



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KERATOAKANTOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOM TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ
FOXP3+ REGÜLATUVAR T LENFOSİTLERİN VE
TÜMÖRAL PROGRAMÜLİN EKSPRESYONUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yeşim DEDE YUMRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Şubat 2025
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KERATOAKANTOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOM TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ
FOXP3+ REGÜLATUVAR T LENFOSİTLERİN VE
TÜMÖRAL PROGRANÜLİN EKSPRESYONUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yeşim DEDE YUMRU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vefa Aşlı ERDEMİR**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği “Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu (Proje No: 1/2024)” tarafından desteklenmiştir.

**Şubat 2025
İSTANBUL**

ONAY SAYFASI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Yeşim DEDE YUMRU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "KERATOAKANTOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ FOXP3+ REGÜLATUVAR T LENFOSİTLERİN VE TÜMÖRAL PROGRAMULİN EKSPRESYONUN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK

Patoloji Anabilim Dalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Esmâ İNAN YÜKSEL

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2025

İMZALI BEYANNAME

'Keratoakantom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Tümör Mikroçevresindeki Foxp3+ Regülatuar T Lenfositlerin ve Tümöral Progranülin Ekspresyonun Karşılaştırılması' isimli uzmanlık tezinde Dr. Yeşim DEDE YUMRU,

- Bu tezin kabulünde önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtilmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtilmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanılmıştır.

Şubat 2025

Dr. Yeşim DEDE YUMRU

İmza

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanlarım Prof. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR ve Prof.Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Yeşim DEDE YUMRU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, hekimlik sanatını anlamamı sağlayan; disiplin, düzen, hasta ve hastalıklarla analitik bir yaklaşımı, etik ve ahlaki değerleri öğreten; her zaman desteğini hissettiren ve bizleri birer evladı gibi gören, gerek mesleki gerekse kişisel hayatımızda arkamızda duran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e

Bilgisi, tecrübesi ve örnek duruşuyla mesleki gelişimime her zaman katkı sağlayan; bana her açıdan ilham veren, bir gün onun gibi bir hekim olabilmeyi arzuladığım; tez sürecinde ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan ve cesaretlendiren değerli tez hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e,

Dermatopatolojiye olan sevgimi güçlendiren, bilgi birikimi ve görsel zekasıyla bana her zaman ilham veren; yoğun programına rağmen tez sürecimde bana vakit ayırarak desteğini esirgemeyen ayıran ve beni kendi asistanı gibi görüp değer veren, kıymetli hocam Prof. Dr. Bengü Çobanoğlu Şimşek'e

Eğitimim boyunca hem dermatolojiye hem de hekimliğe dair bana çok kıymetli şeyler öğreten, bilgilerinden ve rehberliklerinden her zaman faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman, Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran ve Prof. Dr. Güldehan Atış'a, Dr. Öğr. Üyesi Ozan Erdem'e,

Eğitimime verdikleri katkılar ve mesleki yolculuğumda birlikte çalışmanın mutluluğunu yaşadığım, kliniğimizin değerli uzmanları Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşi ve Dr. Hasan Aksoy'a,

Bu zorlu asistanlık sürecinde hayatıma değer katan, yalnızca yol arkadaşım değil, artık hayatımın ayrılmaz bir parçası olan sevgili arkadaşlarım Dr. Büşra Demirci, Dr. Umut Mert Yıldırım, Dr. Tunç Özen, Dr. Öykü Gönüllü, Dr. Begüm Önlen, Dr. İlksen Yağmur Yakut ve ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım kliniğimizin tüm hemşirelerine, personel arkadaşlarıma ve sekreterlerimize,

Tez süresince beni misafir eden, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, Patoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma ve personel arkadaşlarıma,

Mesleki hayatımda attığım bu zorlu ve meşakkatli adımlarda beni her zaman destekleyen; sevgilerini, emeklerini ve varlıklarını her zaman hissettiren sevgili sevgili annem, babam ve ablamlarıma,

Ve hayatımın yeni ve belki de en güzel bölümü olan bu dönemin mimarı, tez süresince yaşadığımız tüm zorluklara rağmen her zaman beni destekleyen, ayağa kaldıran ve güç veren sevgili hayat arkadaşım eşim Uğur Yumru'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgimi sunuyorum.

Dr. Yeşim Dede Yumru



İÇİNDEKİLER

BİLGİLENDİRME	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KERATOAKANTOM	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyopatogenez.....	3
2.1.3. Klinik Özellikler	4
2.1.4. Tanı.....	4
2.1.5. Tedavi ve Takip	7
2.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	8
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	8
2.2.2 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri.....	8
2.2.3. Klinik ve Tanı.....	9
2.2.4. Histopatoloji.....	9
2.2.5. Tedavi ve Prognoz.....	10
2.3. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ	12
2.3.1. Regülatuar T Lenfositler	13
2.4. PROGRANÜLİN	15
3. GEREKÇE ve YÖNTEM	17
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI	17
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	18
3.3. ÇALIŞMA VERİ TABANININ OLUŞTURULMASI	18
3.4. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	19
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM	20
3.6. İMMÜNREAKTİVİTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. KLİNİK ve HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	23
4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	63
EK-1: Etik Kurul Onay Formu	63
EK-2: Hasta Takip Formu.....	66
EK-3: Benzerlik Oranı	68

KISALTMALAR

AIDS	Edinsel bağıışıklık yetmezlik sendromu.
AJCC.....	Amerikan Ortak Kanser Komitesi.
AK.....	Aktinik keratoz.
ASH	Antijen sunucu hücre.
BCL-2	B hücreli lenfoma-2.
BerEP4.....	Epitelyal hücre adhezyon molekülü.
BHK.....	Bazal hücreli karsinom.
BWH	Brigham and Women's Hospital.
CDKN2A	Siklin bağıımlı kinaz inhibitör 2A.
CK5/6.....	Sitokeratin 5/6.
CTLA-4.....	Sitotoksik T lenfosit antijeni-4.
DH.....	Dendritik hücre.
DNA.....	Deoksiribonükleik asit.
EMA	Epitelyal membran antijeni.
FOXP3	Forkhead box protein P3.
GITR.....	Glukokortikoid indüklenebilir tümör nekroz faktör reseptörü.
GRN.....	Granülin.
H&E.....	Hematoksilen-Eozin.
HPV	İnsan papilloma Virüsü.
İBH	İnflamatuvar bağıırsak hastalığı.
ICAM.....	Hücreler arası adezyon molekülü.
ICOS	İndüklenebilir T hücre ko-stimülatör.
IDO	İndolamin 2,3-Dioksijenaz.
IFN- γ	İnterferon gama.
IL-2	İnterlökin-2.
IL-4	İnterlökin-4.
IL-6	İnterlökin-6.
IL-10	İnterlökin-10.
IL-35	İnterlökin-35.
kSHK	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom.
MHC-I.....	Major histokompatibilite kompleksi I.
MMP	Matris metalloproteinaz.

MTX	Metotreksat.
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı.
NOTCH1.....	NOTCH reseptör 1.
NK Hücreler.....	Doğal öldürücü hücreler.
OX40.....	Tümör nekroz faktörü reseptörü ailesi üyesi-4.
PD-1	Programlanmış hücre ölümü-1.
PD-L1	Programlanmış hücre ölümü ligandı-1.
PET/B	Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi.
PRGN.....	Progranülin.
RA.....	Romatoid artirit.
RAS.....	Rat sarcoma virüs onkogeni
SHK	Skvamöz hücreli karsinom.
SK	Seboreik keratoz.
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi.
TAM.....	Tümörle ilişkili makrofajlar.
TAN	Tümörle ilişkili nötrofiller.
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü beta.
Th1	T helper 1 hücre.
Th2.....	T helper 2 hücre.
Th9.....	T helper 9 hücre.
Th17.....	T helper 17 hücre.
TIF	Tümörle ilişkili fibroblastlar.
TIM.....	Tümörle ilişkili makrofajlar.
TIL	Tümör infiltre eden lenfositler.
TMA	Doku mikroarray.
TMÇ.....	Tümör mikroçevre.
TNF- α	Tümör nekroz faktörü.
TNFR.....	Tümör nekroz faktörü reseptörü.
Treg.....	T regülatüvar hücreler.
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü.
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü.
UV.....	Ultraviyole.
UVB.....	Ultraviyole-B.
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü.

TABLO LİSTESİ

Table 3.1:	Çalışmamızda kullanılan antikorların özellikleri	20
Tablo 4.1:	Keratoakantom klinikopatolojik bulgular.....	24
Tablo 4.2:	Kutanöz SHK olgularının klinik bulguları.	26
Tablo 4.3:	Keratoakantom ve kutanöz SHK olgularının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 4.4:	Kutanöz SHK olgularının histopatolojik bulguları.....	27
Tablo 4.5:	Kutanöz SHK olgularının klinik takipleri ve özellikleri.	28
Tablo 4.6:	Keratoakantom ve kutanöz SHK olgularının özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri.....	29
Tablo 4.7:	CD4 immünohistokimya boyanma özellikleri.....	30
Tablo 4.8:	CD8 immünohistokimyasal boyanma özellikleri.	31
Tablo 4.9:	FOXP3 immünohistokimyasal boyanma özellikleri.....	33
Tablo 4.10:	Tümöre infiltrate hücreler arasındaki korelasyonlar.	34
Tablo 4.11:	Kutanöz SHK'de tümöre infiltrate hücreler arasındaki korelasyon.....	34
Tablo 4.12:	Progranülin immünohistokimyasal boyanma özellikleri.....	35
Tablo 4.13:	Keratoakantom olgularında progranülin ekspresyonu ile tümöre infiltrate hücreler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.15:	Kutanöz SHK olgularının histolojik dereceleri ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.	39
Tablo 4.16:	Kutanöz SHK olgularının tümör evresi (T) ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.	40
Table 4.17:	Kutanöz SHK olgularının lenfositik konak yanıtı ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.	41

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1: Sağ lateral malleol çevresinde ortasında keratotik tıkaçlı krater benzeri nodüler lezyon. A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro görünüm. 4
- Şekil 2.2: Keratoakantomun histopatolojisi (H&E boya). A) Simetrik krater biçimli skuamöz epitelyal hiperplazi (x40 büyütme). B) Tümörün tabanındaki berrak camsı görünümündeki keratinositler (x100 büyütme). 6
- Şekil 2.3: Sol mandibular alanda ortası ülser, kurutlu, pembe nodüler lezyon. A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro görünüm. 9
- Şekil 2.4: Kutanoz SHK histopatolojisi (H&E boya). A) Dermise invaze olan ve keratin incileri içeren atipik skuamöz epitelyal hiperplazi (x40 büyütme). B) Tümörün dermise invazyonu (x100 büyütme). 10
- Şekil 2.5: Kutanoz skuamöz hücreli karsinomun tümör mikroçevresindeki hücrel bileşenlerin birbirleriyle etkileşimi. 13
- Şekil 4.1: CD4 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük CD4+ hücreli KA olgusu. B) Yüksek CD4+hücreli KA olgusu. C) Düşük CD4+ hücreli kSHK olgusu. D) Yüksek CD4+hücreli kSHK olgusu. 30
- Şekil 4.2: CD8 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük CD8+ hücreli KA olgusu. B) Yüksek CD8+hücreli KA olgusu. C) Düşük CD8+ hücreli kSHK olgusu. D) Yüksek CD8+hücreli kSHK olgusu. 32
- Şekil 4.3: FOXP3 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük FOXP3+ hücreli KA olgusu B) Yüksek FOXP3+hücreli KA olgusu. C) Düşük FOXP3+ hücreli kSHK olgusu D) Yüksek FOXP3+hücreli kSHK olgusu. 33
- Şekil 4.4: Keratoakantomda immünohistokimyasal progranülin boyanma (x100 büyütme). A) Zayıf derecede boyanma gösteren KA olgusu. B) Orta derecede boyanma gösteren KA olgusu. C) Güçlü derecede boyanma gösteren KA olgusu. 35
- Şekil 4.5: Kutanoz SHK'de immünohistokimyasal progranülin boyanma (x100 büyütme). A) Negatif boyanma gösteren kSHK olgusu. B) Zayıf derecede boyanma gösteren kSHK olgusu. C) Orta derecede boyanma gösteren kSHK olgusu. D) Güçlü derecede boyanma gösteren kSHK olgusu. 36

ÖZET

KERATOAKANTOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ FOXP3+ REGÜLATUVAR T LENFOSİTLERİN VE TÜMÖRAL PROGRANÜLİN EKSPRESYONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Keratoakantom (KA), kendiliğinden gerileyen klinik seyriyle benign bir deri tümörü olarak bilinse de kutanöz skuamöz hücreli karsinomdan (kSHK) ile klinik ve histopatolojik olarak ayırt etmek zor olabilir. KA'nın regresyon göstermesinde immün sistemin rolü ise tartışmalı bir konudur. Tümöral çevrede yer alan CD8+ ve CD4+ T lenfositler, tümörü tanıyıp yok ederek baskılayıcı rol oynayabilirken; FOXP3+ regülatör T lenfositler (Treg) gibi immünsüpresif hücreler de tümör gelişimine katkı sağlayabilir. Çalışmamızın amacı, bu iki tümörün immün çevresindeki T lenfosit hücre profilleri ile tümörogenezde rol oynayan büyüme faktörü progranülin (PRGN) arasındaki ilişkiyi belirlemek ve KA'nın regresyonundaki potansiyel mekanizmaları ayrıntılı bir şekilde incelemektir.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 2017-2024 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak tanısı almış 30 KA ve 33 kSHK olgusu dahil edildi. Tümörlerin biyopsi/eksizyon doku örneklerine immünohistokimyasal olarak CD4, CD8, FOXP3 ve PRGN boyaları uygulandı.

