lezyonları olan hastaların %7'sinde, saha kanserizasyonu olan hastaların da %21'inde SHK gelişimi izlendi. Anektodal bir bilgi olarak transplant hastalarında AK tedavileri genel popülasyona göre daha az etkilidir. Çünkü lezyonlar tipik AK lezyonlarına göre daha proliferatif ve daha hiperkeratotiktir. Tedavi edilen alanda çok hızlıca yeni lezyon çıkışı gözlenebilir. Organ transplant alıcılarında yıllık invaziv SHK gelişim riski %40 oranında bildirilirken, normal popülasyonda bu oran %0.25-20 aralığında belirtilmiştir. Bu grup hastalarda, özellikle kronik güneş hasarına maruz kalmış kişilerde, daha fazla AK ve SHK gelişimi görülmüştür. Oluşan SHK'lerin sınırları daha geniş ve metastaz riski daha yüksektir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında immünsupresif hastalar 60-250 kat daha fazla AK ve SHK gelişim riskine sahiptir. Özellikle artan yaş ve uzamış yaşam beklentisiyle birlikte

değerlendirilirse organ transplantı hastaları, diğer disiplinlerle birlikte yakın takip edilmelidir. Hastalar dermatologlar tarafından düzenli aralıklarla muayene edilmeli; güneşten korunma, kendi kendine deri muayenesi, lezyonlardaki değişikliklerle ilgili dikkatli olmaları hakkında eğitilmelidir (2,4,16,17)

Organ transplantı hastaları ile ilgili bir derlemede kanıtlar yetersiz olsa da lezyonlarda tam temizlenme oranı en yüksek olarak MAL ile yapılan FDT’de %40-76 oranındagörülmüştür. Diğer sık kullanılan tedavilerin etkinlik oranları da %27-62.1 ile imiquimod, %41 ile diklofenak sodyum, %11 ile de 5-FU olarak tespit edilmiştir (18).

Organ transplantı hastalarında güneşten korunma, tedavi için önemli basamaklardan birini oluşturur. Randomize kontrollü bir çalışma organ transplantı hastalarında düzenli güneş koruyucu kullanımının 24 ayın sonunda AK ve SHK sayısında belirgin azalma sağladığını göstermiştir. Güneş koruyucu dışında gölgede kalmak, uygun kıyafet giymek gibi önlemler de mutlaka dikkate alınmalıdır (19).

1.1.8.6. Tedavi Başarısızlığı

Aktinik Keratoz tedavisinde kullanılan tüm tedavilerin başarısızlık riski vardır. Tedavi başarısızlığı ile karşılaşıldığında değerlendirme yapmak gereklidir, bu değerlendirmeye ayırıcı tanıları gözden geçirmekle başlanmalıdır. İn situ SHK, invaziv SHK, seboreik keratoz, aktinik porokeratoz, verruka gibi ayırıcı tanıları, yanlış tanı ihtimaline karşın değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmenin ardından tedavinin yoğunluğu, süresi veya tipinin değiştirilmesi düşünülebilir; lezyona biyopsi yapılabilir veya cerrahi eksizyon planlanabilir. AK’lerin doğası gereği tedaviye rağmen yeni lezyon çıkışı devam edebilir. Bu durum tedavi başarısızlığı olarak algılanmamalıdır. Bir hasta AK tanısı aldıktan sonra hayat boyu aralıklı tedaviye ihtiyaç duyacaktır (4).

1.1.8.7. Korunma

Aktinik Keratoz, tekrarlayan güneş maruziyetine bağlı oluşan bir deri hastalığıdır. AK tanısı alan hastalar, keratinosit karsinomu gelişimi riskine karşın düzenli deri muayenesi yaptırmalıdır. Hastalar güneşten korunma ve kendi kendine muayene için eğitilmelidir. Niasinamidin günde iki kez 500 mg kullanımının AK sayısında azalma sağlayabileceği, SHK ve BHK gelişim riskini düşürebileceği gösterilmiştir. Niasinamid, UV’nin sebep olduğu adenosin trifosfat (ATP) tüketimini ve glikolitik blokajı azaltan, bu sayede DNA onarımına yardımcı olan B3 vitamininin

amid formudur. Ayrıca niasinamid, UV'ye bağımlı immunsupresyonu da azaltır. Nisaninamidin protektif etkisi sadece tedavi süresince devam eder, kullanımı kesilince etkisi de yok olur. AK tedavisinde kullanılan topikal ajanların, tedavi sağlamanın yanı sıra SHK gelişimini azaltıcı etkileri de vardır. 5-FU, imiquimod ve diklofenak sodyumla yapılmış çalışmalarda, belirlenmiş sürede bu ajanlarla tedavi olan hastaların takiplerde daha az SHK geliştirdiği gösterilmiştir. 5-FU ile yapılan geniş randomize kontrollü çalışmada, standart 2-4 hafta boyunca uygulanan tedavinin bir yılda SHK riskini %75 azalttığı gösterilmiştir. Ancak 5-FU ile profilaksi hakkında uzun dönem sonuçları inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bunların dışında topikal/sistemik retinoidler, kimyasal soyma yöntemleri de korunmada etkili ajanlar olarak belirtilmiştir. Geniş spektrumlu fotokoruyucu DNA onarım enzimleri olan fotolizazların, çalışmalarda AK hastalarında saha kanserizasyon tedavilerinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (2-4,11)

1.1.8.8. Takip

Aktinik Keratozların tedavi sonrası takibi, tedavi başarısına, tedavi edilmiş lezyonların rekürrensine ve yeni gelişen AK lezyonlarına göre değerlendirilir. AK hastalarında takip ve takibin yararları ile ilgili veri yetersizdir. Tedaviler süresi kullanılan yöntem ve ajana göre değişken olmakla birlikte yaklaşık 10 hafta sürebilirken nüksler 12-24 ay arasında gözlenebilir. Hastalar ve sağlık profesyonelleri bu konuda eğitilmelidir. Özellikle organ transplant hastaları gibi yüksek riskli hastalar SHK gelişim riski açısından yakın gözetim altında tutulmalıdır. Koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetleri, bütünsel bir yaklaşım için iş birliği içinde çalışmalıdır (2,4).

1.1.8.9. Gelecek Tedaviler

Aktinik keratoz tanı ve tedavisinde gelecek hedefler, düşük morbidite ve kabul edilebilir maliyetle tanı ve tedavi araçlarının kullanımıdır. Pek çok yeni tedavi ajanı, tedavi başarısını daha düşük yan etkiyle arttırmak amacıyla geliştirilmektedir. Resiquimod, potasyum debosilat, betulinik asit, paklitaksel, selekoksib ve potasyum hidroksit geliştirilmekte olan tedavi ajanlarıdır. Resiquimod, TLR-7 ve TLR-8 üzerinden myeloid ve plazmositoid dendritik hücreleri aktive eden topikal immun yanıt modülatörüdür. Farmakodinamik profili, daha yüksek interlökin (IL)-12 ve TNF seviyeleri sebebiyle imiquimoda göre daha yüksek etki potansiyeline sahiptir. Faz II

çalışmalarda dört farklı konsantrasyonda (%0.01, %0.03, %0.06 ve %0.1), haftada üç kez, dört hafta boyunca ve 1-2 tedavi siklusu boyunca kullanılmış, %77-90.3 oranında tam temizlenme ve sadece yüksek dozlarda eritem ve kabuklanma gibi lokal yan etkiler gözlenmiştir. Bu sonuçlar AK tedavisi için resiquimod kullanımının plaseboya göre belirgin derecede başarılı olduğunu göstermiştir. Potasyum dobesilat, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörünü inhibe ederek endotelyal stabilizasyon sağlar. Etki ve güvenlik faz II alışmaları tamamlanmış ancak yayınlanmamıştır. Betulinik asit, antianjiogenik aktivite ve apoptotik hücre ölümünün tetiklenmesiyle anti kanser etkiler gösteren bir ajandır. Çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışma, betulinik asitin etkinlik ve tolerabilitesinin plaseboya üstünlüğü gösterememiştir. Paklitaksel, bölünme halindeki proliferasyonu yüksek hücrelerdeki beta tblin antagonistidir. Faz II alışmaları tamamlanmış ancak yayınlanmamıştır. Selekoksisib, AK tedavisinde denenmekte olan non steroid antiinflamatuvar ilaçtır. Farklı konsantrasyonlarda ve farklı dozlardaki uygulamalar denenmiş, sonuç bulunamamıştır. Keratolitik bir ajan olan potasyum hidroksitin %5'lik formunun faz III alışmaları devam etmektedir (12).

1.2. Skuamöz Hücreli Karsinomla İlgili Genel Bilgiler

1.2.1. Tanım

Skuamöz Hücreli Karsinom; BHK'den sonra ikinci en sık görülen, epidermal keratinositlerin malign proliferasyonu sebebiyle oluşan deri kanseridir. Deri kanserlerinin %20'sini, melanom dışı deri kanserlerine bağlı ölümlerin %75'ini oluşturur. SHK insidansı popülasyonların yaşlanması ve deri kanserlerinin tanısında kaydedilen ilerlemeler sebebiyle artış göstermektedir. Malign proliferasyon gösteren hücrelerin tüm epidermisi doldurması 'in situ SHK', hücrelerin epidermisin altına invazyon göstermesi 'invaziv SHK' olarak adlandırılır. İnvaziv formunun uzun süreli intraepidermal displazi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. De-novo veya AK zemini üzerinden gelişim gözlenebilir. AK'den invaziv SHK'ye ilerleyiş histopatolojik olarak aşamalı malign dönüşüm sonucu oluşur. SHK yumuşak doku, kıkırdak ve kemiği içeren lokal destrüksiyon ve uzak metastaza sebep olabilir. Özellikle güneş maruziyeti sebebiyle oluşmuş bireysel lezyonlarda metastaz potansiyeli düşükken skar ve inflamasyon alanlarında oluşan SHK'ler metastaza yatkındır. Dudak ve kulak

yerleşimli lezyonlar metastaz için daha yüksek risk taşır, immun suprese hastalarda da risk yükselir. SHK prognozu genel olarak iyidir ve beş yıllık sağ kalım %90 olarak belirtilir. Risk faktörleri UV radyasyon maruziyeti, kronik fotoyaşlanma, yaş, erkek cinsiyet, immun supresyon, sigara kullanımı ve spesifik genetik faktörler olarak sayılabilir. UV radyasyon primer risk faktörü olmakla beraber yaşam boyu kümülatif maruziyet bu kanserin gelişiminde majör rolü üstlenir. Kronik travma alanları, skarlar, inflamasyon, radyasyon ve kimyasal maruziyete uğramış deri bölgeleri üzerinden gelişebilir. Yüz, ense, skalp, ön kolun ekstensör yüzü, el sırtı klinik olarak en sık lokalize olduğu bölgelerdir. Ülser, krutlu, skuamli ve farklı derecelerde hiperkeratoz görülen eritematöz papül, plak ve nodüllerle karakterize olup zaman zaman lezyon üzerinde aktif kanama ve telenjektazilere rastlanabilir. Palpasyonla indurasyon hissi alınabilir, subkutanöz yayılım tespit edilebilir. Perinöral invazyon varlığında lezyonlar ağırlı olabilir. Farklı prognostik değeri olan pek çok SHK alt tipi tanımlanmıştır. Akantolitik, adenoid, bowenoid, kutanöz horn ile SHK, sklerotik, müsinöz, pigmente, nörotrofik ve marjolin ülseri SHK'nin alt tipleri olarak belirlenmiştir (1,6,7,20).

1.2.2. Epidemiyoloji

Skumöz Hücreli Karsinom, keratinosit karsinomlarının %20'sini oluşturan, ikinci en sık görülen deri kanseridir. BHK, SHK'ye göre 2-4 kat fazla görülür. SHK insidansı dünya genelinde artmaktadır ve artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. İnsidans yaşla birlikte artar ve erkek cinsiyette daha yüksektir. Birleşik Devletler'de her yıl yarım milyondan fazla SHK vakası tanı almaktadır. İnsidans, coğrafi farklılıklar ve heterojenisite sebebiyle değişkendir. SHK sıklıkla 50 yaşın üzerinde, tipik olarak açık ten ve göz rengine sahip, belirgin güneş maruziyeti öyküsü olan bireylerde gözlenir. Solid organ transplantı hastaları, hematolojik malignitesi olan hastalar ve İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda riskin daha yüksek olduğu belirgin şekilde gözlenmektedir. Keratinosit kanserlerine bağlı global mortalite hızı başta SHK olmak üzere; gelişmiş ülkelerde 100 000'de 0.52, gelişmekte olan ülkelerde 100 000'de 0.41 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde ve beyaz tenli bireylerde mortalite hızı daha yüksek bulunmuştur. Beş yıllık sağ kalım oranları da lokalize hastalıkta kadınlarda %88, erkeklerde %82; ilerlemiş hastalıkta ise kadınlarda %64, erkeklerde

ise %51 oranında tespit edilmiştir. Organ transplant alıcılarında ise prognoz daha kötüdür, mortalite hızı 100 000'de 4.94 oranında belirtilmiştir (6,7,20,21).

1.2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Skumöz hücreli karsinom etyopatogenezi çevresel, immunolojik ve genetik faktörleri kapsayan, multifaktöriyel bir antitedir. UV radyasyona maruziyet SHK gelişimi için en önemli patogenetik faktör ve karsinogenezin gelişiminde ana etmendir. UV toksisitesi DNA hasarı üzerinde deride karsinogeneze sebep olur. Çeşitli onkogen genleri aktive ederken tümör supresör genleri inaktive eder ve böylece keratinositlerde proliferasyon başlar. UV radyasyon sebebiyle oluşan karsinogenezde apoptoz, proliferasyon, otofaji, DNA onarımı, hücre kontrol noktası sinyalleri, metabolizma ve inflamasyon yollarında patogenetik mekanizmalar mevcuttur. Ek olarak immün hücreler tarafından oluşturulan çeşitli immün yanıtların da katkısı olduğuyula ilgili veriler artmaktadır. Bunun dışında immün supresyon, BRAF inhibitörü monoterapisi, HPV ve sigara kullanımı da SHK gelişiminde sıkça bahsedilen, patogeneze önemli etkileri olan etmenlerdir. SHK de-novo gelişebileceği gibi AK ve Bowen hastalığı zemininden de gelişebilir. AK zemini üzerinden SHK gelişimi yıllar içerisinde ve yavaş bir şekilde gerçekleşir. AK'den SHK'ye progresyonu anlamak malignitenin patogenezi anlamak için önemlidir. AK, SHK'nin yeni başlayan bir formu olarak değerlendirilir. Histopatolojik olarak epidermiste atipik keratinositler bulunur. AK lezyonları palpabl, indure ve ülserle bir klinik görünüm aldığında malign transformasyon riski açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bu malign transformasyonun UVB tarafından oluşturulmuş p53 gen mutasyonu sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir. p53 geni mutasyona uğradığında DNA hasarına sahip hücreler hücre siklusu kontrol noktalarından kaçarlara, bu şekilde apoptoza uğramamış olurlar. Kronik güneş hasarlı deride, aralıklı güneş maruziyetine maruz kalmış deri bölgelerine göre daha fazla epidermal p53 klonu görülür. 17p132 kromozomunda bulunan p53 gen mutasyonu AK lezyonlarında %53, SHK lezyonlarında %69 oranında bulunmuştur. AK'den SHK'ye progresyon, p16INK4a tümör supresör proteinini kodlayan 9p21 bölgesinde delesyonla korelasyon göstermektedir. Ek olarak UVA ışınlarının superoksit anyonları, tekli oksijen ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri oluşturması sebebiyle AK'den SHK'ye progresyonda rolü tanımlanmıştır.

Ayrıca solaryum gibi yapay UV radyasyon cihazlarına maruz kalmak (özellikle 25 yaşından önce) ve fototerapi tedavisi almış olmak da SHK gelişim riskini artırır. Saha kanserizasyonu olan deri bölgelerinde UV radyasyon sebebiyle keratinositlerde prekanseröz mutasyonlar oluşur. Bu bölgelerde SHK gelişme riski diğer deri bölgelerine göre belirgin şekilde daha yüksektir. Özellikle organ transplant alıcılarında saha kanserizasyon bölgelerinde SHK gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir. 18 ay boyunca takip edilen renal transplant hastalarında AK lezyonlarının bulunduğu deri bölgelerinde, olmayan bölgelere göre 18 kat daha fazla SHK geliştiği gösterilmiştir (6,7,20-23).

Metastatik melanom tedavisinde kullanılan vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib gibi BRAF inhibitörü ilaçlar, SHK gelişiminde kombine BRAF/MEK inhibitörü ilaçlara göre SHK gelişiminde daha yüksek riske sahiptirler. Tam olarak netlik kazanmamış olsa da vismodegib tedavisi alan lokal ileri veya metastatik BHK hastalarında SHK gelişimi bildirilmiştir. Fotosensitivite oluşturan, tiazid diüretikleri gibi antihipertansif ilaçların doz bağımlı olarak SHK gelişimi ile ilişkisi bulunmuştur (6).

Skumöz Hücreli Karsinom gelişiminde iyi tanımlanmış çevresel risk faktörlerinden diğerleri de pestisitler, herbisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve arsenik gibi kimyasallara maruziyettir. İyonizan radyasyona maruz kalmak da SHK gelişimi için risk yaratır. Diğer risk faktörleri ise sigara kullanımı, HPV enfeksiyonu ve hormonal ilaçlardır. Sigara kullanımı polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi oksidatif stresi arttıran mutajenik içeriklere maruziyet oluşturur. Ayrıca hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozu arasındaki dengeyi değiştirerek; immun fonksiyonlarda azalma yaratarak da karsinogeneze katkı sağlamaktadır. Hiç sigara içmeyen bireylere göre sigara içen bireylerde riskin %10-50 oranında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara içmeye devam edenlere göre eskiden sigara içen bireylerde de risk %50 oranında daha yüksek bulunmuştur. SHK gelişiminde diğer bir patogenetik risk faktörü HPV enfeksiyonudur. Pek çok HPV subtipi SHK ile ilişkilendirilmiştir ancak HPV antikorları ve HPV DNA'nın tümördeki varlığı ile ilgili veriler tutarsızlık göstermektedir. HPV enfeksiyonu toplumda oldukça yaygındır. Enfekte ettiği keratinositlerde DNA onarımını ve apoptozu inhibe edebilir. HPV-38

keratinositlerde hücre siklusunu ve immun fonksiyonları etkileyen TLR-9 ekspresyonunu azaltır (21,24).

Skuamöz Hücreli Karsinom gelişiminde majör bir risk faktörü ise immunsupresyondur. Organ transplantasyon hastaları, HIV veya edinsin immun yetmezlik sendromu (AIDS) tanısı almış hastalar, non-Hodgkin lenfoma veya kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik malignitesi olan bireyler SHK gelişimi için belirgin bir risk altındadırlar. Genel popülasyonla kıyaslandığında organ transplantasyonu geçiren hastalar 65-250 kat daha yüksek SHK geliştirme riskine sahiptirler. Akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde immunsupresif amaçlarla kullanılan sistemik glukokortikoid tedavisi SHK gelişim riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları için immunmodülatör tedaviler alan hastalarda SHK gelişim riskinin artmış olabileceği belirtilmiştir (21).

Antropometrik faktörler ve diyet alışkanlıklarına ait faktörlerle SHK arasında da bazı ilişkiler kurulmuştur. Kilo ve boyla ilgili yapılan incelemelere ilişkin sonuçlar karmaşıktır. Omega-3 tüketiminin koruyucu bir etkisi olabileceğinden söz edilmiştir, bunun dışında diyetle ilişkin belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Kohort çalışmalarında total alkol ve beyaz şarap tüketiminin SHK ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Oral kontraseptif ve menopozal hormon tedavileri gibi ekzojen hormon kullanımıyla SHK arasında ilişki kurulmuştur. Beş yıldan daha uzun süreli menopozal hormon tedavisi kullanımının riski belirgin arttırdığı bildirilmiştir (21).