Çalışmamızda, KA olgularının %30'unda (n=9) tanısal biyopsi yapılmış ve bu olgulardan 4'ünde biyopsi sonrası regresyon gözlenmişken, kSHK olgularının %63,6'sına (n=21) tanısal biyopsi yapılmış ve hiçbirinde regresyon meydana gelmemiştir. Her iki tümörün immün çevresinde CD8+ hücrelerin, CD4+ hücrelerden daha baskın olduğu tespit edildi (kSHK p=0.018, KA p=0.014). Bunun yanı sıra, kSHK ile KA olguları arasında CD4+ ve CD8+ hücreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (p=0,109). Her

iki tümörün stromasını infiltre eden CD8+ ile FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,000$). KA olgularının büyük çoğunluğunda (%96,7) zayıf ile orta düzeylerde tümöral PRGN ekspresyonu gözlenirken, kSHK olgularının çoğunluğunda (%78,5) orta ile güçlü düzeylerde PRGN ekspresyonu tespit edilmiştir, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,240$). Ayrıca, orta ile güçlü düzeylerde PRGN ekspresyonu gösteren KA olgularında, infiltre FOXP3+ hücre sayısının, zayıf düzeyde PRGN ekspresyonu gösteren KA olgularından anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,007$). kSHK olgularında ise, PRGN ekspresyonu ile CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$)

Sonuç olarak, KA'nın stromasındaki CD8+ lenfositlerin CD4+ lenfositlere baskın olması, regresyonun CD8+ hücre aracılı immün çevrede gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, KA lezyonlarında PRGN ekspresyonunun, immünsüpresif FOXP3+ Treg hücrelerinin artışı tetikleyen bir faktör olarak rol oynayabileceği dikkat çekmektedir. FOXP3+ hücre sayısı ile CD8+ hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulunması ise, Treg hücrelerinin immün çevredeki bilinen baskılayıcı etkisinin, sitotoksik CD8+ hücrelerinin sayısal olarak azalmasına neden olmadan, bu hücrelerin fonksiyonlarını etkisiz hale getirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, kSHK lezyonlarında, KA gibi benign süreçler izleyen tümörlere göre daha fazla PRGN eksprese edildiği ortaya konulmuştur. Ancak, KA ile ayırımında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla incelenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: FOXP3+ T lenfosit, Keratoakantom, Progranülin, Skuamöz Hücreli Karsinom.

ABSTRACT

COMPARISON OF FOXP3+ REGULATORY T LYMPHOCYTES AND TUMORAL PROGRANULIN EXPRESSION IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF KERATOACANTHOMA AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA

A keratoacanthoma (KA) is known as a benign skin tumor that can show spontaneous regression, but the clinicopathologic distinction between it and cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) can be challenging. Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) may both show antitumoral effects and contribute to tumor development with immunosuppressive subtypes such as FOXP3+ regulatory T lymphocytes (Treg). The aim of our study is to determine the relationship between TILs and the expression of progranulin (PRGN), a growth factor that is involved in tumorigenesis, in both tumors and to reveal potential mechanisms in the regression of KA.

The study included 30 cases of KA and 33 cases of SCC diagnosed between 2017 and 2024 at Istanbul Medeniyet University Süleyman Yalçın City Hospital. CD4, CD8, FOXP3 and PRGN immunohistochemistry was performed on biopsy/excision tissue samples of the tumors.

In this study, CD8+ cells were found to be higher than CD4+ cells in the stroma of both tumors. CD4+ and CD8+ cells was significantly higher in SCC than in KA ($p=0.018$, $p=0.014$, respectively), but the number of FOXP3+ cells was not significantly different between them ($p=0.109$) In addition, there was a significant positive correlation between CD8+ and FOXP3+ cells infiltrating the tumor stroma ($p=0.000$). The majority of KAs were observed to express low to moderate PRGN, while the majority of SCCs were found to express moderate to high PRGN, but the difference was not significant ($p=0.240$). Furthermore, FOXP3+ cells was significantly higher in KAs with moderate-strong PRGN

expression than in those with weak PRGN expression ($p=0.007$). In SCCs, no significant correlation was found between PRGN expression and the number of CD4+, CD8+, FOXP3+ cells and CD8+/FOXP3+ ratio.

In conclusion, CD8+ cells were found more than CD4+ cells in the tumor microenvironment of KAs, suggesting that regression of KAs is mediated by CD8+ lymphocytes. In addition, the correlation between PRGN expression and Treg cells in KAs supports the antitumoral effect of PRGN via Treg cells in promoting tumorigenesis. On the other hand, the positive correlation between FOXP3+ and CD8+ cells suggests that the immunosuppressive effect of Treg cells may be achieved by suppressing the functions of these cells without causing a decrease in CD8+ cells. In addition, it has been demonstrated that SCCs express PRGN at a moderate to high level compared to benign tumors such as KA, and it is emphasized that it should be further investigated to be used as a biomarker for differentiation with KA.

Keywords: FOXP3+ T lymphocyte, keratoacanthoma, progranulin, squamous cell carcinoma.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Keratoakantom (KA), genellikle yüz, boyun veya eller gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan, hızlı büyüyen, kubbe şeklinde ve kendiliğinden gerileme eğilimi gösteren bir deri tümörüdür (1).

Keratoakantom ile kutanöz skuamöz hücreli karsinom (kSHK) arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar KA'nın, kSHK'nin düşük dereceli bir alt türü olarak kabul edilmesi gerektiğini savunurken; KA'nın kendiliğinden gerileyebilen doğası olması nedeniyle bazı araştırmacılar, KA'nın gerçek bir kanser olmadığını ve benign bir tümör olarak kabul edilmesi gerektiğini savunurlar (1).

Keratoakantom ve kSHK klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilmesi zor olabilir. Keratoakantomun tipik olarak, klinikte ani başlangıç gösterip hızla büyüme, olgunlaşma ve ardından gerileme evreleri geçirmesi; histopatolojik olarak ise kSHK'den farklı yapısal ve sitolojik özellikler sergilemesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Keratoakantomun kendiliğinden gerilemesinde immünolojik sistemin rolü olduğu düşünülmektedir. Tümör mikroçevresini oluşturan immün hücreler, tümörün büyümesi ve progresyonunu kontrol altına alabildiği gibi, immünsüpresif çevre yaratarak tümörün ilerlemesine de neden olabilmektedir (2). Tümörü infiltre eden sitotoksik CD8+ ve CD4+ T lenfositler, tümör hücrelerini tanıyıp yok ederek anti-tümör etki gösterirler. Tümörü infiltre eden CD4+ T lenfositlerin subpopulasyonu olan regülatuar T lenfositler (Treg) ise birçok mekanizmayla immün hücreleri baskılayıp pro-tümörjenik etkiye sahiptirler. FOXP3, forkhead/winged helix transkripsiyon ailesinin bir üyesi olup CD4+ Treg'lerin fonksiyonu ve gelişmesinde rol alır. FOXP3, Treg hücrelerinin belirlenmesi için en spesifik belirteçtir (3)

Progranülin (PRGN) sıklıkla epitelyel hücreleri, immün hücreler, makrofajlar, nöronlar, adipozitler ve kondrositler tarafından salgılanan glikoprotein yapıda bir,

hematopoez gibi bir çok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alır. Ayrıca, tümör mikroçevresini düzenler, immün hücreleri baskılar ve tümöral immün kaçışa katkıda bulunarak tümörigenezde yer alır. Yapılan çalışmalarda T lenfosit çoğalmasını baskıladığı ve Treg oluşumu uyardığı gösterilmiştir (4,5).

Progranülin'in meme kanseri, over kanseri, glioblastom, hepatoselüler kanser, multiple myelom, özofagial skuamöz hücreli karsinom ve laringeal karsinom gibi birçok kanserde ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bazı kanserlerde metastazı arttırdığı ve tedavi direncine neden olduğu da gösterilmiştir. Bu yönüyle PRGN, kanserlerde prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (5).

Keratoakantom ve kSHK'leri infiltre eden antitümörijenik/protümörijenik T lenfosit profilleri ve tümör hücreleri tarafından eksprese edilen PRGN ile arasındaki ilişkisini anlamak; bu iki deri tümörünün tümör mikroçevresine ışık tutmada, immunohistokimyasal olarak ayırt edilmesinde, prognostik açıdan değerlendirilmesi açısından katkı sağlayabilir. Bu araştırma, KA ve kSHK'nin tümör mikroçevresinin karşılaştırılmasını ve KA'nın kendiliğinden gerilemesinde, immünsüpresif FOXP3+ Treg ve PRGN'nin etkisinin olup olmadığını saptamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOAKANTOM

Keratoakantom, genellikle güneş ışığına maruz kalan derideki kıl folikülü hücrelerinden gelişen, büyüme ve gerilemesi arasında geçen süre yaklaşık 4-6 ay olan bir deri tümörüdür (6) Bu tümörün benign mi yoksa malign mi olduğu uzun yıllardır tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar KA'yı iyi huylu bir tümör olarak kabul ederken, diğerleri kSHK'nin iyi diferansiyensiye bir alt tipi olarak görmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün "Cilt Tümörleri" başlıklı beşinci baskısında ise bu lezyonların ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve birbirleriyle karıştırılmaması gerektiğini vurgulanmaktadır (7)

2.1.1. Epidemiyoloji

Keratoakantomların görülme sıklığı hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte, bazı raporlara göre, sporadik KA insidansı 100-150/100.000 olup, erkeklerde kadınlara göre siktir. Ancak, bu sayı muhtemelen KA lezyonlarının iyi diferansiye kSHK olarak yanlış sınıflandırılması, vakaların yeterince bildirilmemesi veya teşhis konulmadan önce kendiliğinden gerilemesi nedeniyle büyük ölçüde yanlıştır (8) Her yaşta görülebilmemesine rağmen en çok 65-71 yaş aralığında görülür (9)

2.1.2. Etiyopatogenez

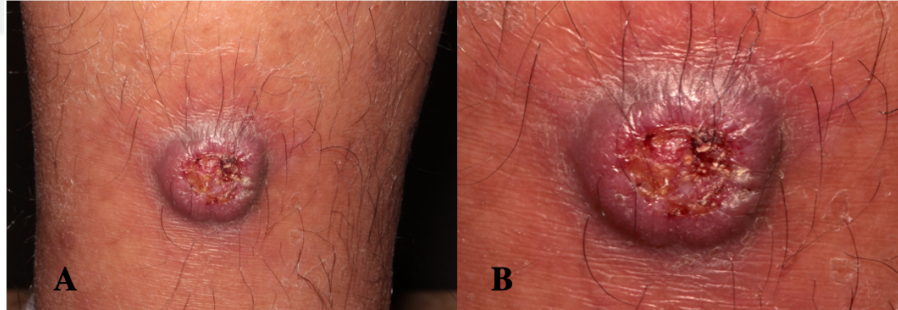
Keratoakantomun foliküllerden köken aldığı öne sürülmüştür. KA, foliküler infundibulumun altındaki dış kök kılıfından gelişebilir; bu folikül bölgesi, KA kliniğine benzer şekilde regrese olup yeniden büyüme yeteneğine sahiptir. Keratoakantomların oluşumunu tetikleyen mekanizmalar hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Çoğu KA'nın güneşe maruz kalan bölgelerde ve açık tenli insanlarda ortaya çıkması ultraviyole (UV) ışınlarını en önemli risk faktörü haline getirmiştir (10).

Keratoakantomların, cerrahi müdahaleler, kriyoterapi, lazer uygulamaları, kimyasal soyma işlemleri ve çeşitli mekanik travmalardan sonra da gelişebildiği gösterilmiştir (11).

İmmünsüpresif ilaçlar (örn. uzun süreli kortikosteroid, azatiyopürin) ve kalıtsal ya da edinsel immün yetmezlikler (örn. organ nakilleri, lösemi), KA gelişiminde önemli risk faktörleri olarak görülmektedir (11).

2.1.3. Klinik özellikler

Keratoakantomlar, genellikle baş-boyun ve kollarda güneşe maruz kalan deri bölgelerinde soliter bir lezyon olarak ortaya çıkar. Karakteristik klinik prezentasyonu haftalar aylar içerisinde hızlıca gelişim gösteren 1-2 cm çapında soliter, kubbemsi, ortası keratotik tıkaçlı papülonodüler lezyonlardır (Şekil 2.1). Klinikte karakteristik olarak proliferasyon, maturasyon, regresyon olmak üzere trifazik gelişim göstermektedir. Hızlıca büyüme gösteren tümöral kitle krateriform ülser halini alıp, haftalar aylarca maturasyon fazında kaldıktan sonra kendiliğinden regrese olup, atrofik hipopigmente skar bırakabilir. Başlangıcından kendiliğinden gerilemesine kadar olan süreç genellikle 4 ila 6 ay içinde gerçekleşmektedir (1,12).



Şekil 2.1. Sağ lateral malleol çevresinde ortasında keratotik tıkaçlı krater benzeri nodüler lezyon. A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro görünüm.

2.1.4. Tanı

Keratoakantomun tanısı, 3 temel bulguya dayandırılabilir. Bunlar; klinik olarak aniden ortaya çıkıp haftalar ya da aylar içerisinde hızlıca büyüyerek klasik krateriform görünüme sahip olması, proliferasyon-maturasyon-regresyon şeklinde trifazik seyir göstermesi ve uygun biyopsi örneğiyle yapılan histopatolojik incelemedir (11).

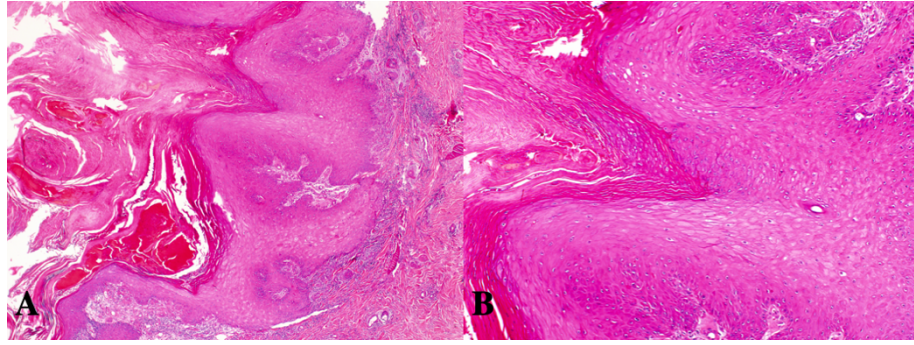
Keratoakantomların klinikte soliter, küçük papül olarak başlayıp kubbemsi, ortası keratotik tıkaçlı umblike nodül olarak olgunlaştıktan sonra, tedavisiz 4-6 ay içerisinde

spontan regresyonla seyretmesi, tanı koymada en büyük yardımcı klinik bulgulardır (6). Ancak, kSHK de KA gibi hızlı bir şekilde büyüyüp krater benzeri klinik görünüme sahip olabilir. Ayrıca büyüme evresindeki KA ile kSHK'nin histopatolojik olarak benzerlikleri mevcuttur. Bu nedenle, bazı araştırmacılar tarafından klinik olarak spontan regresyon bulgusu, KA tanısında altın standart olarak değerlendirilmiştir. Klinik ve histopatolojik olarak şüpheli KA lezyonunun, 1 ay boyunca izlenip regresyon belirtileri göstermesi halinde kesin KA olarak sınıflandırılabilceğini savunmuşlardır (13).

Histopatolojik inceleme için yapılacak en uygun biyopsi teknikleri; lezyonun ya tamamını içeren eksizyon ya da merkezinden başlayıp sağlam deri kenarına uzanan ve subkutan yağlı dokuyu da içeren fusiform kısmi eksizyondur. Bu şekilde alınan bir biyopsi, lezyonun sitolojik özellikleri dışında, KA'nın karakteristik mimarisini de değerlendirebilmeyi mümkün kılar. KA ve kSHK'nin sitolojik özellikleri benzer olsa da, tümörün mimarisi genellikle ayrımı sağlar (9). Uygun olmayan teknikle biyopsi alınması kSHK/KA tanı oranını artırarak gereksiz tedavi modaliteleri uygulanmasına sebebiyet verebilmektedir (14).

Keratoakantomların klinik gelişim fazlarına göre histopatolojik özellikleri değişkenlik gösterebilmektedir (15). Erken-proliferasyon fazında, bazıları infundibular yapıları andıran soluk pembe keratinosit hücre proliferasyonu ve epitelyal invajinasyonlar izlenir (16). Erken fazda lezyonun tabanında berrak ve camsı görünüme sahip keratinositler görülür ve çevre stromadan belirgin olmayan bir demarkasyon hattıyla ayrılır (15). Lezyon periferindeki keratinositler düşük nükleer/sitoplazmik orana ve minimal nükleer atipiye sahip olabilirler (17). Ayrıca, inflamasyon, histiyositler, eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücrelerinin bir karışımının mevcut olduğu bir mikst tablo ile görülebilir (18).

Maturasyon fazındaki KA histopatolojisi, özellikle egzofitik ve endofitik büyüme paterni ile belirginleşir. Bu durumda hem yüzeye hem de dermise doğru uzanan epitelyal proliferasyon görülür. Keratoakantomanın merkezi, keratotik bir tıkaç ile dolu simetrik krater biçiminde bir yapı ile karakterizedir. Periferik tümör adaları da normal epidermisin oluşturduğu sarkmış epitelyal dudaklarla desteklenerek genellikle sınırlı görünümündedir (Şekil-2.2) (7).



Şekil 2.2. Keratoakantomun histopatolojisi (H&E boya). A) Simetrik krater biçimli skuamöz epitelyal hiperplazi (x40 büyütme). B) Tümörün tabanındaki berrak camsı görünümündeki keratinositler (x100 büyütme).

Regrese fazdaki KA, krateriform mimarisini devam ettirmesine rağmen, etrafı incelmış epidermisle çevrili daha sık keratin dolu kraterlere dönüşür. Bu fazda, lezyon periferindeki berrak görünümündeki pembe keratinositlerin azalmasıyla birlikte dermal papillarda lenfositik hücre infiltrasyonu ve fibrozis izlenir. Tamamen regrese olan KA'nın histopatolojisinde ise epidermal atrofiyle birlikte krateriform görünümünü yitirmiş, çökük bir epidermal lezyon görülür (19).

Keratoakantomu kSHK'den ayırt etmek için yeterince duyarlı ve spesifik bir kriter henüz keşfedilememiştir. KA'da simetri, merkezi keratotik tıkaç, epitelyal dudaklar ve tümör-stroma arasındaki keskin sınır hattı ve yalnızca lezyon periferinde sitolojik atipi görülürken kSHK'de ise asimetri, tümör-stroma arasında kademeli geçiş alanları, ülserasyon, çok sayıda mitoz ve pleomorfizimin dağınık yerleşimi dikkat çekmektedir (1,7,18,20).

Keratoakantom, immünohistokimyasal olarak epitelyal farklılaşma ve hücreler arası adezyon belirteçleri açısından kSHK'lardan bazı farklılıklar göstermektedir (1,11). KA'nın foliküler dış kök kılıfından köken aldığı düşünülmektedir ve bu nedenle keratin 5 ve 14'ün pozitif boyanması beklenir (21). Ayrıca, KA'larda hücreler arası adezyon molekülleri olan VCAM, ICAM, sindekan-1, E-kadherin ve desmogleinler gibi belirteçlerin daha yüksek ekspresyon gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur (1,11,22,23).

Genel olarak, kSHK'lar, daha yüksek proliferasyon sahip olup, hücre döngüsü belirteçleri, büyüme faktörleri ve apoptoz düzenleyici proteinlerin ekspresyon seviyeleri KA'lara kıyasla belirgin bir şekilde artış göstermektedir (1,24). Hücre döngüsünün bir göstergesi olan Ki-67 proteini, kSHK'larda tüm tümör hücrelerinde yaygın olarak boyanırken, KA'larda yalnızca tümörün bazalinde pozitif boyanma gözlemlenmektedir (7).

Araştırmalara göre, regresyon gösteren KA'lar, anti-apoptotik BCL-2 proteini ve tümör baskılayıcı p53 proteininin ekspresyonunu, kSHK göre daha düşük düzeylerde sergilerken, pro-apoptotik BAK proteinini daha yüksek seviyelerde ifade etmektedir (25,26). Bu pro/anti-apoptotik proteinlerin dengesi, her iki tümör tipinin biyolojik davranış farklılıklarını açıklar; kSHK'lar büyüme eğilimindeyken, KA'lar çoğunlukla regresyon gösterir (26).

2.1.5. Tedavi ve takip

KA'nın tedavisi ve takibi uzun yıllardır tartışılmaktadır. Literatürlerde binlerce KA olgusu olmasına rağmen, az bir kısmının spontan regresyona uğradığı bildirilmiş ve bunlardan çok azı seri fotoğraflama ile belgelenebilmiştir. KA'nın regresyona uğramadan önceki nihai boyutunu veya potansiyel olarak şekil bozukluğuna yol açabilecek bir skarla iyileşip iyileşmeyeceğini tahmin etmek mümkün değildir (27). Ayrıca, kSHK ile ayrımında histopatolojiye ihtiyaç duyulması sebebiyle terapötik müdahale önerilmektedir (28).

Soliter KA tedavisinde altın standart temiz cerrahi sınırlarla cerrahi eksizyondur. KA için belirlenmiş spesifik cerrahi sınır olmamakla birlikte, iyi diferensiyel SHK tedavisinde olduğu gibi 5 mm'lik sınırla eksizyon önerilmektedir (29). Mohs cerrahisi ise yüz gibi hassas bölgelerde bulunan veya dev KA'lar için doku koruyucu cerrahiye ihtiyaç duyulan hastalarda tercih edilerek morbidite azaltılabilir. Ayrıca, standart eksizyon ve Mohs cerrahisi benzer nüks oranlarına (<%1) sahiptir ve diğer tüm tedavi yöntemleriyle kıyaslandığında bu oran önemli ölçüde daha düşüktür (30).

Tedavi olarak konservatif bir yaklaşım benimsenecekse, tümör her 2-3 haftada bir fotoğraflanmalı ve lezyonun boyutunda bir azalma veya en azından büyümesinin durduğuna dair bir ipucu aranmalıdır. Eğer malignite belirtileri gelişirse tümörün eksizyonu yapılmalıdır (27).

KA tanısı alan hastalarda rutin takip için uzlaşmış bir süre olmamakla birlikte hastaların nüks açısından izlenmesi önerilmektedir. Hastalarda %1 ile %8 arasında değişen oranlarda nüks meydana gelebilmektedir. Ayrıca, cerrahi, kriyoterapi ve fotodinamik tedavi sonrasında köbnerizasyon sonucu tedavi bölgesinde 1 hafta ile 8 ay içinde yeni bir KA ortaya çıkabilir (11).