Kronik yara, yanık, ülser, sinüs traktları, skar gibi uzun süreli inflamasyona sebep olan durumlar SHK gelişimine sebep olabilir. Deri dahil multipl organ sistemlerinde kronik inflamasyon kanser gelişimine sebep olabilir, insanlarda gelişen kanserlerin %20'sinin kronik inflamasyon sonucu geliştiği söylenmektedir. Akut inflamasyon, konak savunması ve doku rejenerasyonunu uyarırken; kronik inflamasyon onkojenik transformasyonu uyararak kanser gelişimine sebep olabilir. Proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin kronik aktivasyonu sonucu anormal hücre büyümesi ve apoptoza sebep olabileceği düşünülmektedir (7,25).

Bazı herediter sendromlar da SHK gelişimi için risk içermektedir. Distrofik epidermolizis bülloza, konjenital epidermodisplazi verrusiformis, okülökutanöz albinizm, kseroderma pigmentozum, Fanconi anemisi, Lynch sendromu ve Muir-Torre sendromu bu sendromlara örnek verilebilir. SHK gelişiminin moleküler patogenezi

yakından incelenecek olursa, yüksek mutasyon hızı gösteren tümörler olduğu görülür. Çoğu SHK, sitozin ve timin dinükleotid mutasyonlarını içerir. Normal güneş hasarlı deri ve AK lezyonlarında daha az olmak üzere SHK'lerde de NOTCH-1 ve p53 gen mutasyonu öncü mutasyonlardır. UV radyasyona bağlı olarak p53 dışında hücre siklus kontrolünde görevli olan CDKN2A, NOTCH-1/2; lizin metiltransferaz 2C (KMT2C), lizin metiltransferaz 2D (KMT2D), Tet metilsitozin dioksijenaz-2 (TET2) gibi epigenetik regülatörler, Hippo yolağı ve Switch/Sukroz Non-Fermentable (SWI/SNF) kromatin kompleksi ve Transforming Growth Factor- β (TGF- β) reseptörlerinde inaktivasyona yol açan mutasyonlar görülebilir. İmmunsuprese hastalarda azatiyopurin maruziyeti ile SHK gelişiminde, resesif epidermolizis bülloza hastalarında, yanık skarlarında ve kronik ülserlerde de genetik işaretler gösterilmiştir. Apolipoprotein B mRNA düzenleyici enzim katalitik polipeptit benzeri (APOBEC) deaminaz ilişkili mutasyon profili, resesif distrofik epidermolizis bülloza hastalarında gelişen SHK'lerin %100'ünde gösterilmiştir. Ayrıca yüksek riskli SHK lezyonlarında daha fazla sayıda CD8+ ve CD4+ T lenfositler daha fazla sayıda bulunmuştur (6,7).

1.2.4. Tanı

Tümör boyutu, farklılaşması, pigmentasyonu, lokasyonu ve deri tipine göre SHK; değişken klinik görünümünde prezente olabilir. Çoğunlukla baş, boyun, ön kol gibi güneşe maruz kalan bölgelerde, özellikle de multipl AK lezyonlarının olduğu deri alanlarında gelişir. Minimal invaziv fazda küçük, deri renginde papül ve plak morfolojisinde; sıklıkla skuamlı ve hiperkeratotik yüzeye sahip, Bowen hastalığından ve hiperkeratotik tip AK'den kolaylıkla ayrılamayan lezyonlar görülür. Zamanla değişken bir hızda lezyonlar genişler, bu evrede ülserasyon ve krutlanma eşlik edebilir. Palpasyonla indurasyon hissi alınabilir. SHK, açıktan koyu kahverengiye değişken pigmentasyona sahip olabilir. İyi diferansiye SHK'ler sıklıkla hiperkeratotik ve verrüköz bir görüntüye, bazen de krateriform bir prezentasyona sahip olabilir. Kötü diferansiye tümörler ise kırmızı renkte, non-keratotik bir görüntüye sahip; amelanotik melanom, Merkel hücreli karsinom, atipik fibroksantom gibi diğer pigmente olmayan tümörlerden ayrımı zor olan bir görüntüde ortaya çıkar. Palpasyonda hassas ve ağrılı olabilir, bu durum perinöral invazyonun işareti olabilmektedir. SHK, metastaz riski sebebiyle neoplastik progresyonu önlemek için erken tanı ve tedavinin önemli olduğu

bir deri kanseridir. Tanı ve tedavide cerrahi eksizyonla histopatolojik tanı altın standart yöntem olsa da dermoskopi, reflektans konfokal mikroskopi gibi invaziv olmayan tanısal görüntüleme yöntemleri de başarıyla kullanılmaktadır. Dermoskopi; epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisiteki renklerin ve mikroyapıların 10 kat büyütülerek, in vivo incelenmesine imkan sağlayan non invaziv tanısal bir methodur. Çıplak gözle değerlendirmeye göre daha iyi bir tanısal kesinlik sağlar. AK, Bowen hastalığı ve SHK arasında dermoskopik bulgulara örtüşme olsa da bazı belirteçler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Pigmente olmayan Bowen hastalığında sarı-beyaz skuamlı zeminde, kümelenmiş nokta ve glomerüler damarlar görülür. Pigmente Bowen hastalığında ise yapısız pigmentasyon, kahverengi-gri nokta ve globüllere rastlanır. Nokta ve globüller periferde dağılım gösterebilir, bazen yaprak benzeri veya ışınal yapılarla prezente olabilir. Ancak bu yapılar, pigmente Bowen hastalığına spesifik değildir. Beyaz halkalar erken SHK ve AK lezyonlarında ortak şekilde görülebilir. Foliküler açıklıkların merkezindeki sarı-beyaz keratotik tıkaç ve folikülü çevreleyen beyaz halo sebebiyle yüzük veya hedef benzeri bir görüntü oluşmaktadır. İn situ SHK, mikroinvaziv faza progrese olurken lezyon klinik olarak kalınlaşır, dermoskopik muayenede firkete benzeri veya irregüler çizgisel damarlar görülemeye başlanabilir, ara sıra patlayan yıldız paterni ile karşılaşılabilir. İnvaziv SHK'lerin dermoskopisinde irregüler çizgisel, firkete ve grube glomerüler veya nokta damarlar; beyazımsı bir zeminde merkezi ülserasyon veya keratin kitlesi ile prezente olurlar. Ek olarak kanama odakları, beyaz halkalar, beyaz yapısız alanlar, perivasküler beyaz halo da invaziv SHK dermoskopisinde görülebilen bulgulardır. Homojen opak, sarı-kahverengi keratin ve skuamlar hiperkeratoz ve parakeratozun bir sonucudur. Keratin kitlesinde görülen kırmızı-siyah noktalar kanama odaklarını işaret eder. Beyaz halkalar; dilate infunfibulumu çevreleyen beyaz, parlak görünümlü, infundibular epidermiste akantoz ve hipergranüloz sonucu oluşan dermoskopik bulgudur. Beyaz yapısız alan, geniş akantoz karşılık gelen bulguyu tarifler. Beyaz perivasküler halo, SHK ve seboreik keratoz, verrü gibi diğer keratinize tümörlerde görülebilir. İyi ve orta dereceli diferansiye SHK'lerde keratin ve skuam varlığı, kötü diferansiye SHK'lerde ise tümör yüzeyinin yarısından çoğunu kaplayan, diffüz dağılımlı damarlanma ve kanama diferansiyasyon derecesi için ayırt edici özellikler olabilir. Keratin varlığı ve beyaz halkaların SHK tanısında %79 sensitivite ve %87 spesifite oranı mevcuttur.

Yüzeydeki yapışık skuam, bazen zemindeki morfolojiyi gizleyebilir, bu durumlarda lezyon periferindeki damar paterni tanıya yardımcı olabilir. Keratin kitlesi SHK'ye spesifik değildir; diğer malign tümörler ve benign dermatozlarda da rastlanabilir. Keratoakantom, tipik olarak radial dizilimli fırkete ve glomerüler damarlarla çevrili merkezde keratin kitlesi ile özel bir dermoskopik görüntüye sahiptir (6,7,26).

Diğer non invaziv tanı teknikleri reflektans konfokal mikroskopi, optik koherans tomografi ve yüksek frekanslı ultrasondur. Bu yöntemler kısıtlı sayıda vakada kullanılmakla birlikte rutin tanısal kullanımla yetersiz kanıtlara sahip yöntemlerdir. Konfokal mikroskopi histopatolojik korelasyon için karakteristik özellikler tanımlayabilen bir yöntemdir. Epidermiste düzensiz veya bal peteği paterni, supra bazal epidermiste yuvarlak nükleuslu parlak hücreler ve dermal papillada kıvrımlı damarlar SHK tanısı için konfokal mikroskobide görülen ana bulgulardır. Reflektans konfokal mikroskopi ex vivo olarak, cerrahi sonrası lezyona hızlı tanı koyma amacıyla da uygulanabilir. Rejyonel invazyon, optik koherans tomografi ve yüksek frekanslı ultrason ile tespit edilebilir (6,7,26).

1.2.5. Histopatoloji

Skumöz Hücreli Karsinom tanısında altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Biyopsi veya eksizyona, SHK şüphesi mevcut olan lezyonlarda başvurulması gerekir. Tümörün boyutu ve tedavi amaçlarına göre insizyonel veya punch biyopsi, lezyonun tamamen eksizyonu gibi yöntemler kullanılır. Operasyon öncesi, evreleme için tümör çevresindeki eritemli sınırı da dahil ederek en uzun çap kaydedilmelidir. Ayrıca hastanın klinik ve demografik özellikleri, tümör boyutu da not edilmelidir. Eksizyon sonrası histopatolojik rapor; tümör kalınlığı, invazyon derinliği, perinöral invazyonun olup olmadığı, diferansiyasyon derecesi, desmoplastik tip ve sınır özellikleri gibi evre ve prognozla ilişkili histopatolojik risk faktörlerini içermelidir. Histolojik subtip, lenfovasküler/nöral invazyon ve etkilenen sinirlerin çapı gibi yardımcı histolojik özellikler de eklenmelidir. Evrelemede en yüksek vertikal tümör kalınlığı, bitişik normal epidermisteki granüler tabakadan tümörün en derin noktasına, mm cinsi ile ölçülür. Bazı histopatolojik subtipler bölgesel nüks ve metastaz açısından daha yüksek riske sahiptirler. Desmoplastik, metaplastik (iğsi hücreli), akantolitik (adenoid) veya adenoskuamöz subtiplerin varlığı National Comprehensive

Cancer Network (NCCN)'e göre yüksek riskle ilişkilidir. Diferansiyasyon derecesine göre SHK, düşük metastatik potansiyele sahip iyi diferansiye ve daha agresif seyirli kötü diferansiye tip olarak sınıflandırılabilir (6).

Skumöz Hücreli Karsinomun pek çok alt tipi bulunmaktadır ve bazıları metastatik hastalıkla daha fazla ilişkilidir. İnvazyonun derin olması, 2 cm'den büyük çapta olan tümör boyutu ve perinöral invazyon önemli histopatolojik özelliklerdir ve artmış metastaz riski ile ilişkilidir. Bu nedenle doğru histopatolojik tanı, malignitenin yönetiminde önemli bir rol oynar. Histopatolojik özellikler subtiplere göre incelenecek olursa Bowen hastalığında, atipik keratinositlerin epidermin tüm katlarını tuttuğu gözlenir. Apoptozis AK'den daha belirgindir ve mitoz sayısı da daha fazladır. Adneksal yapılara eğilim AK'ye göre daha sık gözlenir. Parakeratoz, hiperkeratoz, tüm epidermal katmanları tutmuş olan düzensiz matürasyon gösteren atipik keratinositler, nükleer pleomorfizm, atipik mitozlar ve çok nükleuslu tümör hücreleri görülür. Bazal tabakada değişiklikler sık değildir. Keratinositler pagetoid ve yaygın berrak hücre benzeri değişiklikler gösterebilirler. Papiller dermiste lenfosit ve plazma hücreleriyle karakterize inflamatuvar infiltrasyon gözlenebilir. Keratoakantom histopatolojisinde ise, merkezde boynuzsu bir tıkaç çevresinde keratinositlerin simetrik proliferasyonu görülür. İyi diferansiye bir alt tip olup hızlı büyüme ve spontan gerileme eğilimi ile karakterizedir. Keratoakantom, SHK'nin alt tipi olsa da bazı yazarlar keratoakantomu ayrı bir antite olarak değerlendirmişlerdir. İnvaziv SHK, atipik keratinositlerin lokal destrüktif büyümesi ve artmış metastaz riski ile karakterize olan epitelyal bir malignitedir. Histopatolojik olarak hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu atipik, diskeratotik keratinositler ve mitoz gözlenir. İyi diferansiye olanlarda keratin incileri, desmozomlarda belirginleşme ve tek hücre keratinizasyonu gözlenirken, kötü diferansiye olanlarda keratinizasyon eksikliği, infiltratif iğsi hücreler ve atipik mitozlar görülür. Perinöral infiltrasyon ve sklerotik stromal değişiklikler kötü diferansiye formda daha sıktır. Hiperkeratozun derecesi değişkendir ama genelde AK ve Bowen hastalığına göre daha belirgindir. Dermiste değişen derecelerde tümör hücre adaları görüldüğünde, lezyon invaziv kabul edilir. Lezyona sıklıkla inflamatuvar infiltrat eşlik eder. Klasik varyantlara ek olarak sekiz histolojik varyant daha tanımlanmış olup bunlar; desmoplastik, iğsi hücreli, akantolitik, psödovasküler, verrüköz, epitelyoma kunikulatum, adenoskumöz ve nörotropik

SHK'dir. Desmoplastik alt tipinde stromanın en az %30'unu içeren desmoplastik bir stroma bulunur, bu durum metastatik yayılımla karakterizedir. Histopatolojisinde belirgin sklerotik stromal reaksiyonla çevrelenmiş dar hücre dizileri görülür. Tümör hücreleri infiltratif bir şekilde perinöral veya perivasküler yayılım gösterebilirler. İğsi hücreli SHK sıklıkla post travmatik skar bölgelerinde gelişir. Histopatolojik olarak dermisi de içeren iğsi hücrelerle birlikte %30'dan daha az desmoplazi gözlenen, genellikle miksoid ve pleomorfik hücreler bulunan bir stroma görülür. Daha çok baş ve ensede görülen akantolitik SHK, çoğunlukla yaşlı popülasyonda rastlanan bir alt tiptir. Histolojisinde diskeratotik hücrelerle birlikte adenoid patern gözlenir. Psödovasküler tipte öne çıkan, gland benzeri psödovasküler yapı ve kabara çivisi görünümünde parçalanmış kollajen demetlerle birlikte malign hücrelerdir. Verrüköz SHK, genital bölgeye yerleştiğinde Buschke-Löwenstein tümörü olarak bilinir. Belirgin papillomatoz ve düşük atipiyle birlikte ekzofitik skuamöz proliferasyon görülür. Ek olarak koilosit benzeri değişiklikler ve nötrofillerin merkezi toplanması izlenebilir. Epiteyoma kunikulatum sıklıkla ayakta görülür, plantar verrü zemininden gelişebilir. Histopatolojik olarak iyi diferansiye skuamöz epitel, dalgalanan akantoz ve hiperkeratoz görülür. SHK'nin diğer bir histopatolojik alt tipi olan adenoskuamöz SHK, miksoid glandüler ve skuamöz farklılaşma ile karakterizedir ve agresif bir ilerleme gösterir. Son olarak nörotropik SHK, perinöral yayılım gösteren alt tiptir (1,6,7).

1.2.6. Klinik Alt Tipler

Skuamöz Hücreli Karsinom'un klinik özellikleri bulunduğu anatomik bölge ve klinik alt tipe göre çoğu zaman oldukça polimorfiktir. Bu bölümde esas olarak Bowen hastalığı, keratoakantom ve invaziv alt tiplerinden bahsedilecektir (1,7).

Bowen hastalığı: Diğer bir ismiyle in situ SHK olarak bilinen Bowen hastalığı; kırmızı, keskin sınırlı, skuamlı plak morfolojisinde prezente olur. Sıklıkla saçlı deri, ense ve ekstremiteler gibi güneşe maruz kalan deri bölgelerinde rastlanır. De novo olarak ya da AK zemininden gelişebilir. İn situ SHK'ler %5 oranında invaziv SHK'ye dönüşebilir. Arsenik maruziyeti sonucu in situ SHK gelişebilir, bu lezyonların klinik görünümü klasik tipe benzer fakat belirgin hassasiyet varlığı, multifokal olması ve güneşe maruziyet göstermeyen deri bölgelerinde lokalize olabilmesi, arseniğe bağlı

gelişen in situ SHK'leri klasik olanlardan ayırır. Bowenoid papüllozis genital verrüler içerisinde in situ SHK benzeri histopatolojik değişiklikler görüldüğü zaman kullanılan terimdir. HPV 16 ve 18 gibi onkojenik tiplerle enfeksiyona bağlıdır. Bu tablonun gerçek bir in situ SHK olup olmadığı henüz tartışmalıdır çünkü lezyonlar tipik kondiloma akuminata gibi davranır, nadiren invaziv olur. Klinik görünüm olarak genital verrülere benzer, biraz daha pigmente görünür (1,7).

Keratoakantom: Keratoakantom, genellikle SHK'nin alt tipi olarak varsayılır ancak spontan gerileme özelliği sebebiyle benign bir antite olup olmadığı tartışma konusudur. Tipik olarak hızlı büyüyen papül keratotik tıkaç ile birkaç hafta içerisinde keskin sınırlı, yuvarlak, krateriform bir nodüle dönüşür. Ardından aylar içerisinde yavaşça geriler ve geride atrofik bir skar bırakır. Güneş maruziyeti, HPV, immun yetmezlik, DNA onarım anomalilerine bağlı gelişebilir. Skar ve travmaya uğramış deri bölgelerinden ortaya çıkabilir. Soliter, multipl, grube, dev, subungal, intraoral gibi pek çok klinik alt tipte prezente olabilir. En sık ortaya çıkış şekli soliterdir. Muir-Torre sendromu, Witten-Zak sendromu gibi sendromlara eşlik edebilir. Sendromlarla beraber görüldüğünde multipl lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Katran içeren ürünlere maruz kalanlarda keratoakantom görülme sıklığında artış olmaktadır (1,7).

İnvaziv SHK: Sıklıkla güneşe maruz kalmış deride eritematöz, keratotik papül ve nodül şeklinde ortaya çıkar. Değişken derecede hiperkeratoz ve ülserasyon lezyona eşlik edebilir. Lezyonların %55'i baş ve boyunda ortaya çıkar, geri kalan lezyonların çoğu elin dorsal yüzü, ön kollar gibi diğer güneşe maruz kalan deri bölgelerinden gelişir. Ancak lezyon dudaklar, perianal bölge ve genital bölge gibi herhangi bir deri bölgesinden de gelişim gösterebilir. Klinik özellikler SHK'nin diferansiyasyon derecesine bağlı olarak varyasyon gösterir. İyi diferansiye lezyonlar skuamli plak ve nodül morfolojisinde gözlenirken kötü diferansiye lezyonlar yumuşak, ülser ve hemorajik lezyonlarla prezente olabilir (1,7).