2.2. KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Kutanöz SHK, epidermisin veya deri eklerinin keratinize hücrelerinden köken alan, bazal hücreli karsinomdan sonra en yaygın ikinci nonmelanom deri kanseridir. Deri kanserlerinin %20'sini oluşturduğu bilinmekle birlikte dünya çapında artan bir insidansa sahiptir (31,32). Ülkeden ülkeye insidansı değişkenlik göstermekle birlikte Avrupa verilerine göre insidans erkeklerde 100.000'de 9 ila 96 ve kadınlarda 100.000'de 5 ila 68 arasında olarak raporlanmıştır. Genel olarak, özellikle ileri yaşlarda insidans oranları dramatik şekilde artmakta ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek görülmektedir (31).

2.2.2 Etiyopatogenez ve risk faktörleri

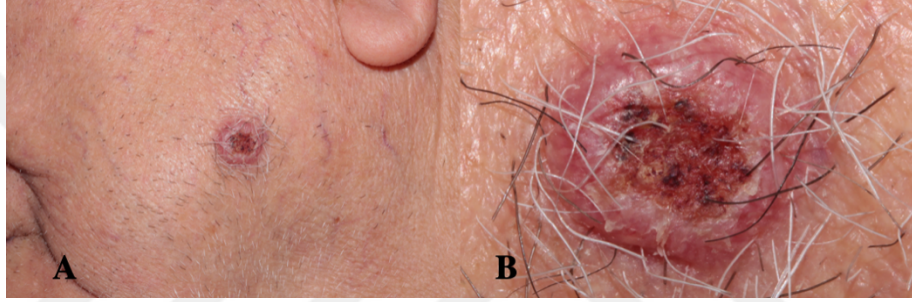
Kutanöz skuamöz hücreli karsinom için başlıca risk faktörleri arasında ileri yaş, güneş ışığına maruziyet ve UV ışınlarına duyarlı cilt bulunur (33).

Klasik karsinogenez modeline göre, kSHK'nin gelişimi, başlangıçta sıklıkla UV ışınlarının yol açtığı bir dizi genetik değişiklik ve mutasyon gerektirir. Bu değişiklikler çoğunlukla tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerle ilişkilidir. Tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, genetik instabilite ve hücre döngüsü kontrolündeki bozulmalar sonucunda epidermiste normal yapının kaybına ve hücrel atipiye neden olarak, bir öncü lezyonun ortaya çıkmasına yol açar. Bu durum, genellikle 'aktinik keratoz (AK)' olarak tanımlanan bir keratinizasyon bozukluğu olarak gözlemlenir. İlerleyen aşamalarda, ek mutasyonlar ve onkogenlerdeki değişiklikler, neoplastik özelliklerin gelişimini ve invaziv karsinomaya dönüşümü teşvik edebilir (34). kSHK'lerde en yaygın genetik anormallik, UVB ışınlarının neden olduğu p53 genindeki mutasyonlardır. P53, AK'lerde ve in situ kSHK'lerde sıklıkla mutasyona uğrar; bu da p53 kaybının tümör invazyonundan önce gerçekleştiğini gösterir (35). Ayrıca, kSHK'de sıkça gözlemlenen diğer genetik mutasyonlar arasında CDKN2A, RAS ve NOTCH1 bulunmaktadır (32).

Kutanöz SHK'ların etiyojisinde UV maruziyeti dışında, çevresel faktörler arasında iyonize radyasyon, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (katran gibi), nitrozaminler ve alkilleyici maddeler, sigara ve tütün kullanımı, yüksek riskli HPV enfeksiyonu yer almaktadır (32). Ayrıca, kronik immünsüpresyon, kSHK'nin gelişiminde önemli bir etken olabilir. AIDS, uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı ve maligniteler de bağışıklık sistemini baskılayarak kSHK riskini artırabilir (36,37).

2.2.3. Klinik ve tanı

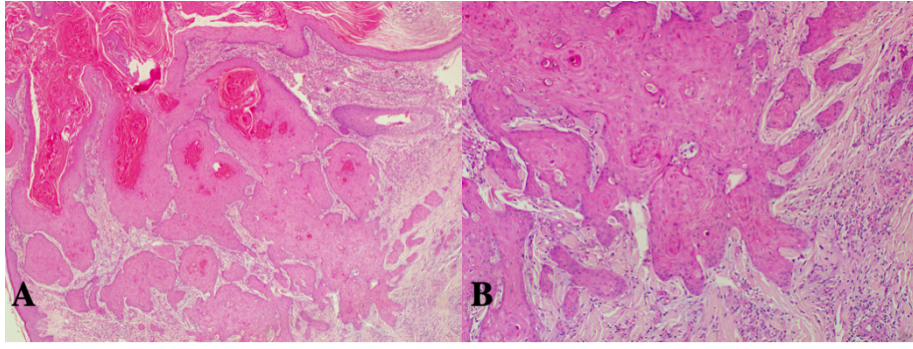
Kutanöz skuamöz hücreli karsinom, genellikle güneş ışığına maruz kalan yüz bölgelerinde ve el sırtında pembe veya kırmızı renkli, skuamlı nodüller şeklinde başlar. Bu nodüller zamanla büyüyerek daha invaziv hale gelebilir ve düzensiz kenarlı, ortası ülserle krater benzeri lezyonlara dönüşebilir. Ayrıca, tümörün farklılaşma düzeyi klinik görünümde önemli rol oynar. İyi diferansiye lezyonlar genellikle skuamlı ve hiperkeratotik papül veya plaklar şeklinde iken, kötü diferansiye lezyonlar skuamlı olmayan, ülserle ve kanamalı bir görünüme sahip olabilir (Şekil-2.3). Lezyonlar asemptomatik olabileceği gibi kaşıntı veya hassasiyet gibi belirtiler de gösterebilir. Ayrıca, perinöral invazyon durumunda hissizlik, yanma, ağrı ve karıncalanma gibi nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (33,38).



Şekil 2.3. Sol mandibular alanda ortası ülserle, kurutlu, pembe nodüler lezyon. A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro görünüm.

2.2.4. Histopatoloji

Kutanöz SHK'nin histopatolojik görüntüsü, epidermisten köken alan ve dermise infiltrasyon gösteren atipik keratinositlerin oluşturduğu invaziv yuvalanmalar içerir. Tümörün diferansiyasyon derecesi, bu atipik keratinositlerin ne ölçüde karakteristik skuamöz epitel özellikleri (örneğin keratinizasyon ve hücreler arası köprüler) gösterdiğine bağlı olarak değişir. İyi diferansiye SHK'de keratinizasyon genellikle belirgindir ve keratinositler arasında merkezde “keratin incisi” olarak adlandırılan keratinizasyon tıkaçları gözlemlenir (Şekil 2.4). Buna karşın, kötü diferansiye SHK, yüksek derecede infiltratif bir yapıya sahiptir ve pleomorfik, hiperkromatik çekirdekler içeren son derece atipik keratinositlerden oluşur (33,38,39).



Şekil 2.4. Kutanöz SHK histopatolojisi (H&E boya). A) Dermise invaze olan ve keratin incileri içeren atipik skuamöz epitelyal hiperplazi (x40 büyütme). B) Tümörün dermise invazyonu (x100 büyütme).

İmmünohistokimya, tipik kutanöz skuamöz hücreli karsinom için genellikle gerekli değildir, ancak kötü diferansiye olmuş kSHK ya da nadir varyantlar söz konusu olduğunda faydalı olabilir. Kutanöz SHK genellikle hücre döngüsü belirteçlerinden p63 ve p40 ile pozitif boyanır. Ayrıca, keratin belirteçleri olan CK5/6, MNF 116 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin 34 beta E12 ile pozitif boyanma gözlenir. kSHK'nin BerEp4 negatif, EMA (Epitelyal membran antijeni) ise pozitif boyanması, bazal hücreli karsinom gibi diğer deri karsinomlarından ayırt etmede önemli rol oynar (1,40).

2.2.5. Tedavi ve prognoz

Histopatolojik inceleme ile kSHK tanısı konan hastalarda, lenf nodu veya uzak metastazların varlığı araştırılmalı ve hastalık evrelendirilmelidir. Ayrıca, lokal rekürrens, metastaz ve prognoz açısından risk sınıflandırması yapılmalıdır. kSHK'de belirlenen kötü risk faktörleri; tümörün yerleşim yeri (kulak, dudak), tümör boyut (2 cm ve üzeri), tümör kalınlığı (>6 mm), subkutan dokuyu aşan invazyon varlığı, tümörün farklılaşma derecesi, geniş perinöral invazyon veya büyük çaplı (0.1 mm ve üzeri) sinir invazyonu, rekürren SHK, immünsüpresyon (40).

Kutanöz SHK'de yaklaşık %4 olarak metastaz riski taşır ve ve bölgesel lenf nodu metastazları en sık rastlanan metastaz yeridir (41). Fizik muayenede palpe edilen ya da ultrasonla tespit edilen şüpheli görünen lenfadenopatiler söz konusu olduğunda, nodal hastalığı doğrulamak için şüpheli lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya tru-cut biyopsisi yapılması önerilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), klinik veya radyolojik yöntemlerle belirlenemeyen subklinik nodal metastazları tespit etmek için kullanılabilir, ancak genel sağkalım üzerindeki etkisi henüz belirlenemediği için yalnızca yüksek riskli kSHK hastalarında tavsiye edilmektedir (42).

Kutanöz SHK'ların evrelendirilmesinde, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. AJCC-8 evreleme sistemi, baş ve boyun bölgesindeki SHK'leri lokal tümör yükü (T), nodal durum (N) ve metastatik hastalık (M) kriterlerine göre değerlendirir. Bu sistemde, T1 ve T2 evreleri arasındaki temel fark, tümör çapıdır; çapı 2 cm veya daha büyük olan tümörler T2 olarak sınıflandırılır. T3 evresi, 4 cm veya daha büyük çaplı, küçük kemik erozyonu, geniş çaplı perinöral invazyon veya derin invazyonu >6 mm olan tümörleri kapsar. T4 evresi ise kortikal kemiğe/iliğe veya kafa tabanına invazyon yapan tümörler için kullanılır.

Kutanöz SHK'lerin riskine göre tedavi seçiminde yaygın olarak kullanılan bir diğer sistem, National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) tarafından yayınlanan NCCN Kutanöz Skuamöz Hücreli Deri Kanseri Rehberi'dir. Bu rehbere göre düşük riskli kSHK'ler; gövde veya ekstremitelerde lokalize, iyi sınırlı, çapı 2cm'den küçük, histopatolojik olarak iyi ya da orta derece diferansiyasyon gösteren tümörlerdir. Yüksek riskli kSHK'ler; gövde veya ekstremitelerde lokalize 2 cm'den büyük ,4 cm'den ise küçük çapta ya da herhangi bir çapta olup baş, boyun, el, ayak, pretibial veya anogenital bölgeye yerleşen, histopatolojik olarak kötü diferansiyasyon gösteren tümörlerdir. Rehberine göre 4 cm'den büyük çapta, herhangi bir lokasyonda olan veya 6 mm'den daha kalın olan veya lenfovasküler invazyonu olan tümörler çok yüksek riskli kabul edilir (43,44).

Düşük riskli kSHK'ler için, tümörün 4-6 mm sağlam sınırla standart cerrahi eksizyonu veya Mohs mikroskopik cerrahisi ilk tercih edilebilen tedavi yöntemleridir. Çeşitli nedenlerle cerrahiye tolere edemeyecek ya da cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda radyoterapi bir alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, terminal kıl folikülü içeren kritik bölgeler (saçlı deri, sakal, aksiller veya pubik bölge) haricinde yerleşen düşük riskli, lokal kSHK'lere küretaj ve elektrosikasyon yöntemi uygulanabilir. Ancak, bu yaklaşımlarda histopatolojik cerrahi sınır kontrolünün olmaması nedeniyle, kSHK'nin nüks oranı daha yüksektir (40,43-45).

Yüksek ve çok yüksek riskli kSHK'ler, her zaman cerrahi olarak çıkarılmalıdır, tercihen tüm cerrahi sınırların kontrolünü sağlayan Mohs mikroskopik cerrahisi altın standart tedavi yöntemi olarak uygulanmalıdır. Mohs cerrahisi uygulanamayacaksa, tümörün en az 6-10 mm sağlam cerrahi sınır bırakılarak standart eksizyon yapılması önerilir. Radyoterapi, yalnızca cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar için birincil tedavi olarak uygulanabilir (41,43,44).