1.2.7. Ayırıcı Tanı

Skuamöz Hücreli Karsinom'un ayırıcı tanısı, bulunduğu anatomik bölge ve klinik alt tiplerin çeşitliliği sebebiyle pek çok tanıyı içerecek şekilde listelenebilir. İn situ SHK lezyonlarını yüzeysel BHK, psöriazis ve numuler egzamadan ayırt etmek güç olabilir. Psöriazisli hastalarda diffüz aktinik hasar ayırıcı tanı açısından karmaşa

oluşturabilir. İyi diferansiye lezyonlar inflame olmuş seboreik keratoz, aktinik keratoz ve keratotik BHK ile karışabilirken kötü diferansiye lezyonlar amelanotik melanom, atipik fibroksantom, Merkel hücreli karsinom ve adneksal tümörlerle karışabilir. Nöroendokrin karsinom, prurigo nodularis ve verruka vulgaris de ayırıcı tanı açısından dikkate değer tanılardır (1,6).

1.2.8. Yönetim ve Tedavi

Skuamöz Hücreli Karsinom tanısı konulduktan sonra hasta yönetimi ve tedavi kararı, pek çok faktör göz önüne alınarak verilir. Primer tedavi yöntemi, klinik ve mikroskopik olarak tümörün tam olarak çıkarılmasını hedefleyecek şekilde cerrahi eksizyondur. Cerrahi tedavi yapılırken kozmetik olarak kabul edilebilir ve sonucun fonksiyon kaybı yaratmıyor olmasına özen gösterilmelidir. Hastanın medikal durumu ve evresine göre radyoterapi (RT) veya immunoterapi gibi farklı tedavi yöntemleri ve kombinasyon tedavileri uygulanabilmektedir. İlerlemiş hastalığı olan kişilerde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeleri, immunsupresyon varlığı gibi pek çok faktör değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi planlanmış olan tüm aşamalar, tedavinin faydaları ve riskleri hastayla paylaşılmalı; izlenecek yola hastayla ortak karar verilmelidir (20,27).

1.2.8.1. Prognostik Risk Faktörleri

Yüksek riskli SHK, bölgesel veya uzak metastaz yapmamış ancak metastaz için yüksek riskli özelliklere sahip olan invaziv SHK için kullanılan bir terimdir. Yüksek risk faktörlerini doğru tanımlamak tedavi yönetimini ve takip aralıklarını etkiler. Çalışmalar tümörün çapı, histolojik kalınlığı, invazyon seviyesi, kötü diferansiyasyon, desmoplazi varlığı, perinöral invazyon, immunsupresyon gibi pek çok risk faktörü tanımlamıştır. NCCN'nin hazırladığı tedavi rehberinde 40 mm'den büyük tümör çapı, kalınlığın 6 mm'den büyük olması, subkutan yağ dokunun ilerisine invazyon varlığı, histolojik olarak desmoplastik alt tip olması, tümörün lenfatik ve vasküler yapılarla ilişkide olması, histopatolojide kötü diferansiyasyon göstermesi, dermisten daha derin veya 0.1 mm ve daha fazla perinöral invazyon varlığı lokal veya uzak metastaz açısından artmış risk göstergeleri olarak belirtilmiştir. Güncel Avrupa rehberinde NCCN rehberine ek olarak tümör çapının 20 mm'den büyük olması; dudak, kulak ve şakak yerleşimli tümör, kemik erozyonu varlığı, hastanın immun supresif olması ve

pozitif cerrahi sınırlar da kötü prognostik faktörlerin içerisinde değerlendirilmiştir. Tümör çapının iki cm'den daha kalın olmasının rekürrensi iki kat ve metastazı üç kat arttırdığı bildirilmiştir. İki cm'den daha fazla çapa sahip olan tümörler, daha küçük tümörlere göre 19 kat daha fazla hastalıkla ilişkili ölüm riski ortaya çıkarırlar. Tümörün derinliği de rekürrens ve metastaz riski ile yüksek ilişkili bulunmuştur. Daha yüzeysel tümörlerle kıyaslandığında 2 mm'den daha fazla Breslow kalınlığına sahip tümörlerde 10 kat, subkutan yağ dokunun ilerisine doğru genişleyen tümörlerde de 11 kat daha fazla metastaz riski bulunduğu bildirilmiştir. Subkutan yağ dokunun ilerisine doğru genişleyen tümörlerde %27 nodal metastaz ve % 28 rekürrens riski mevcuttur. Rekürrent tümörler, primer tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptirler. Primer tümörlere göre de iki kat daha fazla rekürrens riski yaratırlar. Bacak ülseri, yanık, radyasyon dermatiti, diskoid lupus ve diğer kronik yara veya skar bölgeleri üzerinden gelişen SHK'ler daha yüksek metastatik potansiyele sahiptirler. İmmün suprese hastalarda gelişen SHK'ler hızlı büyüme gösterebilirler. İmmün supresyon durumuna ek olarak baş ve ense yerleşimli, multipl tümörlerde ve güneşe yoğun maruziyet öyküsü olan yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür (6,28).

1.2.8.2. Evreleme

Skuamöz Hücreli Karsinom'da evrelemenin amacı benzer klinik gidişata sahip olacağı düşünülen hastaları gruplandırarak tedavi yönetimini daha doğru şekilde yapmaktır. Evre arttıkça klinik olarak daha kötü sonuçlarla karşılaşılma riski de artar. SHK için pek çok evreleme sistemi mevcuttur. Union for International Cancer Control (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC), Brigham and Women's Hospital (BWH) gibi kuruluşlar farklı kriterlere evreleme sistemleri oluşturmuşlardır. AJCC-8 evreleme sistemi, vakaları T (tümör yükü), N (lenf nodlarının durumu), M (metastaz) kriterleri üzerinden sınıflar. T kriteri tümör çapına göre sınıflandırılır. Değerlendirilemeyen primer tümör TX, primer tümör bulgusu yoksa T0, karsinoma in situ görülmüşse Tis; tümör çapı < 2 cm ise T1, ≥ 2 cm ve < 4 cm ise T2, ≥ 4 cm ve/veya perinöral invazyon ve/veya derin invazyon ve/veya minör kemik erozyonu varsa T3, makroskopik kortikal/kemik iliği invazyonu yapan tümör T4a, kafa tabanı invazyonu ve/veya kafa tabanı forameni tutulumu ile giden tümör T4b olarak adlandırılır. Perinöral invazyon ile adlandırılmış sinirlerin klinik veya radyolojik olarak kafa tabanı

invazyonu veya aşımı olmaksızın tutulumu veya dermis altında yerleşimli sinirin kılıfının içerisinde tümör hücrelerinin olması veya çapının ≥ 0.1 mm tutulumu tanımlanmaktadır. Derin invazyon ile de subkutan yağ dokuyu aşması veya tümör derinliğinin > 6 mm olması tanımlanmıştır. N kategorisinde sınıflama bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyorsa NX, bölgesel lenf nodu metastazı yoksa N0, tek bir ipsilateral lenf nodunda ≤ 3 cm metastaz varsa ve ektranodal yayılım (ENY) yoksa N1, tek bir ipsilateral lenf nodunda > 3 cm ve ≤ 6 cm metastaz varsa ve ENY yoksa ya da ipsilateral veya kontralateral lenf nodlarında ≤ 3 cm metastaz ve ENY varsa N2a, multipl ipsilateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz varsa ve ENY yoksa N2b, bilateral veya kontralateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz varsa ve ENY yoksa N2c, lenf nodunda > 6 cm metastaz varsa ve ENY yoksa N3a, tek ipsilateral lenf nodunda > 3 cm metastaz ve ENY varsa ya da herhangi bir çapta multipl ipsilateral/kontralateral/bilateral metastaz ve ENY varsa N3b şeklinde yapılır. ENY ile lenf nodunun kapsülü yoluyla stromal reaksiyonun varlığı veya yokluğu fark etmeksizin çevredeki bağ dokusuna yayılım kast edilir. M kriterine göre sınıflama ise uzak metastaz yoksa M0, varsa M1 olarak isimlendirilir. Evre I tümör denildiğinde T1, N0 ve M0; evre II'de T2, N0, M0; evre III'te T3, N0, M0 veya T1/2/3, N1, M0; evre IVA'da T1/2/3, N2/3, M0 veya T4, herhangi bir N, M0; evre IVB'de herhangi bir T, herhangi bir N, M1 kast edilir (6,28,29).

Skuamöz Hücreli Karsinom tanısı konulurken dikkatli ve tüm vücudu kapsayan bir muayene gereklidir. Primer tümör çevresi deriyi ve varsa diğer dermatozları, AK lezyonlarını, kronik inflamatuvar dermatozları değerlendirmek önem taşır. Tümör çevresi derinin metastazlar açısından değerlendirilmesi ve bölgesel lenf nodlarının palpasyonu ihmal edilmemelidir. Eğer klinik ve radyolojik olarak lenf nodu saptanırsa ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilir. Alternatif olarak ultrason eşliğinde lenf nodu biyopsisi de yapılabilir. European Association of Dermato-Oncology (EADO)'ya göre SHK tanısı almış hastalarda palpe edilebilen lenf nodları yoksa görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sadece yüksek risk taşıyan hasta gruplarında önerilir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET) klinik muayeneden daha sensitiftir (6).

İlerlemiş SHK; lokal ileri SHK, bölgesel metastatik veya uzak metastatik SHK olarak sınıflandırılabilir. Lokal ileri SHK, metastatik olmayan ancak birden fazla

rekürrens, büyük tümör çapı, kemik erozyonu ve invazyonu, kas ve sinirler boyunca subkutan dokunun ilerisine derin infiltrasyon varlığı, rezeksiyonun kabul edilemeyecek komplikasyonlara, morbiditeye veya deformiteye sebep olabileceği hem cerrahi hem RT'ye uygun olmayan tümörleri kast eder. Lokal ileri SHK'lerde görüntüleme yöntemlerini optimal şekilde kullanabilmek için radyologlarla beraber multidisipliner bir yaklaşım oluşturmak gereklidir. Boyut olarak büyük SHK'lerde tümörün yerleştiği bölgede altta yatan yapılara olası invazyon durumunda BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tümörün yayılımını anlamaya ve metastazları tespit etmeye yardımcı olabilmektedir. MRG'nin; intrakraniyal yayılım, perinöral tutulum ve yumuşak dokuya tümör invazyonunu tespit edebilmek için endikasyonu vardır. PET ve BT ise uzak metastazları göstermede başarılıdır (6).

1.2.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, primer SHK lezyonları için yaş, hasta veya anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak önerilen başlıca tedavi yöntemidir. Klinik ve mikroskopik olarak tam rezeksiyon sağlar. Cerrahi eksizyon için iki farklı yaklaşım önerilir. Bunlardan ilki standardize edilmiş güvenli cerrahi sınırlarla eksizyon, diğeri ise mikrografik olarak kontrollü cerrahi eksizyondur. Bazen tümör rezeksiyonu sonrası oluşan defekt için flep veya greft ile kapama gibi rekonstrüktif işlemler gerekir. Standart eksizyon; görünen tümöral sınırlardan, lezyona bitişik normal görünümlü deriye doğru çizilen güvenli cerrahi sınırlar içerisinde yapılan standart bir tedavi yöntemidir. Geleneksel eksizyon sonrası, metastaz ve bölgesel rekürrensleri azaltmak amacıyla mutlaka cerrahi sınırlar histopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Rutin olarak histolojik inceleme vertikal kesitlerle, iki boyutlu düzlem şeklinde yapılır. Eksizyon sınırları için optimal bir standardizasyon yoktur. Klinik olarak iyi tanımlanmış, düşük riskli SHK'lerde, lezyon çapı iki cm'den küçükse dört mm sınır ile eksizyon sonrası %95-97 kür oranları bildirilmiştir. NCCN rehberlerinde düşük riskli SHK'lerin 4-6 mm sınır ile eksize edilmesi önerilmiştir. Yüksek riskli SHK lezyonlarında daha geniş cerrahi sınırlar önerilmiştir ancak uygun cerrahi sınırlarla ilgili uzlaşılmış bir öneri mevcut değildir. İngiltere rehberi yüksek riskli SHK için en az altı mm, çok yüksek riskli SHK içinse en az 10 mm cerrahi sınırla eksizyon önermiştir. Yüksek riskli SHK'ler için birinci basamak tedavi olarak mikrografik

kontrollü cerrahinin tercih edilmesinin doğru olduğuyla ilgili öneriler de mevcuttur. Avrupa Uzlaşma Grubu ve Japon Dermatoloji Topluluğu'nun önerilerine göre yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda 6-10 mm cerrahi sınırla eksizyon yapılmalıdır. Eksizyon derinliği subkutan yağ dokusuna kadar olmalıdır. Skalpte ise galea aponevrotika seviyesine kadar eksizyon yapılması uygundur. Kıkırdak ve kemik üzeri eksizyonlarda, eğer tümör tarafından invaze edilmemişse perikondrium ve periost korunmalıdır. Multipl SHK'lerin görüldüğu deri bölgelerine sahip olan hastalarda, en blok eksizyon ardından deri grefti ile rekonstrüksiyon etkili bir tedavi olarak önerilmiştir. Eksizyon sonrası cerrahi sınırların pozitif bulunması durumunda ise re-eksizyon, mikrografik kontrollü cerrahi, RT veya diğer sistemik tedaviler, lezyonun risk durumunda göre gözden geçirilmelidir (27,30).

Mikrografik kontrollü cerrahi, deri kanserini sınırlarını kontrol ederek eksizyonunu sağlayan cerrahi tekniklerin bütünü için kullanılan terimdir. Bu prosedür, tümör sınırlarını her açıdan, tümör hücresi görülmeyinceye kadar defalarca incelemeye dayanır. Mikrografik kontrollü cerrahi bütünsel olarak cerrahi sınırların değerlendirilmesi, rekonstrüksiyon öncesi histolojik olarak tam temizlenmenin görülməsi ve tutulmayan dokunun eksizyonunu en aza indirmesi gibi avantajlar taşır. Mohs Mikrografik Cerrahisi (MMC), mikrografik kontrollü cerrahi yöntemlerde başlıca kullanılan tekniktir. Teknik, tümörden elde edilen materyallerin tüm sınırlarının frozen kesitleriyle, intraoperatif değerlendirmesine dayanır. MMC'nin avantajı, eksizyon sonrası cerrahi sınırlar hemen değerlendirildiğinden aynı gün içerisinde rekonstrüktif tekniklerin yapılabilmesidir. Geleneksel cerrahi eksizyon ve MMC kıyaslandığında; MMC ile tedavi edilen hastalarda %90 daha düşük rekürrens oranları görülmüştür. MMC, yüksek riskli SHK'lerde doku koruyucu ve efektif bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir (27).

Lenf nodlarına metastaz yapmış SHK'lerin yönetiminde çalışmalar kısıtlıdır. Hastalığın uygun şekilde evrelendirilmesinden sonra, hastaya özel ve multidisipliner bir yol izlenmelidir. Klinik olarak veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lenf nodlarının birincil tedavisi terapötik lenf nodu eksizyonudur, bunun için etkilenen bölgelerde standart olarak radikal lenf nodu eksizyonu önerilir. Lenf nodu diseksiyonlarının genişliği ile ilgili bir standardizasyon mevcut değildir. Tümörün davranışı, hastayla ilgili faktörler ve cerrahinin getireceği muhtemel komplikasyon

veya morbiditeler göz önüne alınarak lenf nodu diseksiyonlarının genişliğine karar verilmelidir (27).

1.2.8.4. Cerrahi Tedavi Alternatifleri

Küretaj ve elektrolesikasyon, NCCN rehberlerinde düşük riskli SHK'ler için bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. Yine bu rehberde, yöntemin terminal saçlı deri, sakal, aksilla ve pubik bölge gibi terminal kılları içeren bölgelerde uygun olmadığı; dermise invazyon varsa bu yöntem yerine cerrahi eksizyonun daha uygun olacağı belirtilmiştir. Bu yöntem; deneyimli sağlık profesyonellerince, seçili hasta gruplarında, küçük boyutlu ve düşük riskli lezyonlarda, iki siklus halinde uygulanabilir (27).

Kriyoterapi, lazer, dermabrazyon ve FDT cerrahiye göre rekürrenslerin daha fazla izlendiği diğer destrüktif tedavi metodlarıdır. NCCN rehberlerinde lazer ablasyonu saha kanserizasyon ve aktinik keilit tedavisi için önerilmektedir, invaziv SHK'lerde kullanımına yönelik kanıt mevcut değildir. FDT de saha kanserizasyon tedavisi ve potansiyel SHK lezyonlarından korunmada etkili bir metod olarak önerilirken in situ SHK lezyonları için bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir. Kriyoterapi; daha etkili tedavilerin kontrendike veya pratik olmadığı durumlarda, düşük riskli SHK'lerin tedavisinde alternatif bir yöntem olarak göz önüne alınabilir. Minimal invaziv intralezyoner tedaviler cerrahi eksizyonun kabul edilebilir olmadığı durumlarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak lezyon içine 5-FU gibi sitostatik ajanların enjekte edilmesi prensibine dayanan bir tedavi metodudur. Özellikle kendiliğinden iyileşme gözlenebilen keratoakantom alt tipinde, hızlı bir büyüme ile birlikte klinik ve histolojik özellikler tipikse metotreksat, 5-FU, interferon ve bleomisin gibi ajanlar lezyon içine enjekte edilerek tedavi uygulanabilir. Bu sayede lezyonun daha az skarla iyileşmesi sağlanabilir (7,27).

1.2.8.5. Radyoterapi

Cerrahi tedavi, SHK lezyonları için asıl tedavi yöntemi olarak kullanılsa da bazı faktörler ve hasta seçimi RT'yi primer tedavi seçeneği haline getirebilir. Derin dokuya infiltrasyon gösteren SHK'lerde, cerrahiye engel komorbid durumları olan veya cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda; göz kapağı, kulak, dudak gibi küratif cerrahinin fonksiyonu belirgin olarak bozma ihtimali olan anatomik bölgelerde RT

primer tedavi olarak değerlendirilebilir. Brakiterapi, elektron beam RT gibi modern radyoterapi teknikleri sayesinde seçili vakalarda anatomik bölgeye spesifik tedaviler uygulanabilmektedir. Tümör boyutuna göre önerilen RT dozları değişkenlik göstermektedir. RT genel anlamda güvenli bir prosedür olmakla birlikte akut radyodermatit, deride pigmentasyon bozuklukları ve telenjiektazilerin oluşması gibi erken veya uzun vadede yan etkilere sebep olabilir. RT, özellikle ilerlemiş olgularda immunoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle kombine edilebilmektedir. Ayrıca postoperatif RT kullanımı ile ilgili öneriler de mevcuttur. Cerrahi eksizyon sonrası makroskopik veya mikroskopik olarak pozitif cerrahi sınır görüldüğünde ve tekrar eksizyon yapmak mümkün değilse RT bir seçenek olarak düşünülmelidir. Güncel pratikte mukozal veya baş/boyun yerleşimli SHK'lerde kullanılabilen, yüksek riskli ve özellikle perinöral invazyon yapmış tümörlerde, pozitif cerrahi sınırlı eksizyon sonrası da RT uygulanabilir. Bu uygulama adjuvan RT olarak adlandırılır. Daha çok lenf nodlarına metastaz yapmış lezyonlarda ön planda değerlendirilmiştir. Genel olarak RT uygulamalarında, uzun dönem yan etkiler göz önünde bulundurularak genç hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gorlin sendromu ve ataksi telenjiektazi gibi radyosensitif genetik hastalıklarda kullanımı önerilmemektedir (7,27,30).

1.2.8.6. Sistemik Tedaviler

Skumöz Hücreli Kanser, hücrelerde çok sayıda genetik değişik yüksek mutasyon yükü ile karakterize olan deri kanseridir. Tümör mikroçevresinde immun hücrelerin ve kontrol noktası ekspresyonlarının dengesinde değişim görülür. Bu durum, immunsupresyon yaratan koşulların etkisinde kalan hastalarda SHK geliştirme riskinin daha fazla olmasının patogenezi açıklar niteliktedir. Ayrıca SHK'nin tedavisinde kullanılan immunoterapi ajanları, bu immunpatogeneze yönelik geliştirilmiştir. Bu amaçla immun kontrol noktası inhibitörleri, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bir immun kontrol noktası inhibitörü olan cemiplimab metastatik veya lokal ileri, cerrahi veya RT ile tedaviye uygun olmayan SHK lezyonlarının tedavisinde kullanılabilen; yüksek afiniteli, programlı hücre ölümü-1 (PD-1)'e karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikordur. Her üç haftada bir, 350 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanır. Eylül 2018'de FDA onayı, Temmuz 2019'da ise Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayı

almıştır. Metastatik ve lokal ileri hastalıkta etkinliğine dair kanıtlar mevcuttur. En sık yan etkiler hipertansiyon, diyare, bulantı, kabızlık, kızarıklık ve yorgunluk olarak gözlemlenmiştir. Diğer PD-1 inhibitörleri olan nivolumab ve pembrolizumab, SHK tedavisinde kullanılabilir (7,27,30-32).

PD-1 inhibitörlerine uygun olmayan veya PD-1 inhibitörlerine dirençli hastalarda EGFR inhibitörleri tedavide kullanılabilir. EGFR SHK lezyonlarında yüksek derecede eksprese edilse de, tedavide terapötik ajanların hedefi olarak kullanıldığında meydana gelen etki mekanizması netlik kazanmamıştır. Setuksimab ve panitumumab, SHK tedavisinde denenmiş, EGFR'ye karşı monoklonal antikorlardır. Genellikle iyi tolere edilen ajanlar olsalar da doz bağımlı ve hayat kalitesini etkileyebilen kutanöz yan etkileri mevcuttur. Papülopüstüler akneiform döküntü, kserosis, kaşıntı, el ve tırnak toksisitesi gibi kutanöz yan etkiler gözlemlenebilir. Diğer EGFR inhibitörü olan erlotinib, gefitinib ve lapatinib ile ilgili veriler kısıtlıdır (7,27,32,33).

Skumöz Hücreli Kanser tedavisinde sisplatin, doksorubisin, 5-FU, metotreksat, bleomisin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılabilir. İlerlemiş vakalarda immun kontrol noktası inhibitörlerine göre daha düşük yanıt oranları ve daha belirgin toksisiteye sebep olan kemoterapötik ajanlar; organ transplantasyonu geçirmiş veya başka bir sebepten immunitesi baskılanmış hastalar gibi kontrol noktası inhibitörü kullanmaya uygun olmayan hastalarda bir tedavi seçeneği haline gelir. Monoterapi veya kombine kullanımları da mevcuttur (7,27).

Skumöz Hücreli Kanser'de sistemik ajanlar, adjuvan veya neoadjuvan tedavilerin bir parçası olabilmektedir. Adjuvan tedavi, yüksek riskli SHK lezyonlarında, cerrahi sonrası rekürrens riskini azaltmak için kullanılır. Bu amaç için RT de bir seçenek olmaktadır. SHK'nın adjuvan tedavisi için onaylı bir ajan bulunmamaktadır. 5-FU, paklitaksel, platinum tuzları gibi yaygın kullanılan kemoterapötikler, SHK'nın adjuvan tedavi seçenekleri olabilmektedir. Setuksimab ve RT kombinasyonu, SHK'nın adjuvan tedavisinde olumlu sonuçları bulunan bir kombinasyondur. Neoadjuvan tedavi, cerrahi öncesi tümör boyutunu küçülterek daha küçük cerrahi defekt kalması ve daha kolay rekonstrüksiyon sağlanması gibi amaçlar taşır. Neoadjuvan tedavi ile ilgili henüz uzlaşılmış bir öneri mevcut değildir, kontrol noktası inhibitörleri ve EGFR inhibitörleri ile ilgili klinik çalışmalar devam

etmektedir. NCCN rehberlerinde cemiplimabın neoadjuvan kullanımının lenf nodu metastazı olan ve cerrahinin fazla komorbidite oluşturacağı hastalar için önerilmiştir. Rezeke edilmeye uygun olmayan SHK lezyonlarında bir diğer alternatif tedavi seçeneği elektrokemoterapidir. Elektrokemoterapi, bir kemoterapi ajanının intravenöz uygulamasını takiben tümör hücre membranlarının geçirgenliğini arttırmak için lokal elektriksel titreşimler uygulanması prensibine dayanır. Bu sayede kemoterapötik ajanın sitotoksitesi arttırılmış olur. Tümör progresyonunu yavaşlatmak ve hastalık kontrolü amacıyla uygulanmaktadır. Hiperpigmentasyon ve deri ülserasyonu gibi lokal yan etkiler meydana gelebilir (7,27,30).

1.2.8.7. İmmun Suprese Hastalarda Tedavi

İmmun supresif hastalarda SHK tedavisi ve yönetimi ile ilgili literatürdeki veriler kısıtlıdır. HIV enfeksiyonu olan, organ transplantı geçirmiş, hematolojik malignitesi olan hastalar gibi hastalığın kendisi veya tedavisi immün supresyon oluşturan durumlara maruz kalmış kişiler bu kategoride değerlendirilmelidir. İmmün supresif hastalarda 65-100 kat artmış SHK gelişimi riski bulunmaktadır. İmmunitesi tam olan hastalarda BHK, SHK'dan 4 kat daha sık görülmesine karşın immün supresif hastalarda bu oran tam tersine dönmüştür. Multidisipliner bir yaklaşım içinde olunması daha doğru kararlar verilmesine olanak tanıyacaktır. İmmün supresif hastalarda artmış risk, atipik prezentasyon ve daha kötü klinik gidişat gibi durumlarla daha sık karşılaşılır, ayrıca bu hastalarda SHK tanısı konduğunda yüksek riskli SHK kategorisinde değerlendirip yönetimi de buna uygun şekilde yapılmalıdır. Bu grupta değerlendirilen hastalarda kötü diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım gibi daha agresif klinik seyir gözlenmektedir. Tedavisinde daha agresif cerrahi planlanmalıdır fakat optimal cerrahi sınırlar veya mikrografik cerrahinin rolü ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. İmmün suprese SHK hastaları, daha genç ve multipl lezyonla prezente olabildiğinden ilk seçenek olarak düşünülme de RT'nin tedavide önemli bir yeri bulunmaktadır. İlerlemiş vakalarda kontrol noktası inhibitörleri, EGFR inhibitörleri ve kemoterapi gibi ek stratejiler göz önüne alınabilir. Ancak immün supresif hastalarda sistemik tedavi yaklaşımları uygulanırken, transplant yapılmış organ fonksiyonlarına, ilaç dozlarına ve etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Transplantasyon öncesi SHK öyküsü olan

hastalarda eğer nodal metastaz varsa SHK tedavisinden sonra transplantasyon için beş yıl beklenmesini, uzak metastaz varsa transplantasyonun kontrendike olacağını söyleyen rehberler de bulunmaktadır (7,34-36).

1.2.8.8. Destekleyici Bakım Önerileri

Skuamöz Hücreli Kanser tedavisinde tedavi seçeneklerinin her geçen gün artmasına rağmen bir grup hasta tedavi olamamakta ve büyüyen, ülser olmuş bir tümör ile yaşamak zorundadır. Hastanın tedavi ihtimali veya isteği yoksa hastanın hayat kalitesini yükseltmek için, hastanın istekleri ve gerekliliklerine odaklanılmalıdır. Semptomları rahatlatmak ve en azından tümör büyümesini durdurmak için palyatif tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu destekleyici tedaviler yara bakımı, ağrı kontrolü, besinsel ve psikolojik desteği içerir. Palyatif bakım birimleriyle ortak çalışılması önerilir. RT sıklıkla ağrıyı hafifletmek, kanamayı durdurmak, göz çevresi gibi fonksiyonel anatomik bölgelerde tümör büyümesini sınırlamak amacıyla kullanılır. Parasetamol veya steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ağrı kontrolünde ilk basamak olarak kullanılmalıdır. Eğer bu ağrı kesicilere cevap yoksa morfin gibi opioid analjeziklere geçilebilir. Lezyon günlük olarak su,%0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %2-10'luk konsantrasyonda povidon iyodin solüsyonu ile temizlenmelidir. Eksuda sebebiyle masere olabilen perilezyonel deriye çinko oksit veya silikon jel uygulaması maserasyonu hafifletebilmektedir. Yara örtüleri hafif kanamalar için önerilmektedir (27).

1.2.8.9. Korunma

Erken tanı ve doğru tedavi seçiminin, SHK prognozunu iyileştirmek ve insidansı azaltmakta önemli rolleri bulunmaktadır. En önemli korunma yöntemi UV maruziyetini azaltmaktır. Kümülatif güneş maruziyeti, SHK patogenezinde aralıklı ve yoğun güneş maruziyetine göre daha çok yer kaplamaktadır. Özellikle çocukluk ve adolesan çağıdaki güneş maruziyeti SHK riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Mesleki maruziyetlerin SHK gelişim riskini mesleksel olmayan maruziyetlere göre daha çok arttırdığı bildirilmiştir. Güneş maruziyetinin biyolojik etkileri yaş, cinsiyet ve Fitzpatrick deri tipi intrinsik faktörlerle modifiye edilir. Bazı deneysel ve prospektif çalışmalarda düzenli güneş koruyucu kullanımının SHK gelişim riskini azalttığı belirtilmiştir. SHK öyküsü olan, çok sayıda AK lezyonu olan veya saha

kanserizasyonu gözlenen hastalarda profilaktik tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Asitretin ve izotretinoin gibi sistemik retinoidlerle korunma, yüksek riskli hastalarda SHK gelişimini belirgin bir biçimde azaltmıştır. Ancak retinoidlerin bu faydası sadece kullanıldıkları süre zarfında geçerlidir. Topikal retinoidlerin keratinosit kanserlerinin insidansını azaltıcı bir etkisi gösterilmemiştir. Nikotinamid veya steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların da koruyucu etkilerinden bahsedilmektedir (7,37-40).

1.2.8.10. Takip

Skumöz Hücreli Karsinom tedavisi almış olan hastalarda takibin amacı uzak veya lokal rekürrensleri erken saptamak, sekonder kanserlerin erken tanısını koymak, tedavi yanıtını klinik ve radyolojik olarak değerlendirmek, medikal tedavinin yan etkilerini saptamak, hastayı ve yakınlarını eğitmektir. SHK tipik olarak geriatrik yaş grubunu etkiler. Bu yaş grubu bireylerde çoklu komorbidite ve genelde keratinosit karsinogenezinin farklı evrelerinde birden fazla lezyon görülmesi takibi zorunlu kılar. Bir kez SHK tanısı konulduğunda diğer primer melanom veya melanom dışı deri kanserleri için en az yılda bir muayene gereklidir. Yaşam beklentisini ve kalitesini arttırmak için ciddi saha kanserizasyonu ve multipl SHK lezyonu olan hastalarda alternatif ve çağdaş tedavi yöntemleri uygulanmalıdır (27,40).

1.2.8.11. Gelecek Tedaviler

Cemiplimabın adjuvan, neoadjuvan ve intralezyonel uygulamaları için klinik çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca immunoterapi ajanlarının kombinasyonları ile ilgili çalışmalar da yürütülmektedir. Genetik olarak modifiye edilmiş herpes simplex tip 1 virüs gibi virüslerle onkolitik aşılama uygulaması, ilerlemiş vakalarda immunoterapinin yeni bir alanıdır. Resesif distrofik epidermolizis büllozalı hastalarda gelişen lokal ileri veya metastatik SHK'lerde rigosertib kullanımı ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir (27,41).

1.3. İsthmin-1, Podokaliksin ve Suprabasin

1.3.1. İsthmin-1

İsthmin-1 proteini, ilk kez 2002 yılında *Xenopus laevis* olarak adlandırılan pençeli kurbağa türünün embriyolarından salgılanan proteinler incelenirken tanımlanmış yeni bir proteindir. Çalışmalar pek çok türde embriyonik gelişim sırasında, büyüme ve gelişmeyi düzenlemek amacıyla dinamik olarak salgılandığını göstermektedir. Yetişkinlik döneminde ise çeşitli organlarda ve organ spesifik dokularda salgılanmaya devam eder. Farklı hayvan türlerinde ve farklı dokularda salgılansa da her dokuda ve her hayvanda farklı görevleri bulunmaktadır. Pek çok kuş, balık, amfibi ve memelide İSM-1 bulunmaktadır. İSM-1 geni insanda 20. kromozom üzerinde bulunur ve 499 aminoasitten oluşan 70 kDa molekül ağırlığında proteini kodlar. Biyoinformatik analizler İSM-1 için N-terminal sinyal peptidi, merkezde trombospondin tip 1 tekrarı (TSR-1) ve C-terminaldeki adezyon ilişkili yapısal domainler gibi çoklu protein sekanslarının varlığını göstermiştir. 60 aminoasit uzunluğunda olan TSR-1 yapısal domaininin hücre adezyonu, yara iyileşmesi ve anjiogeneze önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu domain TGF- β sinyalini etkileyebilir ve yine TGF- β ilişkili olarak embriyolojik gelişim, immunité ve kanser gelişiminde rol alabilir. Anjiogeneze, metastaz ve glikozilasyonda görevli farklı domainlerin olduğu da bilinmektedir. İSM-1 ve fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF-8) genlerinin çok yakın bölgelerde eksprese edildiği, embriyolojik dönemde nörolojik gelişimde birlikte önemli rol oynadıkları da gösterilmiştir. Ayrıca yarı damak ve dudak patogeneğinde İSM-1, FGF-8 ile birlikte suçlanmıştır. İnsan genetiğine ilişkin veri tabanlarında deri, mukoza ve lenfoid doku hücrelerinde bariyer fonksiyonunda görevli olmak üzere İSM-1'in eksprese edildiği, insan sinir sisteminde ise İSM-1 ekspresyonunun düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. İnsan lenfosit çalışmaları CD4+T lenfositlerinde İSM-1 ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Bu durum doğal ve kazanılmış immunitéde de rolü olabileceğini göstermiştir. İSM-1'in pek çok biyolojik fonksiyonu tanımlanmıştır. Bu fonksiyonlardan ilki embriyolojik dönemde büyüme ve gelişimdeki rolüdür. Kraniyofasiyal morfoloji, hematopoetik hücre formasyonu ve embriyolojik organların gelişiminde dinamik olarak eksprese edilir. β -catenin molekülü İSM-1 proteinini direkt veya indirekt bir şekilde kontrol

edebilmektedir. Wnt'nin de İSM-1 aracılığıyla hematopoetik kök hücre üretimini etkileyebileceği ve İSM-1 yokluğunda daha az matür eritrosit üretimi olabileceği de bildirilmiştir (9,42,43).

Yapılan çalışmalarda İSM-1'in bir adipokin olarak glukoz, lipid ve protein metabolizması ile ilişkili olduğu; glukoz alımını düzenleyici, lipogenezi inhibe edici ve protein sentezini stimüle edici etkileri gösterilmiştir. İSM-1 fare ve insan adipositlerinde, obezite ile pozitif korelasyon gösterir ancak tip 2 diyabeti olan hastalarda seviyesi diyabetik olmayanlara göre daha düşük bulunur. Kahverengi ve beyaz adipositlerde yapılan biyoinformatik analizlerde İSM-1'in özellikle kahverengi adipositlerde olmak üzere matür adipoz doku fonksiyonu ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Farklı hücrelerde İSM-1'in glukoz alımını insülin bağımlı olmayan bir yoldan düzenlediği, bu kapasitenin hücreler arası fark gösterdiği de bildirilmiştir. İSM-1, glukoz üzerinde insülin hormonu ile benzer düzenleyici etkilere sahiptir ancak insülin reseptörüne etki etmez. Bunun yerine fosfotidil inozitol yolağı aktivasyonu ile adipositlere glukoz alımını düzenler. Adipositlere glukoz alınabilmesi için İSM-1'in fosfotidil inozitole ihtiyacı bulunmaktadır. İSM-1 lipogenezi çoklu yollar üzerinden regüle edebilir. Fare modellerinde rekombinant İSM-1 enjeksiyonunun hepatosteatoza pozitif etkileri gösterilmiştir. Lipogenez üzerinde insülin benzeri etkileri olsa da insülin ile tetiklenen de novo lipid sentezi üzerinde doz bağımlı inhibe edici etkileri de gösterilmiştir. Adolesan çağıdaki erkeklerde yapılmış bir çalışmada obez bireylerde normal kilolulara göre daha yüksek İSM-1 seviyeleri gösterilmiştir. Hepatositlerde ve iskelet kasında İSM-1'in insülin ile birlikte protein sentezini arttırıcı bir rolü bulunmaktadır. Hücrel anabolik durumu lipogenezden protein sentezine çevirebilmektedir. İSM-1 yokluğunda kas fibrilleri küçülür, protein yıkımı artar, kas gücü düşer ve kas atrofisi ile ilişkili gen seviyeleri yükselir. Bu durum İSM-1'in protein sentezi üzerinden kasın kontraktıl fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermiştir. Bir balık türü üzerinde yapılmış bir çalışmada İSM-1'in yaşla birlikte karaciğer, serum ve kastaki seviyesinin düştüğü, rekombinant İSM-1 verilen farelerde karaciğer lipofuskin, reaktif oksijen ürünleri, protein ve yağ peroksidasyonu gibi yaşlanma belirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir (9,44-47).

Son yıllarda İSM-1'in anti-anjiyogenez, immun cevap regülasyonu ve apoptoz indüklenmesinde önemli bir rolünün olduğu ve bu sayede anti-kanser potansiyelinin

olabileceği bildirilmiştir. Apoptoz, doku ve organ gelişimi, malign hücrelerin eliminasyonu, immün ve internal homeostazı sağlamak için önemli olan programlı hücre ölümüdür. Mutasyonlar sebebiyle apoptoz sürecinde anormal değişiklikler olursa kanser gelişimi gözlenebilir. İSM-1, kaspaz-3 ile 8 üzerinden ve sitoplazmadaki ATP seviyelerini düşürerek apoptozu tetikleyebilir. Ayrıca glukoz regülatör protein 78 (GRP78)'e bağlanarak p53 genini aktive ederek de apoptoza sebep olabilir. GRP78 endoplazmik retikulumda bir şaperon proteindir. Stres durumunda GRP78 lenfosit, endotelial hücre ve çeşitli kanser hücrelerinin yüzeyinde yüksek derecede eksprese edilir. Kan dolaşımındaki serbest İSM-1, $\alpha\beta 5$ bağımlı bir şekilde kaspaz-8'i aktive eder ve in vitro ortamda apoptoz tetiklenir. Tüm bu mekanizmalar, İSM-1'in pek çok yolak üzerinden apoptozu tetikleyebileceğini gösterir. Chen Ming ve ark. İSM-1'in fare melanom hücreleri yüzeyinde GRP78 ekspresyonunu regüle etmesi ile apoptozu indükleyerek anti-tümör bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Farelerde yapılan bir çalışmada, İSM-1 proteini domaininde bulunan BC71 siklik peptidi enjekte edilmiş ve meme karsinomunun büyümesi kaspaz-8 üzerinden aktive edilen pro-apoptotik yollar sayesinde inhibe edilmiştir. Ancak diğer bazı çalışmalarda kolon adenokarsinomu, hepatosellüler karsinom ve gastrik kanserde İSM-1'in artmış ekspresyonunun apoptozu inhibe edici ve kanser hücre proliferasyonunu artırıcı etkileri gösterilmiştir. İSM-1'in kanser hücreleri üzerindeki çelişkili rolünün, kanser hücresi tipine veya hedeflenmiş yolların seviyelerine göre değişebileceği ve bu konu hakkında daha fazla çalışma gerektiği de vurgulanmıştır. İSM-1 temelde endotelial hücrelerin apoptozu ile anti-anjiogenik etkileri olan bir proteindir. Proteinin C-terminalinde bulunan AMOP ve MUC4 domainleri, hücre adezyonu ve anjiogenez ile ilişkili bulunmuştur. Xiang ve ark. yaptığı çalışmada İSM-1'in endotel hücrelerinde kapiller anjiogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada İSM-1 ekspresyonunun melanom hücrelerinde tümör anjiogenezi baskıladığı gösterilmiştir. İSM-1'in anjiogenez üzerine inhibitör etkisi gelecekte kanser tedavilerinde kullanılabilecek potansiyel bir tedavi ajanı olabilmesine imkan tanımaktadır (9, 48-50).