Kutanöz SHK hastalarının yaklaşık %30-50'sinin, 5 yıl içinde başka bir non-melanom deri kanseri geliştirme riski bulunmakta ve tüm nükslerin %75'inin ilk tanıdan

sonraki 2 yıl içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (46). NCCN'e göre, düşük riskli hastalar için ilk tanıdan itibaren ilk 2 yıl boyunca her 3 ila 12 ayda bir takip ve tarama yapılmalıdır; daha sonrasında ise yılda bir takip önerilmektedir. Yüksek risk taşıyan hastalar için önerilen takip aralıkları ise ilk 2 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir ve sonrasında ömür boyu her 6 ila 12 ayda bir şeklindedir (43,44).

2.3. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ

Tümör mikroçevresi (TMÇ), tümör hücrelerinin etrafını saran hücresel ortamı ifade eder. Bu ortamın bileşenleri; kan damarları, ekstrasellüler matriks ve fibroblastlar gibi immün olmayan unsurlar ve granüositler, lenfositler, makrofajlar gibi immün hücrelerdir. Tümöre invaze immün hücreler, TMÇ'nin diğer bileşenleriyle etkileşimleri sonucunda tümörün büyümesini, ilerlemesini engelleyebilir ve anti-tümöral etkiler yaratabilirler; ancak bazı immün hücreler de tümörün gelişimini desteklemek amacıyla immünsüprese bir ortam oluşturabilir (47,48).

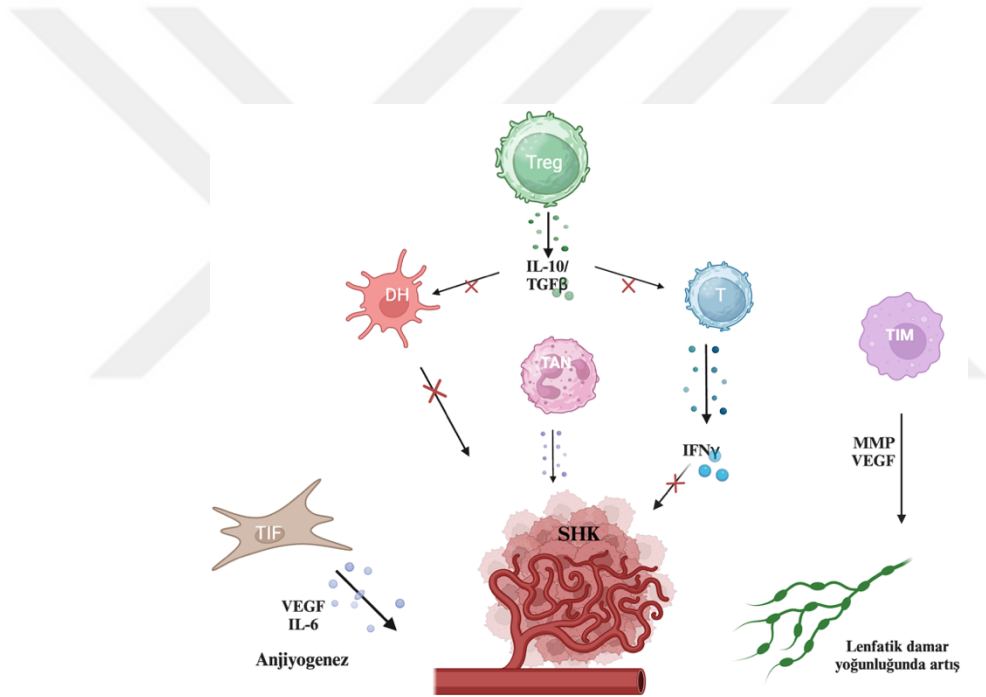
Nonmelanom deri kanserlerinin tümör mikroçevresinde en sık rastlanan hücreler, tümörle ilişkili fibroblastlar (TIF), tümörle ilişkili makrofajlar (TIM), dendritik hücreler, tümöre infiltre lenfositler (TIL) ve tümörle ilişkili nötrofiller olarak belirlenmiştir (49).

TIF'ler, kronik UV ışınlarına ve tümör sinyallerine maruz kalarak aktive olan ve farklılaşan fibroblastlardır. Normal deri fibroblastlarından farklı olarak, bu fibroblastlar enflamasyonu başlatma ve sürdürme yeteneğine sahiptir. Araştırmalar, TIF'lerin antitümör yanıtını zayıflatan çeşitli kemokinler, sitokinler ve ekstrasellüler matriks proteinleri üretebildiğini göstermiştir. Örneğin, kSHK'de TIF'ler, MMP (matriks metalloproteinaz), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve IL-6 (interlökin-6) gibi sitokinler salgılayarak anjiyogenezi ve tümörün büyümesini destekler (50,51).

Makrofajlar, enfeksiyonlara ve tümör ilerlemesine karşı koruma sağlayan anti-tümörigenik M1 formunda veya tümör büyümesini destekleyen pro-tümörigenik M2 formunda bulunabilirler. TIM'ler, M2 makrofajlarının bir alt grubudur ve tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını teşvik eder. Kutanoz SHK'de TIM'ler MMP-9 ve MMP-11 gibi enzimleri üretir ve bu enzimler, doku yeniden şekillendirilmesi, lenfatik damar yoğunluğunu ve metastaz olasılığını artırabilir (52).

Tümör mikroçevresinin bir diğer önemli bileşeni, TIL'ler olup, bu hücreler çoğunlukla T lenfositlerden oluşur ve pro/anti-tümörigenik etkilere katkıda bulunurlar (47). T lenfositleri, fonksiyonlarına göre yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ T hücreleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Sitotoksik CD8+ T hücreleri, tümör hücrelerinde belirli bir

antijeni tanıyarak ve bir immün yanıtı uyararak tümör hücrelerini öldürür. Yardımcı CD4+ T hücreleri ise diğer hücre türlerinin işlevlerini düzenleyerek çeşitli immün yanıtları koordine eder. Bu hücreler, ürettikleri sitokinler ve fonksiyonlarına göre Th1, Th2, Th9, Th17 ve T regülatör (Treg) gibi farklı alt gruplara ayrılır. Th1 hücreleri, IFN- γ (interferon-gamma) salgılar ve bu sayede makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve sitotoksik CD8+ T lenfositler gibi immün efektörlerin aktive olduğu bir anti-tümörijenik ortam oluşturur. Öte yandan, IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler üreten Th2 hücreleri ve TGF- β (transforme edici büyüme faktörü) salgılayan Treg hücreleri, immün yanıtları baskılayarak pro-tümörijenik etkiler yaratır (53). Diğer birçok tümörde olduğu gibi, kSHK'nin tümör mikroçevresinde de pro-tümörijenik Th2 baskın bir ortam bulunmaktadır (49). Şekil-2.5'te SHK'nin TMÇ'si özetlenmiştir.



Şekil 2.5. SHK tümör mikroçevresindeki hüresel bileşenlerin birbirleriyle etkileşimi. TIF, tümör ilişkili fibroblast; DH, dendritik hücre; IL-6, interlökin 6; IL-10, interlökin 10; IFN- γ , interferon γ ; MMP, matris metalloproteinaz; T, T lenfositler; TIM, tümör ilişkili makrofaj; TAN, tümör ilişkili nötrofil; TGF- β , transforme edici büyüme faktörü; Treg, regülatuar T hücreleri; SHK, skuamöz hücreli karsinom.

2.3.1. Regülatuar T lenfositler

Regülatuar T lenfositler (Treg), immün sistemde self-tolerans ve homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynayan CD4+ T hücrelerinin bir alt grubudur. Bu hücreler,

özellikle self-antijenler ve dış antijenlere karşı aşırı veya anormal immün yanıtların önlenmesinde önemli bir işlev görür. Treg hücrelerinin işlevindeki bozukluklar, bu dengenin bozulmasına neden olabilir ve otoimmün hastalıklar, alerjiler ile immün patolojiler gibi çeşitli immünolojik sorunlara yol açabilir. Ayrıca, Treg'lerin konvansiyonel T hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, tümör hücrelerinin immün yanıtlarından kaçmasına ve tümör gelişimini desteklemesine katkıda bulunabilir (54).

FOXP3 transkripsiyon faktörü, Treg hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu için kritik bir rol oynar. Forkhead/winged-helix transkripsiyon ailesinin bir üyesi olan FOXP3 Treg hücrelerinde gen ekspresyonlarının çoğunun kontrolünü elinde tutar ve bu hücrelerin baskılayıcı aktivite kazanmasını sağlar. FOXP3, Treg kantitasyonu için bilinen en spesifik belirteç olarak kabul edilmektedir (55).

FOXP3(+) Treg hücrelerinin immünsüpresif etkisini sağlayan birçok mekanizma tanımlanmıştır. FOXP3 (+) Treg hücrelerinin yüzeyindeki CTLA-4, CD25, CD39 ve CD73 molekülleri; salgıladıkları IL-2, IL-10, TGF- β ve IL-35 sitokinler; hücre içi yollardaki granzim, siklik AMP veIDO molekülleri bu mekanizmalar içinde yer almaktadır (56,57).

Treg hücreleri aktive olduğunda, FOXP3 transkripsiyon faktörü IL-2 gen ekspresyonunu kısıtlayarak IL-2 üretimini çok düşük seviyelere indirir. Bu durum, Treg hücrelerinin hayatta kalabilmek için dışsal IL-2'ye bağımlı hale gelmesine neden olur. Ayrıca, Treg hücreleri, IL-2'yi yüksek afiniteyle bağlanan CD25 molekülünü sürekli yüksek seviyelerde eksprese eder, bu da çevresindeki IL-2 miktarını azaltır. Böylelikle, IL-2 aracılığıyla aktive olan konvansiyonel T hücrelerinin çoğalması ve efektör T hücrelerine dönüşümünü engellenerek immün yanıt baskılanmış olur. IL-2 eksikliği ayrıca, sitotoksik CD8+ T hücreleri ve NK hücrelerinin apoptoza uğramasına yol açabilir (54,58,59).

Treg hücrelerinin immün yanıtı baskılayıcı temel mekanizmalarından biri, hücre yüzeyinde ko-inhibitör CTLA-4 molekülünü sürekli yüksek seviyelerde eksprese etmeleridir. Treg hücrelerinde bulunan CTLA-4, antijen sunan hücreler (ASH) üzerindeki CD80 ve CD86 moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Bu, ASH'lerin CD80/CD86 ile konvansiyonel T hücrelerindeki ko-stimülatör CD28'in bağlanmasını engeller, böylece antijen sunumu sırasında ko-stimülasyonun gerçekleşmesini önler. Ayrıca, Treg hücreleri hem dinlenme hem de aktif durumlarda, ASH'ler üzerindeki CD80/CD86'nın bağlanmasını engelleyen çözünür CTLA-4 formunu üretebilirler, bu da immün baskıyı destekler (60,61).

Araştırmalar, FOXP3+ Treg hücrelerinin antitümöral immün yanıtı da baskıladığına dair pek çok kanıt sunmaktadır. Birçok kanserde, tümöre infiltre olmuş yüksek FOXP3 ekspresyonuna sahip Treg hücreleri gözlemlenmiştir. Bu hücrelerin, kan veya diğer

dokulardaki Treg'lere göre daha aktif ve yüksek proliferatif durumda oldukları, ayrıca CD25, CTLA-4, ICOS, OX40, 4-1BB, LAG3, TIGIT, GITR ve PD-1 gibi T hücresi aktivasyonu ile ilişkili molekülleri yüksek seviyelerde eksprese ettiği belirtilmiştir. Ayrıca, solid kanserlerde, tümör infiltrate FOXP3+ Treg hücre/CD8+ T hücre yüksek oranlarının kötü prognoz ile ilişkilendirildiği bulunmuştur (54,59,62).

2.4. PROGRANÜLİN

Progranülin (PGRN), 593 amino asitten oluşan, sistein açısından zengin glikoprotein yapıda bir büyüme faktörüdür (63). Bu molekül, özellikle miyeloid hücreler, epidermal bazal keratinositler ve intestinal villus kriplerindeki enterositler gibi aktif olarak bölünen epitel hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Bu hücrelerin otonom büyümesini teşvik etmekte ve aşırı ekspresyon durumunda tümörjenik özellikler kazandırabilir (64,65). Ayrıca, embriyogenez, yara iyileşmesi, nörorejenerasyon, tümörögenез ve enflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte kritik bir rol oynamaktadır (5,66,67).