İsthmin-1'in fare ve insan lenfositlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca Th17 hücrelerinde İSM-1'in yüksek ekspresyonu, doğal katil (NK) hücrelerinde biyolojik fonksiyonlara sahip olması İSM-1'in immünolojik rolünü

ortaya koymaktadır. Ayrıca kolorektal karsinomda yapılan gen analizinde İSM-1; TGF- β , IL-6, Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK/STAT), interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , NF κ B ve IL-2/STAT5 gibi klasik immün sinyalizasyon yollarıyla yüksek bir ilişki içindedir. Ek olarak İSM-1'in immün sistem üzerinde çift taraflı bir etkisi olduğu ile ilgili yorumlar da mevcuttur (9,51)

1.3.2. Podokaliksin

Podokaliksin, diğer bir adıyla podokaliksin benzeri protein 1, CD34 ve endoglikan ilişkili apikal membran proteini olan bir siyalomüsindir. 558 aminoasit uzunluğunda ve 140-200 kDa ağırlığında, O-glikozile ve siyalinize tip 1 transmembran proteinidir. Böbrek podositlerinden, hematopoetik hücre progenitörlerinden, vasküler endotelden ve nöronal dokulardan salgılanır. Böbrek gelişiminde podosit formasyonu oluşumu için PODXL temel bir rol oynadığından, PODXL yokluğu perinatal mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Podokaliksin, C-terminal kısımdaki PDZ bağlayan bölgeyi içeren intrasellüler domain (diğer adıyla DTHL motif) ve O-glikozile, siyalinize olan ekstrasellüler domainleri içerir. Proteinin içerdiği glikozilasyon ve sülfasyon modifikasyonları bu proteine ileri derecede negatif yük verir, bu sayede böbrekte komşu podositler arasındaki filtrasyonun devamlılığı sağlanır. PODXL'nin DTHL motifi, adaptör preteinler olan Na/H değişim düzenleyici faktör 1 (NHERF1) ve NHERF2 ile PODXL'nin etkileşime girmesini kolaylaştırarak protein trafiği, iyon transportu ve sinyalizasyonda görev almasını sağlar. Ayrıca PODXL, aktin bağlayıcı protein olan ezrin ile de etkileşime girer, böylece aktin sitoskeletonunda rol oynamaktadır. Meme, prostat, karaciğer, pankreas, böbrek kanseri ve lösemik hücrelerden yüksek miktarda PODXL salınımı olabilmektedir. Normal meme, böbrek, karaciğer, pankreas ve endometrium dokusunda saptanabilir ancak yüksek miktarlarda üretimi kötü prognozlu, agresif ve metastatik meme ve over kanseri gibi epitelyal kanserlerle ilişkili bulunmuştur. PODXL, çeşitli intrasellüler proteinlerle ve ekstrasellüler ligandlarla etkileşime girerek hücre adezyonu ve morfolojisinde görev alır. Epitelyal hücrelerde, adaptör proteinlerle etkileşerek protein trafiği ve sinyal iletimini düzenler, bu sayede embriyonik gelişim, inflamatuvar cevap oluşumunda ve kanser metastazında rol oynar. Hücre adezyonu regülasyonu görevi sebebiyle kanser hücre büyümesi, invazyonu, migrasyonu ve metastazını destekleyici nitelikler taşır.

Bu durum agresif kanser fenotiplerini ve subgruplarını tanımada, prognoz belirlemede PODXL'nin potansiyel bir biyobelirteç olabilmesine imkan tanır. PODXL mRNA ekspresyonu Wilms' tümörü 1 (WT1) tümör supresör geni ve transkripsiyon faktörü spesifite protein 1 (Sp1) tarafından aktive edilirken; p53 geni ve integrin ilişkili adaptör protein PINCH1 (LIMS1) tarafından baskılanır (10,52-54).

Podokaliksin; testiküler kanser, germ hücre tümörleri, astrositoma, hematolojik kanserler gibi çok sayıda solid organ malignitesinde ve meme, böbrek, kolon, rektum, prostat, pankreas, mesane, over, akciğer, tiroid, özofagus, oral SHK, uterus ve mide kanseri gibi pek çok epitelyal kanserde tespit edilmiştir. Daha çok agresif ve metastatik tümörlerle ilişkisi keşfedildiğinden kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği ile ilgili görüşler de mevcuttur. PODXL, epitelyal hücre motilitesini ezrinin de içinde bulunduğu aktin polimerizasyon kompleksi ve NHERF1/2 adaptör proteinleri üzerinden regüle eder. Ezrin ve NHERF1/2 ile etkileşimi sonucu intrasellüler sinyaller aktive olur ve kanser metastazı bu mekanizma üzerinden gerçekleşir. Tümörün başarılı bir şekilde metastaz yapabilmesi için immün sistem hücrelerinden kaçınması gerekir. Plateletlerden salınan faktörler tümör büyümesi, metastazı, angiogenezi ve immün sistemden kaçınmasında rol oynar. Plateletlerden salınan PODXL, tümör hücresi ve selektin etkileşimi oluşturarak tümöre immuniteden kaçınma fırsatını verir. Meme kanseri hücrelerinde yüksek miktarda PODXL ekspresyonu sebebiyle T lenfosit proliferasyonunun baskılandığı görülmüştür. Ayrıca PODXL ekspresyonu NK hücresini aktive eden reseptörleri inhibe eder ve NK bağımlı lizisi engeller. CD16, antikor bağımlı sitotoksitede rol oynayan bir reseptördür. Çok sayıda çalışma PODXL ekspresyonunun kanser tedavisinde kullanılan geleneksel kemoterapötik ajanlara etkisini incelemiştir. Kolon kanser hücrelerinde yüksek miktarda PODXL üretenlerin daha düşük miktarlarda üretenlere göre 5-FU ve irinotekana daha dirençli olduğu görülmüştür. PODXL supresyonunun, kemoterapi ile tedavi edilen kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı gösterilmiştir. Dilde gelişen oral SHK'de yapılan bir çalışmada PODXL'nin yüksek miktarda ekspresyonunun sisplatinin indüklediği apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Bu etki PODXL'nin baskılanmasıyla tersine döndürülmüştür. PODXL kaybı tümör hücrelerini kemoterapötik ajanlara bağlı apoptoza daha hassas hale getirir ve kanser hücre canlılığını azaltır. Matür B hücreli

lenfoma hücrelerinden yüksek miktarda PODXL salgılanmasının deksametazon ve obinituzumaba yüksek dereceli bir direnç oluşturduğu gösterilmiştir (52,55-59).

1.3.3. Suprabasin

Suprabasin, farelerde ve insanlarda kornifiye epitelden salgılanan, keratinosit diferansiyasyon sürecinde önemli rol oynayan, ayrıca bazı malign tümörlerde hücre proliferasyonu, invazyon ve metastazda rolü olan bir gendir. 19. kromozomda q13 bölgesine lokalize olup beş ekzon ve 4 introndan oluşur. Kodlanmış proteini N-terminalinde SBSN'nin hücre dışı lokalizasyonuna yardımcı olacak şekilde sinyal peptidi içerir. SBSN ekspresyonu baskın olarak derinin koruyucu bariyer fonksiyonu ile ilişkili olarak korneositlerde gözlenir. İnsanlarda özofagus, uterus, tonsillalar, vajina ve timustan da salgılanabilir. İnsan derisinde SBSN eksikliği, stratum granülozum hücrelerinde matürite kaybı ve keratinosit apoptozunda artışa yol açar. Bu durum sonucu derinin bariyer fonksiyonunu zedeler. SBSN ayrıca sindirim sistemi epiteliinden de salgılanır. Farelerde yapılmış olan çalışmada SBSN eksikliği sonucu epitelde anormal değişiklikler gözlenmiş ve nikel emiliminde artma görülmüştür. Bu çalışmada SBSN eksikliği sonucu farelerde deri bariyer fonksiyonu etkilenmese de artmış nikel emilimine bağlı artmış kontakt hipersensitivite gözlenmiştir. Tümör varlığını ve gelişimini uyarıcı bir onkogen olarak davranabildiği gibi insanlarda nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus, atopik dermatit gibi farklı patolojilerde belirgin bir rolü vardır. Protein kinaz B (AKT), Wnt ve C(MAPK) gibi çoklu moleküler sinyal yolları SBSN tarafından regüle edilebilmektedir. SBSN'nin fizyolojik fonksiyonu hakkında henüz bir netlik yoktur, en çok kanıt kanser araştırmaları sonucu elde edilmiştir. Çok sayıda çalışma karsinogenezle sıklıkla ilişkili özellikler olan stres durumlarına adaptasyon, kurtarıcı sinyal yollarının aktivasyonu ve anjiogenezde SBSN'nin rolünü desteklemiştir. Çalışmalarda akciğer kanseri, adenoid kistik karsinoma, özofagusun SHK'si ile SBSN arasında ilişkiler gösterilmiştir. Glioblastoma multiforme vakasında yüksek SBSN transkripsiyon seviyeleri ile düşük yaşam süresi arasında korelasyon gösterilmiştir. Güçlü immun supresif ortamın gözlemlendiği, tedavi direncinin görüldüğü ve anjiogenik belirteçlerin yükseldiği glioblastoma multiforme alt tiplerinde SBSN transkripsiyon seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Farklı bulgularla da SBSN'nin tedavi direncindeki rolü

gösterilmiştir. SBSN baş ve boyun kanserlerinde lenf nodu metastazı ile negatif korelasyonu tanımlanmış 16 genden biridir. Miyelodisplastik sendromda kemik iliği ve periferik kan hücrelerinde aşırı yüksek SBSN seviyeleri gözlenmiştir. Hatta kemik iliğinde yüksek SBSN seviyeleri olan miyelodisplastik sendrom hastaları daha kötü prognozlu ve daha yüksek riskli olarak değerlendirilmişlerdir. Yükselmiş SBSN seviyeleri over kanseri hastalarında gösterilmiştir ancak prognozla ilişkisi tespit edilememiştir (60-65).

Tiroid kanseri üzerine yapılan bir çalışmada normal hücrelere göre malign hücrelerde SBSN seviyelerinin belirgin yüksek olduğu ve servikal lenf nodu metastazları ile SBSN ekspresyon seviyelerinin korele olduğu gösterilmiştir. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada deri SHK hücrelerinde ve normal deri hücrelerinde SBSN ekspresyonunun arttığı, SHK evresinin ilerledikçe SBSN ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca BHK hücrelerinde SBSN ekspresyonu izlenmemiştir. Bu sayede SHK ve BHK ayırıcı tanısında SBSN’nin potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca SHK evrelemede kullanışlı olabileceği bildirilmiştir. Oral SHK’de yapılmış bir çalışmada hipoksik koşullar altında SBSN’nin kanser hücrelerinin yaşamını sürdürmesinde; anjiogenez, proliferasyon ve invazyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (8,66,67).

Kanser dışında insanlarda görülen pek çok hastalıkta SBSN’nin varlığı gösterilmiştir. Fuchs endotelyal korneal distrofi hastalarında SBSN peptitleri spesifik olarak aköz humörde gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu hastalardaki foliküler sıvının SBSN peptitlerinden zengin olduğu saptanmıştır. Parkinson hastalığına sahip bir sıçan modelinde yapılmış sitrulinize peptitlerin plazma proteom analizinde Parkinson hastalığına özgü olanların arasında SBSN peptidi de gösterilmiştir. Sitrulinizasyon fizyolojik olarak peptidilazinin deiminaz (PAD) ile kontrol edilir. PAD gen ekspresyonu timüs dışında pek çok organda gösterilmiştir. Bu nedenle sitrulinlenmiş peptitler merkezi immün toleransa tabi tutulmazlar. Ancak bu durum otoimmün olayların kapısını aralayabilir. Peptitlerin patolojik sitrulinizasyonu kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Sitrulinize proteinler Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da tanımlanmıştır. Patolojik sitrulinize peptitlerin bir diğer kaynağı ise *Porphyromonas gingivalis*’in eksprese ettiği PAD’dır. *Porphyromonas gingivalis* genellikle kronik peridontit ve oral

SHK ile ilişkilidir ve bu bakterinin enfeksiyonu SBSN seviyelerini yükseltebilmektedir. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus hastalarında SBSN peptitlerini tanıyan immün kompleksler tanımlanmıştır. Bu hastaların hippokampal astrositlerinde de sağlıklı kişilere göre artmış SBSN ekspresyonu gözlenmiştir. Transkriptom analizlerinde vajinal kuruluğu olan post menopozal kadınlarda vajinal epitelyal hücrelerinde SBSN ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Atopik dermatit hastalarında SBSN izoformları lezyonel deride lezyon barındırmayan deriye göre azalmıştır. Ayrıca hem atopik dermatit hem de psoriasis vulgaris hastalarında SBSN'nin kan plazma düzeyleri de azalmıştır. İntrinsik atopik dermatit hastalarında ekstrinsik tipe göre SBSN seviyeleri daha düşük saptanmıştır (60,61).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 13.07.2023 tarih ve 2023/ 09- 29 nolu yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 20 AK, 20 adet SHK tanısı konmuş deri dokusu örneği ve kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki herhangi bir patolojiye rastlanmayan (Patolog kararı: Doç. Dr. Özlem ÜÇER) sağlıklı deri dokusu örneği olmak üzere toplam 60 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmaya alınmadı.

2.1. İmmünohistokimyasal Analiz

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

2.2. İstatistiksel Analiz

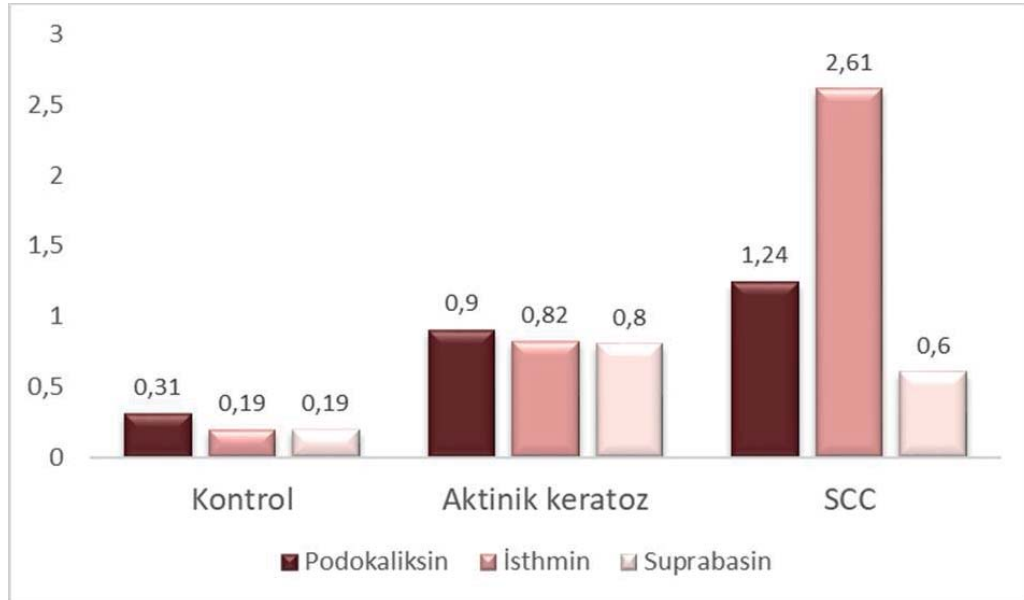
Elde edilen veriler statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldıktan sonra iki grulu değişkenlerde bağımsız örneklem t testi iki gruptan fazla değişkenlerde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

3. BULGULAR

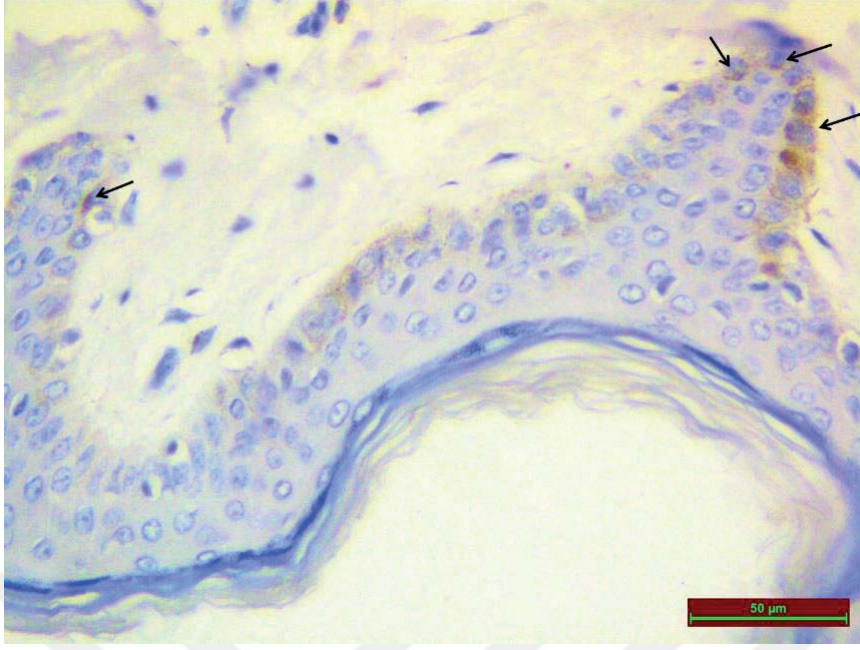
Bu çalışmada AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun PODXL histoskorlarının ortalaması 0,31; 0,9; 1,24 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun İSM-1 histoskorlarının ortalaması 0,19; 0,82; 2,61 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). AK'li hasta grubunun, SHK'li hasta grubunun ve kontrol grubunun SBSN histoskorlarının ortalaması 0,19; 0,8; 0,6 (sırasıyla) olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1, Şekil 1-10).