Araştırmalar, PGRN'nin sitokin benzeri özellikler taşıyan, TNFR (tümör nekrozis faktörü reseptörü) ligandı olan bir protein olduğunu ortaya koymuştur. TNF- α /TNFR sinyal yolları, enflamasyon kaskadının merkezinde yer alır çeşitli enflamatuvar süreçleri yönetir. PGRN, TNF- α 'nın TNFR1/2'ye bağlanmasını engelleyerek, TNF- α 'nın aracılık ettiği sinyal yollarını bloke eder ve bu sayede anti-enflamatuvar bir etki gösterir (68,69).

PGRN'nin bir diğer anti-enflamatuvar özelliği, Treg hücrelerini TNF- α 'nın yarattığı olumsuz etkilerden korumasıdır. PGRN, konvansiyonel T hücrelerini Treg hücrelerine dönüştürerek aktive eder ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar özelliklere sahip interlökinlerin üretimini teşvik eder. Böylece, PGRN, Treg hücreleri aracılığıyla CD4+ T lenfositlerinin çoğalmasında ve enflamasyonu engellemeye yardımcı olur (4,69,70).

Araştırmalar, PGRN'nin TNF- α /TNFR sinyal yollarıyla ilişkili hastalıklarda, örneğin romatoid artrit (RA), enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve kontakt dermatit gibi durumlarda koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir (66,69,71–73). PGRN ekspresyonu bulunmayan transgenik farelerde, RA ve İBH'nin insidansının yüksek olduğu ve hastalığın daha şiddetli olduğu saptanmıştır (70,74). Ayrıca, rekombinant insan PGRN veya PGRN türevi Atsttrin'in uygulanması, anti-TNF- α biyolojik ajanlarıyla karşılaştırılabilir güçlü anti-enflamatuvar etkiler göstermiştir. Bu bulgular, PGRN ve türevi Atsttrin'in TNF aracılı hastalıkların tedavisinde umut verici terapötik ajanlar olabileceğini göstermektedir (75).

Bununla birlikte, PGRN, birçok solid tümörde ekspresyonunun arttığı ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu, vaskülarizasyonunu, migrasyonunu, invazyonunu,

adezyonunu teşvik ettiğini ortaya konulmuştur (5). Çalışmalarda, kolorektal ve meme kanseri gibi çeşitli tümörlerde, PGRN'nin TNFR2 sinyal yolları aracılığıyla VEGF ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, PGRN seviyeleri, çeşitli tümörlerde VEGF ve vasküler yoğunluk ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (76,77).

Yapılan çalışmalarda, PRGN'nin T lenfositlerinin çoğalmasını engellediği ve Treg hücrelerinin oluşumunu arttırdığı ortaya konulmuştur (4). Pankreatik duktal karsinomda, PGRN'nin CD8+ T lenfositlerin tümör dokusuna infiltrasyonunu azalttığı ve antijen sunumunda görev alan MHC-I (Major Histokompatibilite Kompleksi-I) molekül ekspresyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (78).

Tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalardan biri olan PD-L1 (Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1), T hücrelerinde yer alan PD-1 (Programlanmış Hücre Ölümü-1) reseptörü ile etkileşimde bulunarak CD8+ T hücrelerinin aktivitesini baskılayabilmektedir (79). Tümör mikroçevresindeki PD-L1'in başlıca kaynaklarından biri tümör ilişkili makrofajlar (TIM) olduğu keşfedilmiştir (80). Yapılan araştırmalarda ise, meme kanserinde, PGRN'nin bu makrofajlarda PD-L1 ekspresyonunu arttırdığı ve CD8+ T hücrelerinin antitümöral etkisini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (80,81).

PRGN, normal dokulara kıyasla birçok tümörde artış göstermesi nedeniyle biyomarker olarak büyük bir ilgi görmektedir (67). Araştırmalar, meme, prostat, over, kolon ve mesane kanserleri ile küçük hücreli akciğer kanseri ve beyin tümörleri gibi çeşitli kanser türlerinde yüksek PRGN seviyelerinin rekürrens ve metastaz oranlarını artırdığını göstermektedir. Bu durum, PRGN'in birçok tümörde kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmesine yol açmaktadır (5). PRGN düzeylerinin izlenmesi, kanserin seyrini tahmin etmek ve tedavi stratejilerini optimize etmek açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Bu nedenle, PRGN'in kanser araştırmalarında ve klinik uygulamalarda daha fazla dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 2017-2024 yılları arasında KA veya kSHK tanısı almış hastalar üzerinde, tümör mikroçevresinin immünolojik bileşenlerini incelemeyi amaçlamaktadır. Araştırma, her iki tümör tipinde CD4+ T lenfositler, CD8+ T lenfositler, FOXP3+ Treg hücreleri ve progranülin seviyelerinin karşılaştırılmasına odaklanmaktadır. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin, bu hücre ve biyobelirteçlerin tümör gelişimindeki rollerini daha iyi anlamaya ve iki farklı tümör tipi arasındaki immünolojik mikroçevresel farklılıkları ortaya koymaya katkı sağlaması hedeflenmektedir.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI

Çalışmamız KA ve kSHK hastalarının demografik özellikleri, tümörün klinik seyri, tedavi yöntemleri, histopatolojik rapor verileri ve yapılan immünohistokimyasal boyanma sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların takibini sağlamak ve verilerini düzenlemek için "Keratoakantom/Skuamöz Hücreli Karsinom Takip Formu" oluşturuldu (Ek-2).

Elde edilen veriler hangi istatistiksel yöntemle değerlendirileceği istatistik uzmanına danışılarak tespit edildi ve protokolda belirtildi.

Çalışmaya başlamadan önce, etik kurul onayı Sağlık Bakanlığı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024/0517 karar numarası ile alındı (Ek-1). Araştırma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak yürütüldü. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal malzemeler, Türk Dermatoloji Derneği tarafından karşılanmış ve çalışmaya destek sağlanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada, Ocak 2017-Eylül 2024 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvurarak klinik ve histopatolojik olarak KA veya kSHK tanısı almış, 18 yaş ve üzeri hastalar hastane kayıt sisteminden taranarak belirlendi. Hastalar, dermatolojik muayene amacıyla mesai saatleri dışında kliniğe davet edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri, Ocak 2017 öncesi ve Eylül 2024 sonrası KA veya kSHK tanısı almış, 18 yaşından küçük hastalar, histopatolojik olarak KA veya kSHK tanısı doğrulanamayan hastalar olarak belirlendi.

3.3. ÇALIŞMA VERİ TABANININ OLUŞTURULMASI

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan, muayeneye geldiklerinde bilgilendirme formunu okuyarak ve imzalayarak yazılı onam alınmıştır. Ardından hastaların demografik bilgileri ve özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kapsamda, hastaların bilinen sistemik ve dermatolojik hastalıkları, geçmişte deri kanseri ya da diğer sistemik malignite öyküsü, ailede deri kanseri varlığı, tümör bölgesine travma öyküsü, iyonize radyasyon ya da radyoterapi geçmişi, immüsupresyona yol açan hastalık veya ilaç kullanımı ve bu tedavinin süresi, kemoterapi öyküsü ve organ nakli öyküsü ayrıntılı olarak kayıt altına alınmıştır. Tüm bu veriler, analizlerde kullanılmak üzere çalışma formuna (Ek-2) kaydedilmiştir.

Hastalara ait histopatolojik veriler, patoloji raporlarından ve patoloji uzmanının histolojik preparatları yeniden değerlendirmesiyle elde edilmiştir. Bu veriler arasında hastaların keratoakantom veya skuamöz hücreli karsinom tanısı aldığı tarih (gün/ay/yıl), tanı anındaki yaş (yıl), lezyonun süresi (ay) ve makroskopik boyutu (mm) yer almaktadır. Ayrıca, tümör histolojik derecesi, tümör invazyon derinliği (mm), perinöral invazyon durumu, lenfovasküler invazyon durumu ve ülserasyon varlığı/yokluğu gibi tümörün detaylı histopatolojik özellikleri kaydedilmiştir.

Hastaların tedavi yöntemleri, tümör regresyonu, nüks ve metastaz gelişimi, hem hastane kayıtlarında yer alan takip notlarından hem de hasta görüşmeleri yoluyla elde edilen bilgiler doğrultusunda kaydedilmiştir. Takip süreçlerinde gerçekleştirilen bölgesel lenf nodu ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) gibi görüntüleme yöntemlerine ait raporlar incelenmiş ve ilgili verilere eklenmiştir. Bu bilgiler, hastaların klinik seyri ve tedavi

yanıtlarını kapsamlı şekilde değerlendirmek amacıyla sistematik olarak dokümente edilmiştir.

Bölgesel metastaz, ince iğne aspirasyon sitolojisi veya lenf nodu biyopsisi sonucunda atipik skuamöz hücrelerin saptanmasıyla belirlenmiştir. Uzak metastaz ise, bölgesel lenf düğümleri haricindeki organ ve dokularda ya da lenf bezlerinde atipik hücrelerin tespit edilmesiyle tanımlanmıştır.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom vakalarının evrelemesi, hastaların risk faktörleri, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve metastaz varlığı gibi parametreler göz önüne alınarak Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC-8) ve Brigham and Women's Hospital (BWH) sistemlerine uygun olarak kaydedilmiştir. (82,83).

Hastaların dermatolojik muayenesinde, tümör bölgesinde regresyon veya nüks olup olmadığı ile bölgesel lenfadenopati varlığı değerlendirilmiştir. Ayrıca, tam kapsamlı vücut deri muayenesi gerçekleştirilerek yeni gelişen tümöral lezyonların varlığı araştırılmıştır. Tümör belirli bir deri bölgesinde ilk kez ortaya çıktığında primer olarak kabul edilirken daha önce eksize edilen tümörün aynı bölgede yeniden oluşması ise lokal nüks olarak kaydedilmiştir.

3.4. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olgulara ait hematoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatlar, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı arşivinden temin edilmiştir.

61 hastanın 61 KA lezyonu ve 42 hastanın 48 primer kSHK lezyonuna ait H&E boyalı preparatlar tanıların doğruluğunu sağlamak için deneyimli bir patolog tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Keratoakantom ile kSHK ayrımı için Selmer, Weedon ve Manderell'in önerdiği histolojik kriterlere göre yapıldı (18,20).

Keratoakantomların histopatolojik olarak hangi evrede olduğu deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmiş ve proliferatif, matür, regresyon aşamaları olmak üzere sınıflandırılarak kaydedilmiştir.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom olgularına ait histopatolojik değerlendirmeler, patoloji raporlarından elde edilen verilere dayanarak; tümörün histolojik tipi, farklılaşma derecesi, tümör invazyon derinliği (mm), perinöral invazyon durumu, lenfovasküler invazyon durumu, cerrahi sınır durumu, ülserasyon varlığı/yokluğu ve enflamatuvar infiltrat düzeyinin (hafif, orta, şiddetli gibi) kaydedilmesini içermektedir.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

Her olgu için tanının doğrulanması aşamasında, KA olgularından 4'ü yeniden değerlendirildiğinde tanısının kSHK ile uyumlu olduğu görülerek çalışma dışı bırakıldı. Doku mikroyarray (TMA) yöntemi ile immünohistokimya boyası uygulanması planlandığı için birden fazla parafin bloğu bulunan olgulara öncelik verilmiş olup tek bir parafin bloğa sahip 16 KA ve 9 kSHK olgusu çalışma dışı bırakıldı. İncelenen 8 KA olgusu ise yeterli tümör veya tümör stroması içermemesi sebebiyle elendi. Bu yaklaşımla, uygun olmayan olgular elenerek 33 hastanın 33 KA lezyonu ve 37 hastanın 37 kutanöz SHK lezyonu immünohistokimyasal değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Olgulara ait parafine gömülü doku blokları incelenerek, tümör ve tümör stromasını içeren bölgeler belirlenmiştir. Her bloktan seçilen bu spesifik alanları içeren 4 mm çapındaki tümör dokusu örnekleri, TMA cihazı kullanılarak ayrı bloklara transfer edilmiştir. Daha sonra bu bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyama işlemleri gerçekleştirilmiştir.