Tablo 1. Gruplara göre podokaliksin, isthmin-1 ve suprabasin düzeylerinin dağılımı

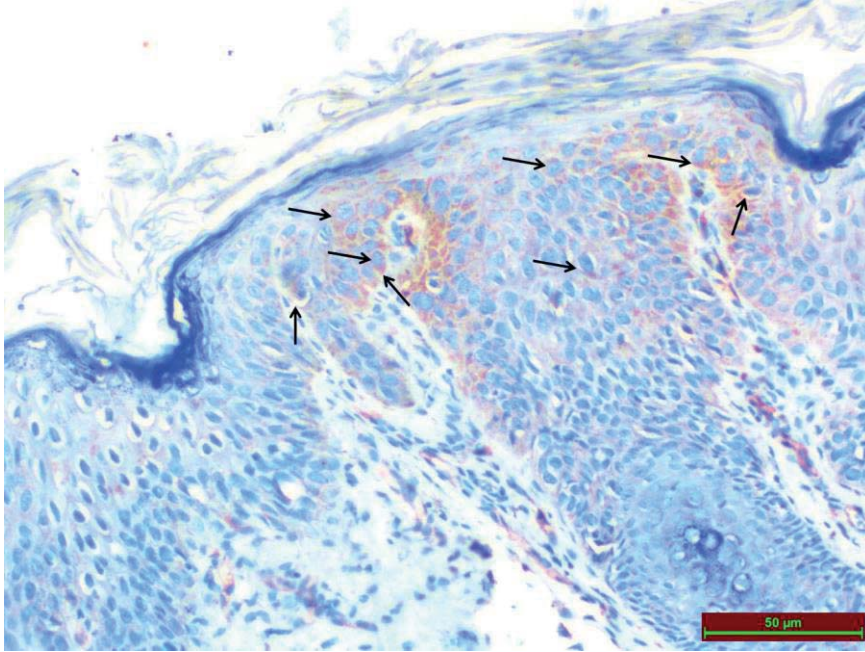
Grup	Podokaliksin	İsthmin	Suprabasin	p
Kontrol	0.31 ^{a,b}	0.19 ^{d,e}	0.19 ^{g,h}	^a $p<0.001$, ^b $p<0.001$,
Aktinik Keratoz	0.9 ^{a,c}	0.82 ^{d,f}	0.8 ^{g,i}	^c $p<0.001$, ^d $p<0.001$,
SCC	1.24 ^{b,c}	2.61 ^{e,f}	0.6 ^{h,i}	^e $p<0.001$, ^f $p<0.001$, ^g $p<0.001$, ^h $p<0.001$, ⁱ $p<0.001$



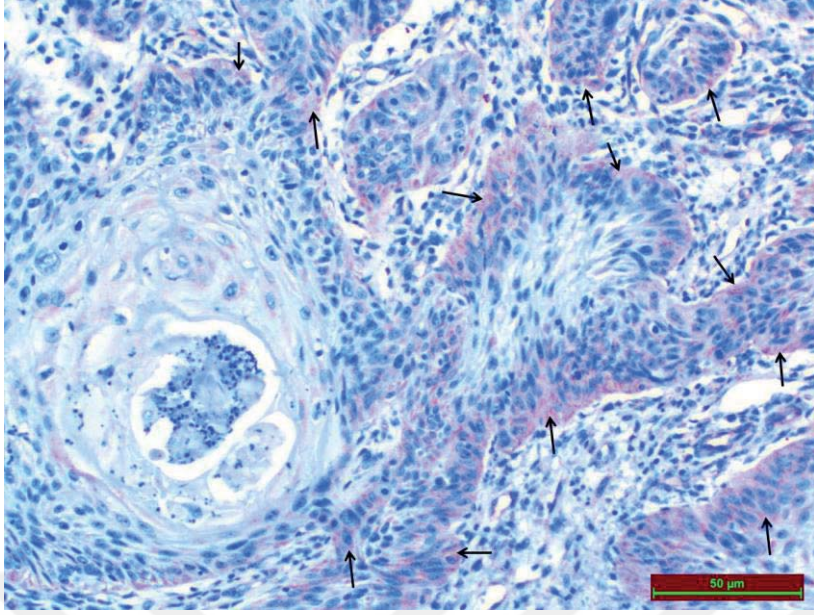
Şekil 1. Gruplara göre podokaliksin, isthmin-1 ve suprabasin düzeylerinin dağılımı



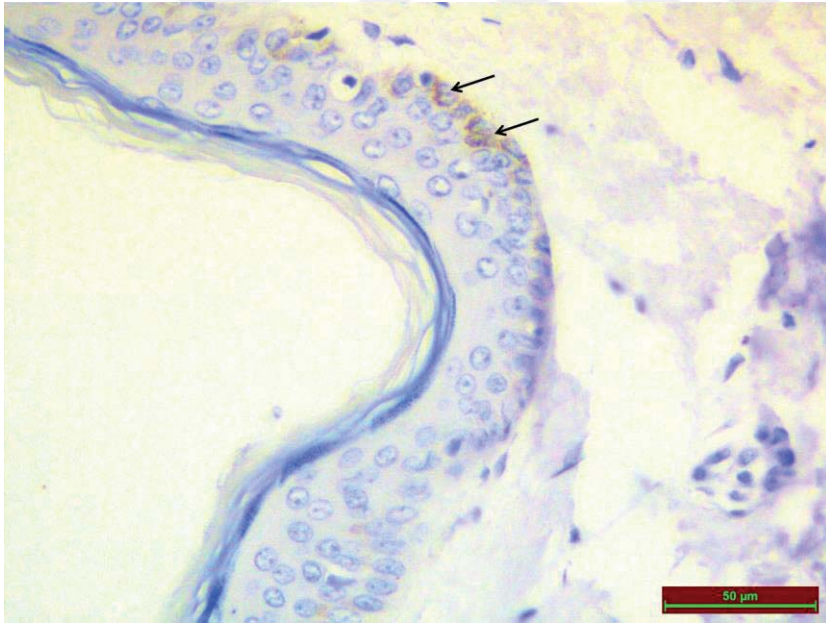
Şekil 2. Sağlıklı Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



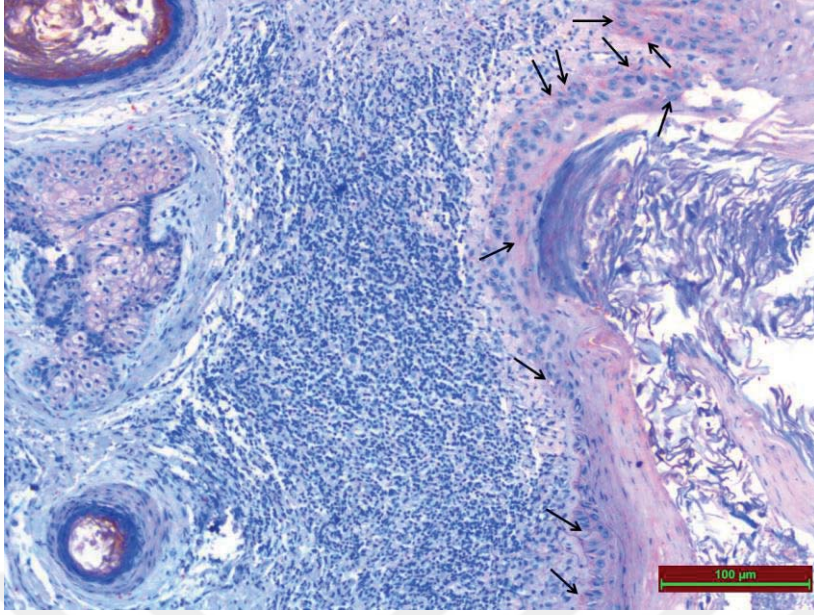
Şekil 3. Aktinik Keratozlu Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



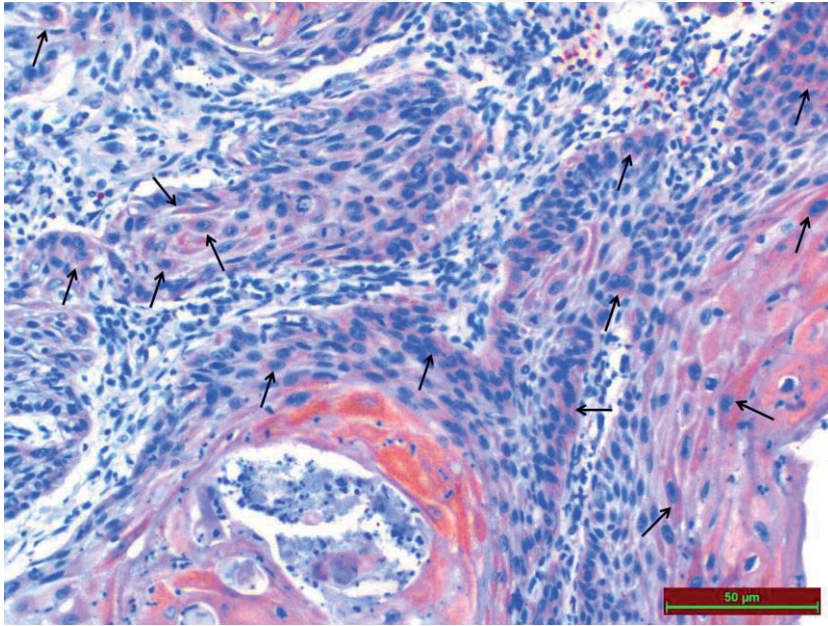
Şekil 4. Skuamöz Hücreli Karsinomlu Deride PODXL İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



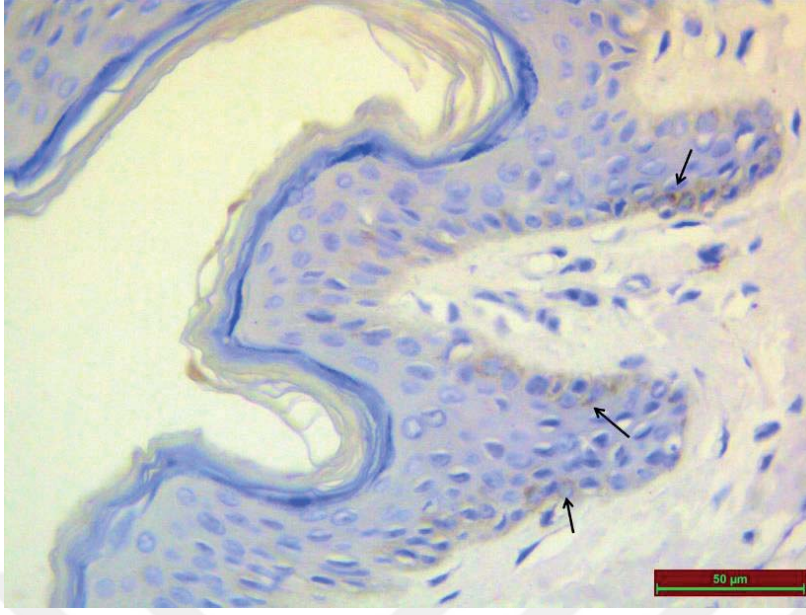
Şekil 5. Sağlıklı Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



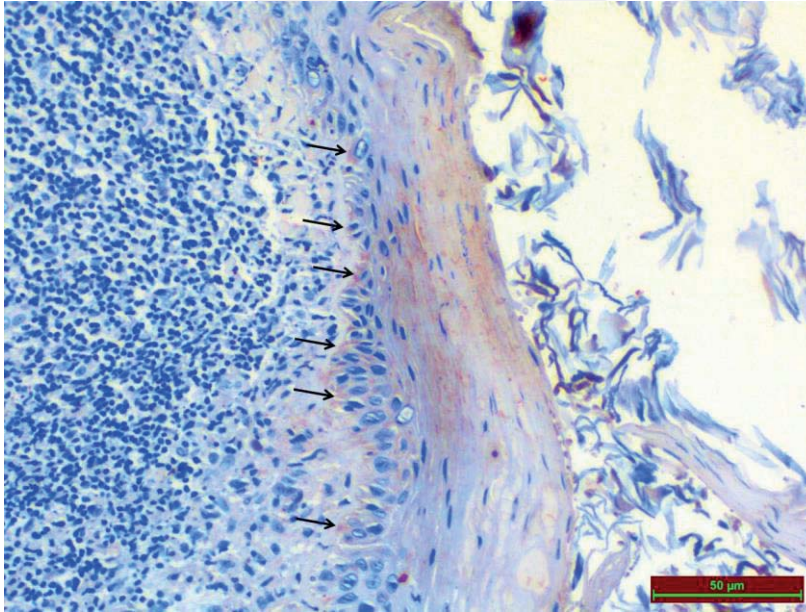
Şekil 6. Aktinik Keratozlu Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



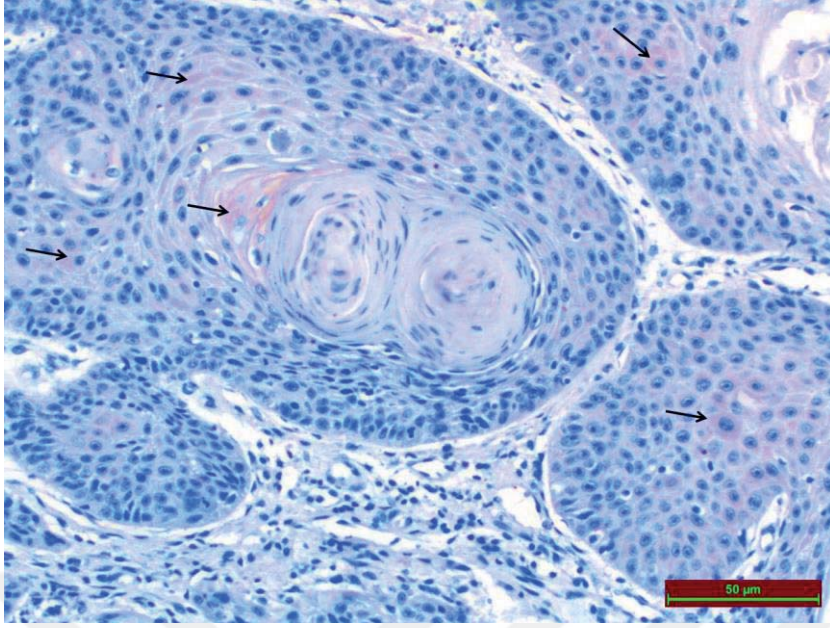
Şekil 7. Skuamöz Hücreli Karsinomlu Deride İSM-1 İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



Şekil 8. Sağlıklı Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



Şekil 9. Aktinik Keratozlu Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)



Şekil 10. Skuamöz Hücreli Deride SBSN İmmunhistokimyasal Boyama (siyah oklar) (X200)

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada AK ve SHK'li hastaların lezyonlu deri örneklerinde İSM-1, PODXL ve SBSN immunreaktivitelerini immunhistokimyasal olarak incelendi. AK ve SHK'li hastalarda İSM-1, PODXL ve SBSN immunreaktiviteleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış olarak tespit edildi.

Podokaliksin; esas olarak böbrek apikal membranında tanımlanmış, böbrek glomerülleri tarafından eksprese edilen bir siyalomüsin proteindir. Böbrek dışında pek çok normal dokuda ekspresyonu mevcut olup hücre içi sinyal ve protein trafiğini düzenleme görevi sayesinde embriyolojik gelişim, inflamatuvar cevap gibi fizyolojik durumlarda çeşitli önemli roller oynar. Bu fizyolojik rolleri dışında PODXL, pek çok malignitede tespit edilebilmiştir. Özellikle kötü prognozlu, metastatik, yüksek evreli ve agresif fenotipteki tümörlerle ilişkili bulunmuştur. PODXL mRNA ekspresyonu, WT1 tümör supresör geni ve Sp1 tarafından aktive edilirken; p53 geni ve LIMS1 tarafından baskılanır. p53, DNA onarımı, hücre döngüsünün kontrolü ve apoptozis gibi pek çok hücresel süreci aktive eden bir tümör supresör genidir. Bu gende meydana gelen mutasyonlar, malignitelerde en iyi bilinen ve sık görülen genomik değişikliklerdendir. Mutasyona uğramış p53 ekspresyonu çeşitli kanserlerde kötü prognostik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle WT1 ve p53, tümör oluşumuna katkıda bulunabilecek PODXL ekspresyonunda değişikliklere sebep olabilir (52,68).

Podokaliksin, ezrin-radiksin-moezin ailesi ve NHERF1/2 gibi aktin polimerizasyon kompleksleri ile etkileşerek epitelyal ve tümör hücre motilitesini gerçekleştirir. NHERF1/2 ve ezrin, çeşitli bağlanma şekilleriyle PODXL'nin epitel hücreleri içerisindeki hücre iskeleti ile etkileşimini kolaylaştıran adaptör proteinlerdir. PODXL ve bu adaptör proteinler arasındaki etkileşimin kanser metastazını teşvik eden sinyalleri aktive ettiği bildirilmiştir. PODXL-NHERF1/2-ezrin birlikteliği guanozin trifosfataz (GTPaz) Rho ailesinin iki üyesi olan RhoA ve Rac1'i aktive eder. Sinyal molekülleri olarak hareket eden RhoA ve Rac1; gen ekspresyonu, hücre polaritesi ve hareketi düzenlemede önemli rol oynar. Bu moleküllerin aktivasyonu aktin polimerizasyonunu uyarabilen ve invadopodia adı verilen plazma membran çıkıntılarının oluşumunu indükleyebilen çeşitli yolakları uyarır. İnvadopodia adı verilen çıkıntılar, metastatik süreç sırasında göç ve invazyona yardımcı olurlar.

PODXL'nin kaybı bu etkileri ortadan kaldırır, hücre yapışmasını ve göçünü azaltır. Cdc42 adındaki bir diğer Rho GTPaz, PODXL aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çin hamster yumurtalık hücrelerinde yapılmış bir çalışmada hem Rac1 hem de Cdc42 aktivasyonu PODXL ilişkili hücre yapışması ve göçü ile paralellik göstermiştir (52).

NHERF1/2 ve ezrin dışında başka proteinler de PODXL kaynaklı hücre göçünü aktive eden sinyal yollarına aracılık edebilir. PODXL'nin N-terminalindeki 49 amino asidin silinmesi sonucu Rac1 ve Cdc42 aktivitesi artar, böylece hücre yapışması ve göçü aktive olur. Bu durum PODXL mutasyonlarının tümörün agresifliğini arttırabilmesini açıklayabilir. PODXL'nin sitozolik kuyruğunun tümü silinirse hücre yapışması ve göçü üzerindeki etkisi tamamen yok olurken sadece DTHL motifinin silinmesi bu etkileri azaltır. DTHL motifinin tümör metastazını ve invadopodia oluşumunu arttırmak için Rac1 ve Cdc42 aktivasyonunu düzenlendiği gösterilmiştir. Meme kanseri hücre dizilerinde PODXL baskılanması invadopodia oluşumunu önemli ölçüde bozarken PODXL'nin aşırı ekspresyonu invadopodia gelişimini ve buna bağlı metastazları arttırır. PODXL, metastazları arttırmasının yanı sıra hücrelerin TGF- β aracılı epitelyal-mezenkimal dönüşümünü aktive eder. Epitelyal hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümü, metastaz ve invazyon yeteneğini arttırır. Bu dönüşüm embriyolojik gelişim ve doku tamiri sırasında görülebilse de organ gelişimi tamamlandıktan sonra hücreler hareketsiz hale gelirler. Ancak malignitelerde epitelyal hücrelerin mezenkimal morfoloji kazanması gözlenebilmektedir. TGF- β , tümör progresyonu sürecinde epitelyal-mezenkimal dönüşüm süreçlerini yönlendiren bir büyüme faktörüdür. PODXL'nin TGF- β aracılı epitelyal-mezenkimal dönüşüm ile akciğer kanseri metastazlarında rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca PODXL'nin TGF- β indüksiyonundan sonra ezrin ile etkileşime girdiği, bu sayede epitelyal-mezenkimal dönüşümde aktin filamentinin yeniden şekillenmesinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. PODXL'nin tümör tomurcuklanmasını ve serbestçe hareket eden tümör kümelerinin oluşumunu teşvik ettiği gözlenmiştir. Seröz over kanseri hücre dizisinde PODXL, hücre adezyonunu azaltır ve PODXL apikal yüze yerleştiğinde kohezif nodüllerin oluşumunu arttırır. Agresif büyümeye sahip over kanseri hastalarının abdominopelvik sıvısında seröz tümör hücrelerine benzer nodüller bulunması, PODXL'nin adezyonu engelleyip

oluşan kohezif nodüllerin ayrılmasını kolaylaştırarak transperitoneal metastaza sebep olabildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, PODXL'nin uzak metastazlara sebep olabilen tümör tomurcuklanmasına aracılık etmekte potansiyel bir rolü olabileceğini açıklamaktadır. PODXL ayrıca kanser hücrelerinin göçüne ve invazyonuna da aracılık eder. Pankreas duktal adenokarsinomlarında metastaz mekanizmaları araştırılırken PODXL'nin hücre göçünü arttırmak için E-kaderin ve vimentin gibi moleküllerle etkileşmesinin yanı sıra göç eden hücrelerde lamellipodia çıkıntılarının oluşumunu indükleyen gelsolin adlı proteine bağlanabildiği gösterilmiştir. PODXL veya gelsolinin baskılanması sonucu çıkıntıların oluşumunda azalma, hücre hareketliliği ve invazyonunda inhibisyon gözlenmiştir (52).

Selektinler, endotel hücreleri, lökositler ve trombositler tarafından eksprese edilen transmembran glikoproteinlerdir. E-selektin tümör hücrelerini vasküler endotele bağlayarak kanser metastazında rol oynar. Kolon ve pankreas kanserlerinde PODXL'nin hem E-selektin hem de L-selektine yüksek afiniteyle bağlandığı gösterilmiştir. Bu şekilde PODXL'nin tümör hücresi selektinine bağlanarak metastazı kolaylaştırmada işlevsel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin başarılı bir biçimde metastaz yapabilmesi için immun sistemin tespitinden kaçmaları gerekmektedir. Salgıladıkları faktörler sayesinde tümör gelişimi, metastaz ve angiogenezi destekleyen trombositler; tümör hücrelerini immun sistemden korumada önemli bir role sahiptirler. Trombositlerden eksprese edilen PODXL'nin, tümör hücresi ve selektinler arasındaki etkileşimlerle ilişkide olarak immun sistemden kaçabilmeyi desteklediği tahmin edilmektedir (52).

Meme kanser hücresi dizilerinde PODXL aşırı ekspresyonunun CD4+ ve CD8+ T lenfosit proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. PODXL, NK hücrelerinin proliferasyonunu etkilemeksizin NK hücrelerini aktive edici CD16 gibi reseptörleri inhibe ederek tümör hücrelerini NK aracılı lizise karşı korur. Dahası NK hücreleri; hücreler arası transfer mekanizması olan, hücrelerin yakın temasıyla moleküllerin hücreler arası geçişine izin veren trogositoz yolu ile PODXL'yi edinebilir. Bu durum immun sistem hücrelerinin fenotipini ve işlevini değiştirir. NK hücreleri tarafından edinilen PODXL'nin normal hücre aracılı sitotoksisiteyi inhibe edebilmesi muhtemeldir (52).

Podokaliksin, geleneksel kemoterapi ilaçlarına dirençle ilişkili bulunmuştur. Kolon kanseri hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda PODXL'yi yüksek oranda eksprese eden hücre dizilerinde 5-FU ve irinotekana direnç gözlenirken, PODXL'yi düşük oranda eksprese eden hücrelerin kemoterapötiklere karşı daha hassas olduğu görülmüştür. PODXL'nin baskılanması durumunda kemoterapi ile tedavi edilen malign hücre canlılığı belirgin derecede azalmıştır. Oral SHK hücrelerinde PODXL aşırı ekspresyonu, fokal adezyon kinaz (FAK) bağımlı olarak polikomb kompleks proteini olan Bmi1'i aktive eder, bu şekilde sisplatin kaynaklı apoptozu önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle oral SHK'de PODXL tarafından indüklenen sisplatin direncinin Bmi1/FAK yolağı üzerinden gerçekleşmesi muhtemel görünmektedir. PODXL'nin kemoterapi ve immunoterapi ilaçlarına karşı direnci destekleyen yönü astrositom, osteosarkom ve matür B hücreli lenfoma gibi epitelyal olmayan karsinomlarda da gösterilmiştir. Astrositomda ve osteosarkomda PODXL ekspresyonu fosfotidil inozitol bağımlı bir yolak aracılığıyla temozolamid ve sisplatine dirençle ilişkilendirilmiştir. Matür B hücreli Hodgkin dışı lenfoma hücrelerinde PODXL aşırı ekspresyonu deksametazon ve obinituzumaba yüksek dirençle ilişkilidir (52,68).

Podokaliksin ile malignitelerin ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış ve tümörigenezin farklı aşamalarında PODXL'nin katkısı gözlenmiştir. Oral SHK üzerine yapılmış çalışmalar da mevcuttur, bu çalışmalarda PODXL'nin tümör proliferasyonunu arttırdığı ve tümör hücresi büyümesi için gerekli olduğundan bahsedilmiştir. PODXL'ye karşı üretilmiş antikörlerin oral SHK için anti-tümör etkili olduğu bildirilmiş ve PODXL ekspresyonunun tümör agresifliği, metastatik gen ekspresyonlarıyla, kemoterapi ilaçlarına direnç gelişimiyle ilişkisi vurgulanmıştır. (59,69-71).

Bizim çalışmamızda PODXL'nin immunreaktivitesi AK ve SHK'li hastaların lezyonlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış olarak bulundu. SHK'li hastaların lezyonlu preparatlarında AK'li hastaların lezyonlu preparatlarına göre anlamlı artmış PODXL immunreaktivitesi de gözlemlendi. PODXL ekspresyonunun pek çok malignitede artmış olduğu bildirilmiş ve çalışmalarda PODXL'nin daha agresif tümörlerde daha fazla eksprese edilebileceği söylenmiştir. Biz de SHK'li hasta preparatlarında daha fazla PODXL immunreaktivitesi varlığını SHK lezyonlarının AK lezyonlarına göre daha fazla mitotik aktiviteye sahip oluşuna ve daha agresif, invaziv

bir davranış göstermesine bağlamaktayız (1,50). İmmunreaktivitede gözlenen bu fark, AK ile SHK açısından histopatolojik veya klinik ayırıcı tanı için PODXL'nin biyobelirteç olabilmesine imkan tanıyabilir. Ayrıca PODXL ekspresyonunun tespit edilmesi, SHK evrelemesi ve klinik davranışının öngörülebilmesi için prognostik bir belirteç olarak gelecekte kullanılabilir. Yine PODXL, bir tedavi yöntemi olarak anti-PODXL otoantikoru ile immunoterapide kullanılabilir. PODXL ekspresyonunu tayin etmek, tedavi planı yapılırken kemoterapi direnci ve metastaz davranışı ile ilgili öngörüye sahip olmamızı sağlayabilir. İmmunsupresif hastalarda da AK lezyonlarının SHK lezyonlarına progresyonu ve tümör davranışını tespit edebilmek için PODXL bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bizim düşüncemize göre, tüm bu yönleriyle PODXL gerek tanısal gerek prognostik olarak tüm hastalık yönetim süreçlerinde fikir verici ve tedavi hedefi olabilmesi yönüyle değerlidir. PODXL ekspresyonu için melanom ve melanom dışı deri kanserleri ile ilgili daha fazla gelecek çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İsthmin-1; çok çeşitli dokulardan dinamik olarak eksprese edilen ve büyüme, gelişme, glukoz metabolizması, inflamatuvar cevap gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik yollarda görevli bir proteindir. Glukoz, yağ ve protein metabolizması ile ilişkisi sıklıkla vurgulanmış olup obezite ve diyabet ile İSM-1 arasında korelasyon gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda İSM-1'in angiogenez önleyici, immun cevabı düzenleyici ve apoptozu arttırıcı etkilerinin fark edilmesiyle kanser ile İSM-1 arasındaki ilişki sorgulanmaya başlanmıştır. Anti-kanser etkilerinin fark edilmesinin yanında farklı çalışmalar kanser patogenezinde tam tersi etkisinin olabileceğini de gösterilmiştir. Örneğin gastrik kanserde İSM-1'in karsinogenezi ve metastazı arttırdığı, hepatosellüler kanserde hücre proliferasyonu ve migrasyonunu indüklediği, kolorektal kanser hücre serilerinde normal hücre serilerine göre artmış İSM-1 ekspresyonu gibi sonuçlar; kanser patogenezinin destekleyici etkisinin olabileceğini ortaya koymaktadır. İSM-1'in GRP78 ve $\alpha\beta 5$ şeklinde iki reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler sırasıyla kaspaz-8 ve 3 aracılıklı apoptozu aktive etmektedirler. İSM-1, $\alpha\beta 5$ integrine bağlanarak kaspaz-3 aracılığıyla apoptozise sebep olurken GRP78'e bağlanarak endositoz yoluyla endotelial hücrelere girer, mitokondrinin iç membranında etkileşime yol açarak sitoplazmada ATP seviyelerinde azalmaya yol açar. Bu sayede GRP78 aracılı apoptozis indüklenir. Ek olarak İSM-1'in AMOP

alanındaki BC71, p53 ve kaspaz-8 sinyallenmesini aktive ederek GRP78 aracılı apoptozise neden olur. GRP78 ve $\alpha\beta 5$ reseptörlerinin sinerjistik çalışıp çalışmadıkları bilinmemesine rağmen ikisi de apoptozu aktive edici bir etki gösterir. İSM-1, apoptozu indüklemesi ve anjiogenez karşıtı etkileriyle, ayrıca vücudun immun sisteminde çeşitli inflamatuvar yolları düzenlemesiyle kanser gelişimini önlemede önemli bir role sahiptir. Anjiogenez, hücrelerin metabolik, besinsel ve oksijen ihtiyaçlarını karşılama, ayrıca metabolik atıklarını uzaklaştırma amacına hizmet eden bir sistemdir. Kanser hücreleri de benzer ihtiyaçlara sahiptir. Fizyolojik koşullar altında hücrelerin metabolik ihtiyaçları karşılandığında anjiogenez durur. Fakat kanser hücrelerinde proanjiogenik faktörler sürekli olarak eksprese edilir ve anjiogenez indüklenir. Bu sebepten kanser ve anjiogenez ilişkisi önemlidir ve tedavide anjiogenez karşıtı yöntemler önemli bir yaklaşımı oluşturur. İSM-1'in bazı karsinomlarda anjiogenezi indüklediği ve bazılarında da inhibe ettiği gözlenmiştir. Farelerde yapılan bir melanom çalışmasında İSM-1'in anjiogenez inhibitörü etkisinden söz edilmiştir. Bu çalışmada anjiogenez inhibisyonu sayesinde tümör büyümesi inhibe edilmiştir. Proteinin C-terminalinde bulunan AMOP domaini İSM-1'in anti-anjiogenetik etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu domain etkisini epitelyal hücre yüzeyindeki $\alpha\beta 5$ integrin ile sağlamaktadır. İSM-1, AMOP aracılığı ile endotelyal hücre göçünü etkilemeden $\alpha\beta 5$ integrin üzerinden yeni kılcal ağ oluşumunu inhibe ederek ya da VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) aracılı anjiogenezi inhibe ederek oluşturur. Bir merkezi sinir sistemi tümörü olan glioma patogenezinde anjiogenezin rolü araştırılırken İSM-1'in VEGF aracılı anjiogenezi inhibe ederek ve kaspaz-3 üzerinden apoptozisi aktive ederek anjiogenez karşıtı etkiler gösterdiği belirlenmiştir (9,43,48,72).

İSM-1'in anjiogenez üzerindeki etkisi, proteinin dokudaki çözünebilirliğiyle ilişkilidir. İmmobilize halde bulunan İSM-1, endotelyal hücrelerin yapışmasını ve hayatta kalmalarını desteklerken; tam tersi çözünür durumdaki İSM-1, kaspaz-8'i plazma membranına çeker ve $\alpha\beta 5$ integrin aracılığıyla endotelyal hücre apoptozunu indükleyerek antagonist bir etki oluşturur. Bu durum İSM-1'in immobilize halde iken anjiogenez karşıtı etkisinin azaldığını ve apoptozis sürecine çok yönlü aracılık edebildiğini göstermektedir. Bu özellikler, İSM-1'in kanser karşıtı bir etkisinin olabileceği düşünülmesine karşın bazı kanserlerde artmış ekspresyonu ile ortaya çıkan çelişkili durumla ilişkili olabilir. Ek olarak bazı çalışmalarda, tümör gelişimi

patogenezinde İSM-1'in tümör gelişimini destekleyici ve inhibe edici çift yönlü etkisinin, İSM-1'in iki reseptörü olan GRP78 ve $\alpha\beta 5$ integrinin sinerjistik olarak çalışmaları da her ikisinin ortak bir lokalizasyon olmaksızın farklı sinyal yollarına eşlik etmesi ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Ek olarak kanserin tipine, hedeflenmiş sinyal yollarının seviyesine göre İSM-1'in hangi rolünün baskın olacağının net olmadığı, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu söylenmiştir. GRP78'in rolünün daha fazla netlik kazanması gerektiği de belirtilmiştir. Bu çelişkili durumun açıklığa kavuşabilmesi için daha çok reseptör bazlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (9,43,48,72).

Bizim çalışmamızda AK'li ve SHK'li hastaların lezyonlu deri örneklerinde sağlıklı deri örneklerine göre anlamlı artmış İSM-1 immunreaktivitesi gözlenmiştir. Ayrıca SHK'li hastaların lezyonlu deri örneklerinde AK'li hastaların lezyonlu deri örneklerine göre anlamlı artmış İSM-1 immunreaktivitesi gözlenmiştir. Bizim yorumumuza göre İSM-1, tümör hücrelerinde artmış bir ekspresyona sahiptir. AK lezyonlarına göre SHK lezyonlarında daha da yükselmiş olan immunreaktivite düzeyi bu yorumumuzu destekler niteliktedir. İSM-1 proteininin GRP78'le etkileşimi sonucu p53 ve kaspaz-8 üzerinden apoptozu indüklediği gösterilmiştir. AK ve SHK patogenezinde p53 kaybı ve bu sebeple gelişen apoptozun azalması sonucu gelişen diskeratotik keratinositler önemli bir rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda lezyonlu örneklerde artmış İSM-1 immunreaktivitesi, tümörigenezde apoptoz inhibisyonu dışında farklı yollarla etkileşiminin ön plana çıktığını göstermektedir. İSM-1'in fare melanomunda anti-anjiogenik bir etkisi gösterilmiştir. Bu etkinin melanom dışı deri kanserlerinde de etkisinin ileri çalışmalarda incelenmesine ihtiyaç vardır. İSM-1'in immünolojik sistemle ilgili çift yönlü bir etkisinin olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. AK ve SHK gelişiminde immünolojik mikroçevrede tümörigenez lehine bir ortam oluşmaktadır. Yapılmış çalışmalarda İSM-1'in TGF- β , IL-6/JAK/STAT3, IFN- γ , TNF- α /NFkB ve IL-2/STAT5 gibi immunité ilişkili sinyalizasyonlarla yakından bağlantılı olduğu gösterilmiştir. IL-6 vücudun inflamatuvar yollarında rol oynayan önemli bir sitokindir. IL-6/JAK/STAT3'ün sürekli sinyalizasyonu sonucu inflamasyon kaynaklı kanser gelişimi gözlenebilir. Ayrıca İSM-1'in etkilediği yollar olan TNF- α /NFkB ve IL-6/JAK/STAT3, Epstein-Barr virüsü ilişkili epitelyal karsinomlarda gözlenen belirteçlerdir. Yani İSM-1, Epstein-Barr virüsüyle ilişkili

epitelyal karsinom gelişiminde immün yolaklara etki edebilir. IL-2/STAT5 yolağı, tümöral bağışıklığın temel efektör hücreleri olan CD8+ T lenfositlerinin ve Treg (regülatuvar T) hücrelerinin farklılaşması ve homeostazında önemli bir etkiye sahiptir. IL-2, kendi reseptörüne bağlandıktan sonra STAT5'i aktive ederek Treg ve CD8+ T lenfositler üzerine etki eden bir sitokindir. IL-2, CD8+ T lenfositleri malign hücreleri yok etmesi için teşvik eder ancak tümör mikroçevresinde sürekli yüksek IL-2 sitokin düzeyleri CD8+ T lenfositlerin bir süre sonra tükenmesine ve işlevlerinin bozulup anti-tümör etkinliğin azalmasına sebep olur. Ayrıca İSM-1; PD-1, lenfosit aktivasyon geni (LAG)-3, T hücresi immünglobulin ve müsin alanı içeren (TIM)-3, sitotoksik T lenfosit ilişkili protein(CTLA)-4 gibi T lenfosit tükenme belirteçleri ile de ilişkilidir. Bu durum İSM-1'in immün yanıtı baskılayabileceğini doğrular niteliktedir (1,9).

İsthmin-1'in tümör gelişimi için gerekli olan sinyal yollarındaki görevlerinin, tanı ve tedavide etkili olabilecek potansiyel rollerinin anlaşılabilmesi için ileri incelemelere ve çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Suprabasin, keratinosit diferansiyasyonunda önemi olan, pek çok fizyolojik ve patolojik süreçlerde görevli bir gendir. İnsanlarda deri, özofagus, uterus, tonsil, vajina ve timus dokusundan salgılanabildiği gösterilmiştir. Derinin bariyer fonksiyonun sağlıklı olabilmesinde SBSN'nin rolü belirgindir. SBSN eksikliğinde keratinositlerde matürite kaybı ve apoptozda artış gözlenmiştir. SBSN'nin deri bariyerinin sağlıklı olmasındaki rolü, atopik dermatit patogeneğinde de önemlidir. Yapılmış çalışmalarda SBSN nakavt farelerde belirgin bir deri bariyer anomalisi görülmezken RNA aracılı SBSN nakavt edilmiş farelerde epidermin stratum granulozum tabakası gelişimi gerçekleşmemiş ve keratohyalin granüllerinin oluşumu etkilenmiştir. Bunun dışında çeşitli çalışmalar SBSN'nin tümör gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Çalışmalarda SBSN'nin stres altındaki hücrelerin hayatta kalmak için aktive ettikleri sinyal yollarındaki rolüne ve neoanjiogeneze olan katkısına dikkat çekmiştir. SBSN'nin 19q13 bölgesinin amplifikasyonu over, serviks, pankreas ve meme karsinomlarında tanımlanmıştır. SBSN, epitelyal ve epitelyal olmayan tümörlerden bulunabilen, akciğer kanseri için biyobelirteç olabilecek bir onkoproteindir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularının neredeyse yarısında SBSN'nin hipometilasyonu ile bağlantılı olarak SBSN mRNA düzeylerinde bildirilen artış malignitede SBSN ekspresyonu varlığının ilk kanıtlarındandır. SBSN ve BORIS

(Baskılanmış Bölgelerin Düzenleyici Kardeşi) arasında önemli bir korelasyon mevcut olup BORIS baskılanmasından sonra SBSN ekspresyonu belirgin bir şekilde azalmıştır. BORIS, kanser-testis antijen genlerinin aktivasyonunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Baş ve boyun, akciğer, meme ve mesane kanserlerinde abartılı bir şekilde eksprese edilir. SBSN'nin BORIS tarafından indüklenmesi, SBSN'nin CpG adasının metilasyonu ile ilişkilidir. Düzenleyici bölgelerin metilasyonu SBSN transkripsiyonunun düzenlenmesinin ana sorumlusudur. Düşük BORIS konsantrasyonu SBSN'nin yetersiz metilasyonuna yol açar (60,61,73).

Özofagus SHK hücrelerinde, etkilenmeyen doku hücrelerine göre artmış SBSN ekspresyonu gözlenmiştir. Normal özofageal epitel hücreleriyle kıyaslandığında özofagus SHK hücrelerinde SBSN mRNA seviyelerinin artmıştır. Ayrıca tümör boyutu, klinik evresi ve hastanın vital durumu ile SBSN ekspresyon düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Daha yüksek SBSN ekspresyonu gösteren hastaların yaşam süreleri de daha kısa olarak gözlenmiştir. Özofageal SHK vakaları genellikle ilk tanı anında ilerleyici aşamada olduğundan ve kötü prognozlu bir kanser türü olduğundan erken tanı amaçlı bir biyobelirteç tanımlayabilmek önemlidir. SBSN tüm bu özellikleri ile özofageal SHK için bir biyobelirteç rolü taşıyabilme yönü ile değer kazanmaktadır. SBSN, özofageal SHK için Wnt/ β -catenin yolağını aktive ederek onkogenik etkisini ortaya koymaktadır. Wnt/ β -catenin sinyal yolağı hücre proliferasyonu, migrasyon, invazyon ve diferansiyasyon gibi çeşitli kanser ilişkili süreçlerin düzenlenmesinde görevli bir yolaktır. Ayrıca özofageal SHK hücrelerinde SBSN aşırı ekspresyonu, bir transkripsiyon faktörü olan SOX-2 üzerinden hücre proliferasyonunu ve angiogenezi arttırıcı bir etki göstermektedir. (60,61).