İmmünohistokimyasal boyamalar, CD4 fare monoklonal antikor (klon 4B12, Dako), CD8 fare monoklonal antikor (klon C8/144B, Dako), FOXP3 tavşan monoklonal antikor (klon EP340, Epitomics, 1:100 dilüsyon) ve progranülin fare monoklonal antikor (klon 2D4-2F1, Thermo Fisher Scientific, 1:50 dilüsyon) kullanılarak, 60 dakikalık antikor inkübasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Her bir boyama için antijen açığa çıkarma işlemi, Leica/Bond ER2 sistemiyle 30 dakika boyunca standart protokol uygulanarak yapılmıştır. Sekonder görüntüleme, DAB (3,3'-Diaminobenzidin) kiti (DS9800, Leica) kullanılarak Leica-Bond-III cihazında otomatik olarak gerçekleştirilmiştir.

Table 3.1. Çalışmamızda kullanılan antikorların özellikleri

Antikorlar	Dilüsyon Oranı	Pozitif Kontrol	Üretici Firma	Antikor Türü
CD4	RTU (ready-to-use)	Lenf nodu	Dako	Fare monoklonal
CD8	RTU (ready-to-use)	Lenf nodu	Dako	Fare monoklonal
FOXP3	1/100	Lenf nodu	Epitomics	Tavşan monoklonal

Progranülin	1/50	Böbrek epiteli	Thermo Fisher Scientific	Fare monoklonal
-------------	------	----------------	--------------------------	-----------------

3.6. İMMÜNREAKTİVİTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünohistokimya boyamaları yapılan 33 KA lezyonunun 3'ü ve 37 kSHK lezyonun 4'ü, punch örnekleme sonucunda yeterli tümör ve/veya stroma alanını içermediği tespit edildiğinden, değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Yardımcı CD4+ lenfositler, sitotoksik CD8+ lenfositler ve Treg hücreleri değerlendirmek için immünohistokimyasal olarak CD4, CD8 ve FOXP3 ile boyanan lamalar öncelikle binoküler mikroskopta (Olympus BX53) önce küçük büyütmede (x40) taranmıştır. FOXP3 ile nükleer boyanma gösteren lenfositler pozitif kabul edilirken, CD4 ve CD8 ile sitoplazmik-membranöz boyanan lenfositler pozitif olarak kabul edilmiştir. Boyama yoğunluğunun tümörün stromasında daha belirgin olduğu gözlemlenmiş, bu alanlar yüksek büyütme (x400) altında detaylı olarak incelenmiştir. Her olgu için tümör stromasında birbirini örtmeyen üç veya dört farklı alanın görüntüsü cellSens (sürüm 1.6) yazılımı kullanılarak kaydedilmiştir. Pozitif hücre sayıları, ImageJ (sürüm 1.54m) programı ile analiz edilmiş ve her olgu için belirlenen alanların ortalama değerleri hesaplanarak sonuçlar elde edilmiştir.

CD4, CD8 ve FOXP3 ile boyanan hücrelerin istatistiksel analizi kapsamında, KA ve kSHK tümörleri ayrı ayrı değerlendirilmiş, her bir grup için olgulardaki pozitif hücre sayılarının medyan değerleri referans alınarak eşik değer olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu eşik değerler doğrultusunda, her tümör grubu yüksek pozitif ve düşük pozitif hücre sayısına göre iki sınıfa ayrılmıştır.

Progranülin immünoekspresyonunu değerlendirmek amacıyla Serrero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar örnek olarak alınmıştır (84–86). Progranülin ekspresyonu sitoplazmik ve granüler özellik göstererek, boyama sonuçlarıyla değerlendirilmiştir. Hücrelerin %10'undan azının pozitif boyama göstermesi durumunda "negatif," %10'undan fazlasının pozitif boyandığı durumlarda ise "pozitif" olarak kabul edildi. Pozitif boyama; zayıf ve fokal (1+), orta düzeyde ve fokal veya yaygın (2+), güçlü ve difüz (3+) olmak üzere üç farklı derecelendirme ile ifade edilmiştir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın biyoistatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 program kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verildi. Sürekli değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan değeri, en düşük ve en yüksek değerler olarak kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov ve Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tez yazım sürecine katılan araştırmacı, danışman ve diğer katkı sağlayan kişiler arasında, çalışmanın doğruluğunu ve tarafsızlığını etkileyebilecek herhangi bir mali veya manevi ilişki bulunmamaktadır

4. BULGULAR

4.1. KLİNİK ve HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

KA tanısı almış 30 hastanın, 12'si (%40) kadın ve 18'i (%60) erkek idi. Olguların yaş aralığı 30 ile 86 arasında değişmekteydi ve tanı anındaki yaş ortalaması ise $61,8 \pm 12,3$ idi (Tablo 4.1).

KA tanısı alan hastaların tanı alması ile lezyonun çıkışı arasındaki geçen süre ortalama $8,0 \pm 17,6$ aydı. Lezyonların en kısa süresi 1 ay, en uzun süresi ise 96 ay olarak belirlendi. Bununla birlikte, lezyonların (n=30) 18'i (%60) 6 aydan daha kısa bir süreye sahipti (Tablo 4.1).

KA (n=30) lezyonlarının lokasyonları değerlendirildiğinde, 15'i (%50) baş-boyun bölgesinde, 5'i (%16,7) üst ekstremitelerde, 2'si (%6,7) gövde kısmında ve 8'i (%26,7) alt ekstremitelerde yer aldığı görülmüştü. Lezyonların boyutu 2 ile 21 mm arasında değişmekteydi ve ortalama lezyon boyutu ise $9,4 \pm 4,7$ mm idi (Tablo 4.1).

KA (n=30) lezyonlarının 7'sine (%77,8) punch biyopsi, 1'ine (%11,1) insizyonel biyopsi ve 1'ine (%11,1) shave biyopsi yöntemleri uygulanarak toplamda 9 lezyona (%30) tanısal biyopsi yapılmıştı. KA ile uyumlu olan 4 olguda regresyon gözlenmiş ve bu olgularda total eksizyon yapılmamıştı. İnsizyonel biyopsi ile KA tanısı konan 1 olguda ise hastanın lezyonunun tamamı çıkarıldığından, tekrar bir reeksizyon yapılmamıştı. Tüm KA lezyonlarının 25'i (%83,3) standart cerrahi eksizyonla tedavi edilmiş ve ek bir tedavi uygulanmamıştı (Tablo 4.1).

KA'ların biyopsi veya eksizyonel materyallerine ait H&E boyalı preparatların histopatolojik incelemesinde, 25'i (%83) proliferatif/matür iken 5'i (%16) regresyon aşamasında olduğu tespit edilmiştir.

Klinik takip süreleri 1 ile 80 ay arasında değişen KA olgularının ortalama takip süresi $39,6 \pm 24,6$ ay idi. Takip edilen olguların yalnızca 1'inde (%3,3) nüks gözlenmiş olup hiçbir olguda ve metastaz tespit edilmemişti (Tablo 4.1)

Keratoakantom olgularının takiplerinde, 2 hastada (%10) toplamda 3 primer deri tümörü tespit edilmiş ve bu lezyonlara tanısal biyopsi yapılmıştı. Tümörlerin histopatolojik incelemesi sonucunda, 2'si KA ve 1'i kSHK ile uyumlu bulunmuştu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Keratoakantom klinikopatolojik bulgular.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Tanı Yaşı		30,0 - 86,0	60,0	61,8 ± 12,3
Cinsiyet	Kadın			12 40,0%
	Erkek			18 60,0%
Lezyon Süresi (Ay)		1,0 - 96,0	3,0	8,0 ± 17,6
Lezyon Süresi	<6			18 60,0%
	>6			12 40,0%
Lokalizasyon	Bas boynun			15 50,0%
	Üst ekstremiteler			5 16,7%
	Gövde			2 6,7%
	Alt ekstremiteler			8 26,7%
Tümör Boyutu (mm)		2,0 - 21,0	8,0	9,4 ± 4,7
Tanısal Biyopsi	(-)			21 70,0%
	(+)			9 30,0%
	Punch			7 77,8%
	İnsizyonel			1 11,1%
	Shave			1 11,1%
Total Eksizyon	(-)			5 16,7%
	(+)			25 83,3%
Histopatolojik Fazları	Proliferatif/Matür			25 83,3%
	Regrese			5 16,7%
Klinik regresyon*	(+)			4 44,4%
Nüks	(-)			29 96,7%
	(+)			1 3,3%
Metastaz	(-)			30 100,0%
	(+)			0 0,0%
Takip Süresi (Ay)		1,0 - 80,0	40,5	39,6 ± 24,6
Takipte Primer Deri	(-)			27 90,0%
Tümörü Saptanan Hasta	(+)			2 6,7%
Takipte Saptanan Primer Deri Tümörü	KA			2 6,7%
	kSHK			1 3,3%
Histopatolojik Tanısı**				

*:Tanısal biyopsi sonrası klinik olarak regrese olan olguların sayısı. Regresyon oranı tanısal biyopsi yapılan KA olgularında hesaplanmıştır.

** :Bir hastada birden fazla tümöre rastlanmıştır.

Kutanöz SHK tanısı almış 33 hastanın, 8'i (%24,2) kadın ve 25'i (%75,8) erkek idi. Tanı anındaki yaş ortalaması $70,4 \pm 12,3$ olan olguların yaş aralığı 47 ile 86 arasında değişmekteydi (Tablo 4.2). Keratoakantom ve kutanöz SHK olgularının tanı aldıkları yaş arasındaki fark karşılaştırıldığında, kSHK olgularında tanı yaşı anlamlı ($p=0,008$) olarak daha yüksekti.

Tanı alması ile lezyonun çıkışı arasındaki geçen süre ortalama $9,1 \pm 20,4$ ay olan kSHK olgularında, lezyonların en kısa süresi 1 ay ve en uzun süresi ise 96 ay olarak belirlenmiştir. Olguların ($n=33$) 5'inin (%15,1) lezyon süresi bilinmemekle birlikte, 23'ü (%69,6) 6 aydan daha kısa bir süreye sahipti (Tablo 4.2).

Kutanöz SHK lezyonlarının ($n=33$) 20'si (%60,6) baş-boyun bölgesinde, 5'i (%15,2) üst ekstremitelerde, 1'i (%3) gövde kısmında ve 7'si (%21,2) alt ekstremitelerde yerleşimli olduğu rapor edilmişti. Lezyonların boyutu 1 ile 45 mm arasında değişmekteydi ve ortalama lezyon boyutu ise $11,4 \pm 8,4$ mm idi (Tablo 4.2).