Tümör gelişimi için gerekli olan angienez ve SBSN ilişkisi de çalışmalarda incelenmiştir. SBSN insan tümör ksenograftlarından izole edilen fare tümör endotelial hücrelerinde normal endotelial hücrelerle kıyaslandığında normal endotelial hücrelerde VEGF aracılı tüp formasyonu ve migrasyonu baskılanmış durumdadır. Bu durum SBSN için gelecekte tümör tedavileri için anti-angiogenik bir hedef olabileceğini göstermektedir (60,61,74).

SBSN'nin tümör invazyonu ve metastazını arttırdığını gösteren mesane kanseri üzerine yapılmış bir çalışmada SBSN'nin mesane kanseri hücrelerinde yüksek derecede ifade edildiği, SBSN'nin hem in vivo hem de in vitro ortamlarda mesane

kanseri hücrelerinin invazyonunu ve metastazını desteklediği, ayrıca hastağın kötü prognozuyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Tümör metastazı, pek çok genin ekspresyonunun ve pek çok sinyal yolağının değişen biyolojik aktivitesinin bir sonucudur. SBSN'nin mesane kanseri üzerindeki biyolojik işlevinin EGFR, SRC kinaz ve STAT3'ü içeren sinyal yolağıyla etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu ile tümör hücresinin çoğalmasını ve metastazını desteklemekle birlikte apoptozu baskılayarak ilaç direnci yaratır. Aynı şekilde mesane kanserinde EGFR'nin anormal seviyesinin fosfotidil inozitol/AKT yolunun aktivasyonuna yol açtığı, tümör veya stroma hücrelerinden VEGF salgılanmasını arttırdığı, tümör hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği, tümör hücrelerinde erlotinib ve gefitinib direncine yol açtığı gösterilmiştir. EGFR'nin FAK ve MAPK/AKT sinyalini aktiflemesi sonrası E-kaderin ile etkileşime girdiği ve bunun sonucunda epitelyal-mezenkimal dönüşümü teşvik ederek mesane kanserinin ilerlemesine yol açtığı bilinmektedir (75).

SRC, tümör hücrelerinin sağ kalımını ve mitogenezini destekleyen tirozin kinaz yapısında protoonkogen bir moleküldür. Kanıtlar SRC'nin tümör invazyonu ve metastazında belirgin bir etkisinin olduğunu, SRC'yi hedefleyen tedavilerin tümör tedavisi için umut verici olduğunu düşündürmektedir. Fosforile edilerek aktive edilmiş SRC, STAT3'ü dimerizasyona uğratarak çekirdeğe taşır, daha sonra hücre çoğalması, hücre sağ kalımı ve anjiogenez için gerekli pek çok genin transkripsiyonunu başlatır. Ayrıca STAT3, hücre yüzeyinden çekirdeğe EGFR sinyal iletimini aktive eder ve hücrelerin invazyonunu destekler. STAT3, EGFR'yi inhibe eden tedavilere bu mekanizmalarla direnç oluşturabilir ve STAT3'ü hedefleyen tedavilerin, bu direncin kırılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. SBSN, EGFR ile etkileşime girerek SRC/STAT3 sinyallerinin aktive eder; bu şekilde tümör hücresinin göçüne ve invazyonuna sebep olur. Bu nedenle SBSN'nin invaziv mesane kanserinde önemli bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir (75).

SBSN'nin tedavi direnci oluşumundaki rolü çeşitli bulgularla desteklenmiştir. Kök hücre benzeri hücrelerde radyoterapi veya kemoterapi tedavi rejimlerini takiben SBSN ekspresyonu meme, prostat ve serviks kanserinde ERK(Ekstrasellüler sinyal düzenleyici protein kinaz)1/2 aktivitesi ile düzenlenir. ERK1/2 programlı bir hücre

ölüm şekli olan apoptozu düzenler. SBSN'nin devre dışı bırakılması ERK1/2 bağımlı apoptoz direncini azaltır (60,61).

Ülkemizden yapılmış SBSN ile kanser ilişkisini inceleyen bir çalışmada sağlıklı doku kontrollerinde ve SHK'li doku örneklerinde SBSN ekspresyonu artmış ancak BHK lezyonlu doku örneklerinde böyle bir artış saptanmamıştır. Bu çalışmada SBSN immunreaktivitesi, sağlıklı doku örneklerinde ve düşük evredeki SHK'li lezyonlarda en yüksek olarak gözlenmiştir. Ayrıca yazarlar diferansiyasyon derecesi kötüleştikçe SBSN ekspresyonunun azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada SBSN'nin sağlıklı bir deri bariyerindeki rolü sebebiyle UV'ye karşı koruyucu olabileceği, bu sebeple tümörün farklılaşması kötüleştikçe SBSN ekspresyonunun azalabileceği yorumu yapılmıştır (66).

Bizim çalışmamızda SBSN immunreaktivitesi normal deri örneklerine göre AK ve SHK lezyonlu deri örneklerinde anlamlı artmış olarak gözlemlendi. AK lezyonlu deri örneklerinde ise SHK lezyonlu deri örneklerine göre SBSN immunreaktivitesi anlamlı artmış olarak saptandı. SHK lezyonları AK lezyonlarının histopatolojik ve moleküler olarak progrese olmuş şeklidir. PODXL ve İSM-1'in aksine SBSN'de bu progresyona uygun bir immunreaktivite gözlenmemiştir. Wnt/ β -catenin yolağı SBSN'nin onkojenik etkilerini ortaya çıkarmak için kullandığı bir sinyal yolağıdır. Bartolomeo ve ark. nın yaptığı çalışmada SHK lezyonlarında immunhistokimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik β -catenin ekspresyonunu %96, AK lezyonlarında ise %56.25 olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ortaya konan bu immunreaktivite farkının Wnt/ β -catenin yolağı dışında ifade edilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler, ülkemizden yapılmış olan SHK'nin evresinin arttıkça SBSN immunreaktivitesini kaybetmesiyle sonuçlanan çalışmaya benzer bilgiler ortaya çıkarmıştır. Ancak bizim yorumumuza göre bu immunreaktivite kaybı sadece SBSN'nin deri bariyeri ile ilgili rolüyle açıklanamaz. SBSN, sağlıklı bir deri bariyeri için gerekli olsa da malignitedeki onkogen rolü de belirgindir. SHK lezyonlarında AK lezyonlarına göre gözlenen immunreaktivite kaybının klinik ve moleküler boyutta açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (1,60,66,76).

Sonuç olarak, AK ve SHK uzun yıllardır sağlık sistemleri ve toplumlar üzerinde tıbbi, ekonomik ve psikososyal açıdan büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu

yükün azaltılabilmesi için öncelikle bu lezyonların oluşumunu engellemek en önemli basamaktır. Koruyucu hekimlik uygulamaları açısından sağlık profesyonellerinin ve halkın eğitiminin son derece etkili olabileceği görüşündeyiz. Tıbbi uygulamalar açısından AK lezyonlarının SHK'ye progrese olmadan tanınması ve progresyonu önleyici tedavilerin verilmesi oldukça değerlidir. Ayırıcı tanı yapmak, doğru tedavi ve daha iyi bir prognoz elde etmek için olmazsa olmaz bir yönetim aşamasıdır. Bizim çalışmamız AK ve SHK lezyonlarının ayırıcı tanısında ve derecelendirilmesinde kullanılabilecek, prognoz ve metastatik davranışı öngörmeye faydalı olabilecek, gelecekte tedavi hedefi haline gelebilecek üç ayrı molekülün immunreaktivitelerini gözlemlemiştir. Bizler PODXL, İSM-1 ve SBSN'nin AK ve SHK yönetiminde önemli moleküller olabileceğini gösterdik. Ancak bu moleküllerin potansiyel tıbbi önemlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, çelişkili durumların daha iyi aydınlatılabilmesi için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Shiohara T, Mizukawa Y. Neoplasms of the Skin. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (editors). 4th Elsevier, Spain; 2018:1872-1892.
2. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:209-233.
3. Marques E, Chen TM. Actinic Keratosis. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32491333.
4. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2017;176:20-43.
5. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:2069-2079.
6. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. *Eur J Cancer* 2023; 193:113251.
7. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2021; 9:171.
8. Houri A, Mukudai Y, Abe Y, Watanabe M, Nara M, Miyamoto S, et al. Suprabasin enhances the invasion, migration, and angiogenic ability of oral squamous cell carcinoma cells under hypoxic conditions. *Oncol Rep* 2023; 49:83.

9. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M. Advances in research of biological functions of Isthmin-1. *J. Cell Commun Signal* 2023; 17:507–521.
10. Nielsen JS, McNagny KM. The role of podocalyxin in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1669-1676.
11. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2019; 94:637-657.
12. Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23:339-352.
13. Singer K, Dettmer K, Unger P, Schönhammer G, Renner K, Peter K, et al. Topical Diclofenac Reprograms Metabolism and Immune Cell Infiltration in Actinic Keratosis. *Front Oncol* 2019; 9:605.
14. Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7:207-211.
15. Li Pomi F, Vaccaro M, Pallio G, Rottura M, Irrera N, Borgia F. Tirbanibulin 1% Ointment for Actinic Keratosis: Results from a Real-Life Study. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60:225.
16. Del Rosso JQ, Kircik L, Goldenberg G, Brian B. Comprehensive management of actinic keratoses: practical integration of available therapies with a review of a newer treatment approach. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7:2-12.
17. Basset-Seguin N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:57-66.
18. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC, Zacher M, Leiter U, Garbe C, Berking C. Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol* 2019; 180:43-50.

19. Surber C, Ulrich C, Hinrichs B, Stockfleth E. Photoprotection in immuno competent and immunocompromised people. *Br J Dermatol* 2012; 167 Suppl 2:85-93.
20. Howell JY, Ramsey ML. Squamous Cell Skin Cancer. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 28722968.
21. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017; 177:373-381.
22. Kim Y, He YY. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes Dis* 2014; 1:188-198.
23. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33:1099-1101.
24. McBride P, Olsen CM, Green AC. Tobacco smoking and cutaneous squamous cell carcinoma: a 16-year longitudinal population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1778-1783.
25. Ju T, Hernandez L, Mohsin N, Labib A, Frech F, Nouri K. Evaluation of risk in chronic cutaneous inflammatory conditions for malignant transformation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37:231-242.
26. Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept* 2020; 10:e2020066.
27. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer* 2020; 128:83-102.

28. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:237-247.
29. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol* 2018; 154:175-181.
30. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021; 19:1382-1394.
31. In GK, Vaidya P, Filkins A, Hermel DJ, King KG, Ragab O, et al. PD-1 inhibition therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from the University of Southern California. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147:1803-1811.
32. Ferrarotto R, Sousa LG, Qing Y, Kaya D, Stephen B, Jain D, et al. Pembrolizumab in Patients with Refractory Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Trial. *Adv Ther* 2021; 38:4581-4591.
33. Pham JP, Rodrigues A, Goldinger SM, Sim HW, Liu J. Epidermal growth factor receptor inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Exp Dermatol* 2024; 33:e14978.
34. Tam S, Yao CMKL, Amit M, Gajera M, Luo X, Treistman R, et al. Association of Immunosuppression With Outcomes of Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146:128-135.
35. Zavdy O, Coreanu T, Bar-On DY, Ritter A, Bachar G, Shpitzer T, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompromised Patients-A

- Comparison between Different Immunomodulating Conditions. *Cancers (Basel)* 2023; 15:1764.
36. Bommakanti KK, Kosaraju N, Tam K, Chai-Ho W, St John M. Management of Cutaneous Head and Neck Squamous and Basal Cell Carcinomas for Immunocompromised Patients. *Cancers (Basel)* 2023; 15:3348.
 37. Starr P. Oral Nicotinamide Prevents Common Skin Cancers in High-Risk Patients, Reduces Costs. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8:13-14.
 38. Mainville L, Smilga AS, Fortin PR. Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg* 2022; 26:297-308.
 39. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of nonmelanoma skin cancer. *Int J Cancer* 2015; 137:144-153.
 40. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:560-578.
 41. Atanasova VS, Pourreyaon C, Farshchian M, Lawler M, Brown CA, Watt SA, et al. Identification of Rigosertib for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25:3384-3391.
 42. Liang JY, Wei HJ, Tang YY. Isthmin: A multifunctional secretion protein. *Cytokine* 2024; 173:156423.
 43. Shakhawat HM, Hazrat Z, Zhou Z. Isthmin-A Multifaceted Protein Family. *Cells* 2022; 12:17.
 44. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. *Cell Metab* 2021; 33:1836-1852.

45. Hu M, Zhang X, Hu C, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:939757.
46. Wang C, Xu M, Feng R, Zhang L, Yin X, Feng R, et al. Serum isthmin-1 levels are positively and independently correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2022; 10:e002972.
47. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Rico MC, Leis R, Bueno G, Moreno LA, Gil-Campos M, Gil Á, et al. Serum levels of the novel adipokine isthmin-1 are associated with obesity in pubertal boys. *World J Pediatr* 2023; 19:864-872.
48. Xiang W, Ke Z, Zhang Y, Ho-Yuet Cheng G, Irwan ID, Sulochana KN, et al. Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2011; 15: 359-374.
49. Sahiri V, Caron J, Roger E, Desterke C, Ghachem K, Mohamadou I, et al. The Angiogenesis Inhibitor Isthmin-1 (ISM1) Is Overexpressed in Experimental Models of Glomerulopathy and Impairs the Viability of Podocytes. *Int J Mol Sci* 2023; 24:2723.
50. Chen M, Zhang Y, Yu VC, Chong YS, Yoshioka T, Ge R. Isthmin targets cell-surface GRP78 and triggers apoptosis via induction of mitochondrial dysfunction. *Cell Death Differ* 2014; 21:797–810.
51. Valle-Rios R, Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Martinez C, Buhren BA, Homey B, et al. Isthmin 1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal tissues, and NK, NKT, and th17 cells. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34:795-801.
52. Le Tran N, Wang Y, Nie G. Podocalyxin in Normal Tissue and Epithelial Cancer. *Cancers* 2021; 2863.
53. Refaeli I, Hughes MR, Wong AKW, Bissonnette MLZ, Roskelley CD, Wayne Vogl A, et al. Distinct Functional Requirements for Podocalyxin in Immature and Mature Podocytes Reveal Mechanisms of Human Kidney Disease. *Sci Rep* 2020; 10:9419.

54. Toyoda H, Nagai Y, Kojima A, Kinoshita-Toyoda A. Podocalyxin as a major pluripotent marker and novel keratan sulfate proteoglycan in human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Glycoconj J* 2017; 34:139-145.
55. Le Tran N, Wang Y, Bilandzic M, Stephens A, Nie G. Podocalyxin promotes the formation of compact and chemoresistant cancer spheroids in high grade serous carcinoma. *Sci Rep* 2024; 14:7539.
56. Amo L, Tamayo-Orbegozo E, Maruri N, Eguizabal C, Zenarruzabeitia O, Riñón M, et al. Involvement of platelet-tumor cell interaction in immune evasion. Potential role of podocalyxin-like protein 1. *Front Oncol* 2014; 4:245.
57. Tamayo-Orbegozo E, Amo L, Díez-García J, Amutio E, Riñón M, Alonso M, et al. Emerging Role of Podocalyxin in the Progression of Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12:396.
58. Itai S, Yamada S, Kaneko MK, Harada H, Kato Y. Immunohistochemical Analysis Using Antipodocalyxin Monoclonal Antibody PcMab-47 Demonstrates Podocalyxin Expression in Oral Squamous Cell Carcinomas. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2017; 36:220-223.
59. Zhou Y, Zhang L, Pan H, Wang B, Yan F, Fang X, et al. Bmi1 essentially mediates podocalyxin-enhanced Cisplatin chemoresistance in oral tongue squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2015; 10:e0123208.
60. Pribyl M, Hodny Z, Kubikova I. Suprabasin-A Review. *Genes (Basel)* 2021; 12:108.
61. Tan H, Wang L, Liu Z. Suprabasin: Role in human cancers and other diseases. *Mol Biol Rep* 2022; 49:1453–1461.
62. Park GT, Lim SE, Jang SI, Morasso MI. Suprabasin, a novel epidermal differentiation marker and potential cornified envelope precursor. *J Biol Chem* 2002; 277:45195-202.

63. Zhu J, Wu G, Li Q, Gong H, Song J, Cao L, et al. Overexpression of Suprabasin is Associated with Proliferation and Tumorigenicity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6:21549.
64. Nakazawa S, Shimauchi T, Funakoshi A, Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Sakabe J, et al. Suprabasin-null mice retain skin barrier function and show high contact hypersensitivity to nickel upon oral nickel loading. *Sci Rep* 2020; 10:14559.
65. Shao C, Tan M, Bishop JA, Liu J, Bai W, Gaykalova DA, et al. Suprabasin is hypomethylated and associated with metastasis in salivary adenoid cystic carcinoma. *PLoS One* 2012; 7:e48582.
66. Ucer O, Kocaman N. Role of suprabasin, a new biomarker in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Tissue Cell* 2022; 78:101875.
67. Tan H, Wang L, Liu Z. Role of Suprabasin in the Dedifferentiation of Follicular Epithelial Cell-Derived Thyroid Cancer and Identification of Related Immune Markers. *Front Gene* 2022; 13:810681.
68. Suzuki H, Ohishi T, Tanaka T, Kaneko MK, Kato Y. A Cancer-Specific Monoclonal Antibody against Podocalyxin Exerted Antitumor Activities in Pancreatic Cancer Xenografts. *Int J Mol Sci* 2023; 25:161.
69. Itai S, Yamada S, Kaneko MK, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, et al. Podocalyxin is crucial for the growth of oral squamous cell carcinoma cell line HSC-2. *Biochem Biophys Rep* 2018; 15:93-96.
70. Itai S, Ohishi T, Kaneko MK, Yamada S, Abe S, Nakamura T, et al. Anti-podocalyxin antibody exerts antitumor effects via antibody-dependent cellular cytotoxicity in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2018;9:22480-22497.
71. Lin CW, Sun MS, Wu HC. Podocalyxin-like 1 is associated with tumor aggressiveness and metastatic gene expression in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2014; 45:710-718.

72. Wu Y, Liang X, Ni J, Zhao R, Shao S, Lu S, Han W, Yu L. Effect of ISM1 on the Immune Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:681240.
73. Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Nakazawa S, Iwasaki M, Sakabe JI, Umayahara T, et al. Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: Possible role for atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2019; 95:107-112.
74. Alam MT, Nagao-Kitamoto H, Ohga N, Akiyama K, Maishi N, Kawamoto T, et al. Suprabasin as a novel tumor endothelial cell marker. *Cancer Sci* 2014; 125:1533-1540.
75. Zhou Z, Zhang Z, Chen H, Bao W, Kuang X, Zhou P, et al. SBSN drives bladder cancer metastasis via EGFR/SRC/STAT3 signalling. *Br J Cancer* 2022; 127:211-222.
76. Di Bartolomeo L, Vaccaro F, Irrera N, Borgia F, Li Pomi F, Squadrito F, Vaccaro M. Wnt Signaling Pathways: From Inflammation to Non-Melanoma Skin Cancers. *Int J Mol Sci* 2023; 24:1575.