Kutanöz SHK olgularında ($n=33$), 21 (%63,6) lezyona tanısal biyopsi yapılmış olup 12 (%36,4) lezyona tanısal biyopsi yapılmadan standart cerrahi eksizyon uygulanmıştı. Tanısal biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesinde, 21 olgunun 17'si (%81) kSHK, 3'ü (%14,3) ve 1'i (%4,8) KA olarak raporlanmıştı. Tüm kSHK lezyonları total eksize edilmiş ve histopatolojik olarak tanıları doğrulanmıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kutanöz SHK olgularının klinik bulguları.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Tanı Yaşı		47,0 - 86,0	74,0	70,4 ± 12,3
Cinsiyet	Kadın			8 24,2%
	Erkek			25 75,8%
Lezyon Süresi (Ay)		1,0 - 96,0	3,0	9,1 ± 20,4
Lezyon Süresi	<6			23 69,6%
	≥6			5 15,1%
	Bilinmiyor			5 15,1%
Lokalizasyon	Baş boyun			20 60,6%
	Üst ekstremité			5 15,2%
	Gövde			1 3,0%
	Alt ekstremité			7 21,2%
Tümör Boyutu (mm)		1,0 - 45,0	10,0	11,4 ± 8,4
Tanısal Biyopsi	(-)			12 36,4%
	(+)			21 63,6%
Tanısal Biyopsi Sonucu	Keratoakantom			1 4,8%
	Skvamöz Displazi			3 14,3%
	kSHK			17 81,0%
Total Eksizyon	(-)			0 0,0%
	(+)			33 100,0%

Kutanöz SHK'ların patoloji raporlarından elde edilen verilere göre, histolojik olarak olguların (n=33) 25'i (%75,8) iyi derece diferansiye, 7'si (%21,2) orta derece diferansiye ve 1'i (%3) kötü derece diferansiyasyona sahipti. Olguların 27'sinde (%81,8) tümörün invazyonu dermis ile sınırlıyken yalnızca 1'inde (%3) subkutan doku ötesine ulaşmaktaydı. Elde edilen verilere göre hiçbir tümörde lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon cerrahi sınır pozitifliğine rastlanmamıştı. Tümörlerin 10'unda (%30,3) ülserasyon mevcut idi. Tümördeki lenfositik hücre infiltrasyonu ise 13 (%39,4) olguda hafif, 11 olguda (%33,3) orta ve 1 (%3) olguda şiddetli olarak değerlendirilmişti. Raporlarda, olguların 5'inde (%15,2) invazyon derinliği, 3'ünde (%9,1) lenfovasküler invazyon, 5'inde (%15,2) perinöral invazyon, 2'sinde (%6,1) cerrahi sınırlar, 5'inde (%15,2) ülserasyon varlığına ait bilgiler eksik veya değerlendirilmeye uygun olmadığı şeklinde belirtilmişti (Tablo 4.4)

AJCC-8 evrelemesine göre kSHK olguları değerlendirildiğinde, tümör boyutlarına göre olguların 26'sı (%78,8) T1 evrede, 6'sı (%18,2) T2 evrede ve 1'i (%3) T3 evrede olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kutanöz SHK olgularının histopatolojik bulguları.

		n	%
Histolojik Derece	İyi	25	75,8%
	Orta	7	21,2%
	Kötü	1	3,0%
Lenfovasküler İnvazyon	(-)	30	90,9%
	Bilinmiyor	3	9,1%
Perinöral İnvazyon	(-)	28	84,8%
	Bilinmiyor	5	15,2%
Cerrahi Sınır Pozitifliği	(-)	31	93,9%
	Bilinmiyor	2	6,1%
Ülserasyon Varlığı	(-)	18	54,5%
	(+)	10	30,3%
	Bilinmiyor	5	15,2%
İnvazyon Derinliği	Dermis-Subkutan	27	81,8%
	Subkutan ve ötesi	1	3,0%
	Bilinmiyor	5	15,2%
Lenfositik Konak Yanıt	(-)	4	12,1%
	Minimal	13	39,4%
	Orta	11	33,3%
	Şiddetli	1	3,0%
	Bilinmiyor	4	12,1%
AJCC-8 Tümör Evresi	TI	26	78,8%
	TII	6	18,2%
	TIII	1	3,0%
BWH Evresi	TI	22	66,7%
	TIIA	4	12,1%
	TIIB	1	3,0%
	Bilinmiyor	6	18,2%

Kutanöz SHK olguları, klinik takip süreleri 10 ile 72 ay arasında değişmekle birlikte, ortalama $30,5 \pm 13,5$ ay klinik olarak takip edilmişti. Olguların hiçbirinde takip sürecinde nüks gözlenmemişti, ancak 1'inde (%3) lenf nodu metastazına saptanmıştı. Ayrıca, takiplerinde kSHK hastalarında 4'ünde (%12,1) primer deri tümörü tespit edilmiş ve bu lezyonlara tanısal biyopsi yapılmıştı. Tümörlerin histopatolojik incelemesi sonucunda, 3'ü kSHK ve 1'i BHK ile uyumlu bulunmuştu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kutanöz SHK olgularının klinik takipleri ve özellikleri.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Nüks	(-)			33 100,0%
	(+)			0 0,0%
Metastaz	(-)			32 97,0%
	(+)			1 3,0%
Takip Süresi (Ay)		10,0 - 72,0	27,0	30,5 ± 13,5
Takipte Primer Deri	(-)			0 0,0%
Tümörü Saptanan Hasta	(+)			4 12,1%
Takipte Saptanan Primer Deri Tümörü	kSHK			3 9,1%
Histopatolojik Tanısı	BHK			1 3,0%

Olgularımızın özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine baktığımızda, KA olgularının (n=30) 3'ünde (%10) ve kSHK olgularının (n=33) 13'ünde (%39,4) geçmişte deri kanseri öyküsü bulunmakta, KA olgularında deri kanseri öyküsü kSHK olgularından anlamlı (p=0,007) olarak daha düşüktü. Ailede deri kanseri öyküsü ise KA olgularının 3'ünde (%10) ve kSHK olgularının 3'ünde (%9,1) mevcut idi. KA olgularının 3'ünde (%10) solid organ malinite öyküsü bulunmaktaydı. Kutanöz SHK olgularında ise 3'ünde (%9,1) solid organ malignitesi ve 1'inde (%3) lenfoproliferatif maglinite öyküsü mevcut idi (Tablo 4.6).

Kutanöz SHK olgularının hiçbirinde tümörün geliştiği bölgede travma öyküsü bulunmazken, KA olgularının 11'inde (%36,7) travma öyküsü mevcut idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,000) bulundu. Kutanöz SHK'lerden 1 olguda (%3) fototerapi ve 1 olguda solaryum öyküsü vardı. KA olgularında fototerapi öyküsü bulunmazken 3 olguda (%10) solaryum öyküsü mevcut idi (Tablo 4.6).

Keratoakantom olgularından 3'ünde (%10), tümörlerin ortaya çıktığı dönemde immünsüpresif ilaç kullanımı olduğu öğrenildi. Kutanöz SHK olgularında ise immünsüpresif ilaç öyküsü mevcut değildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Keratoakantom ve kutanöz SHK olgularının özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri.

		Keratoakantom Hastaları (n:30)		kSHK Hastaları (n:33)		p
		n	%	n	%	
Ailede Deri Kanseri Öyküsü	(-)	27	90,0%	30	90,9%	0,902 ^{X²}
	(+)	3	10,0%	3	9,1%	
Deri Kanseri Öyküsü	(-)	27	90,0%	20	60,6%	0,007 ^{X²}
	(+)	3	10,0%	13	39,4%	
<i>Sistemik Malignite Öyküsü</i>						
(-)		27	90,0%	26	78,8%	0,224 ^{X²}
(+)	Solid organ	3	10,0%	3	9,1%	
	Lenfoproliferatif	0	0,0%	1	3,0%	
Lezyon Bölgesinde Travma	(-)	19	63,3%	33	100%	0,000 ^{X²}
	(+)	11	36,7%	0	0,0%	
Fototerapi Öyküsü	(-)	30	100%	32	97,0%	1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	1	3,0%	
Solaryum Öyküsü	(-)	27	90,0%	32	97,0%	0,340 ^{X²}
	(+)	3	10,0%	1	3,0%	
İmmünsüpresif Kullanımı	(-)	27	90,0%	33	100%	0,102 ^{X²}
	(+)	3	10,0%	0	0,0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

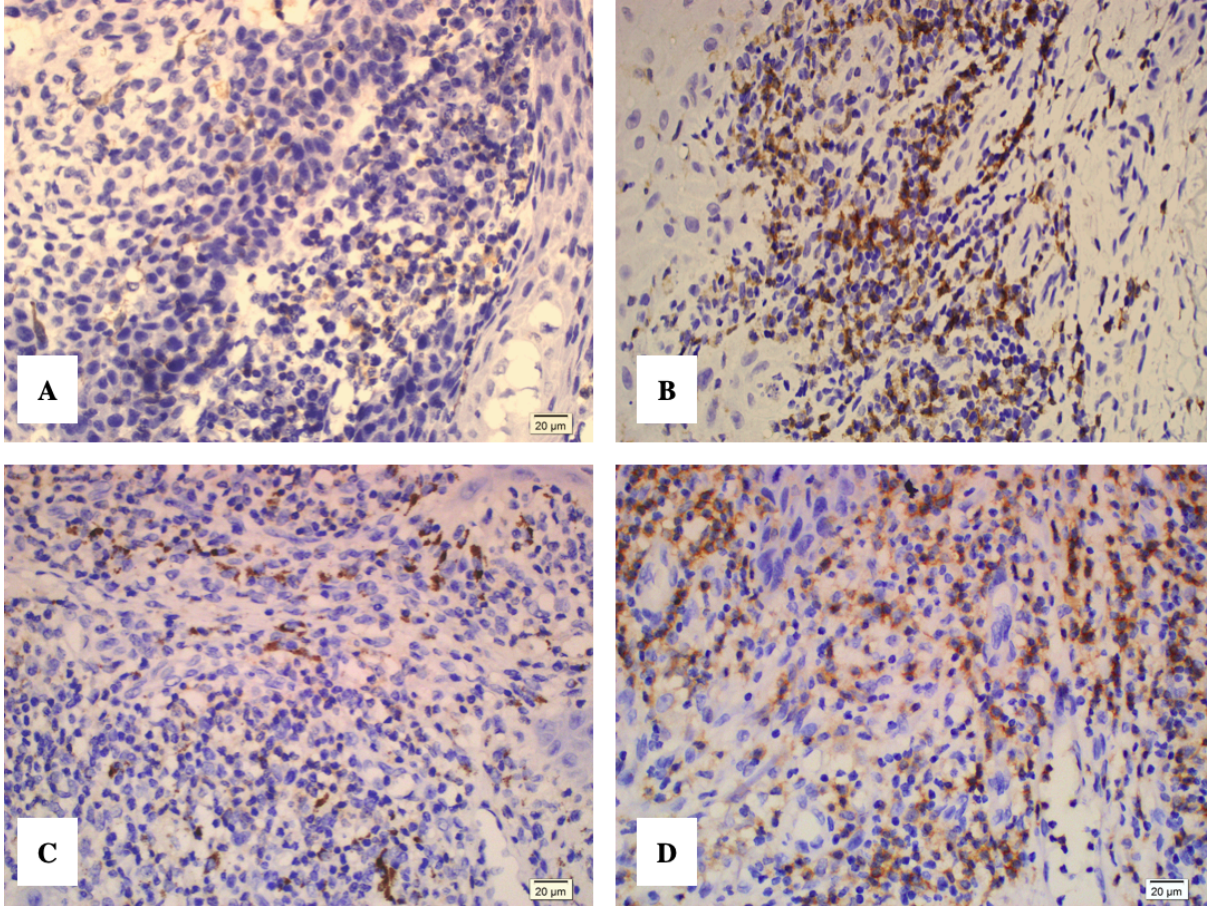
CD4 immünohistokimyasal boyanmalarına göre, KA'un stromasında CD4+ hücre sayısı 0 ile 234 arasında değişmekte olup ortalama $68,2 \pm 59,9$ ve medyan değeri 47,1 olarak saptandı. Medyan değerine KA olgularının 15'i (%50) düşük ve 15'i (%50) yüksek CD4+ pozitif hücre sayısına sahip olarak sınıflandırıldı. Kutanoz SHK'ların stromasında CD4+ hücre sayısı 4,5 ile 182,8 arasında değişmekte olup ortalama $91,8 \pm 46,8$ ve medyan değeri 89 olarak saptandı. Buna göre kSHK olgularının 16'sı (%48,5) düşük ve 17'si (%51,5) yüksek CD4+ pozitif hücre sayısına sahip olarak değerlendirildi. İki tümör olgularını karşılaştırdığımızda, kSHK olgularında CD4+ hücre sayısı KA olgularından anlamlı ($p=0,018$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 4.7) (Şekil-4.1).

Tablo 4.7. CD4 immünohistokimya boyanma özellikleri.

	Keratoakantom Olguları (n:30)		kSHK Olguları (n:33)		p
	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	
CD4+ Hücre sayısı*	68,2 ± 59,9	0,0-234,0 (47,1)	91,8 ± 46,8	4,5-182,8 (89)	0,018 ^m
Düşük	15 50,0%		16 48,5%		0,904 ^{X²}
Yüksek	15 50,0%		17 51,5%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

*:Her birinin medyanı eşik değer kabul edilip, düşük/yüksek diye sınıflandırılmıştır.



Şekil 4.1: CD4 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük CD4+ hücreli KA olgusu. B) Yüksek CD4+hücreli KA olgusu. C) Düşük CD4+ hücreli kSHK olgusu. D) Yüksek CD4+hücreli kSHK olgusu.

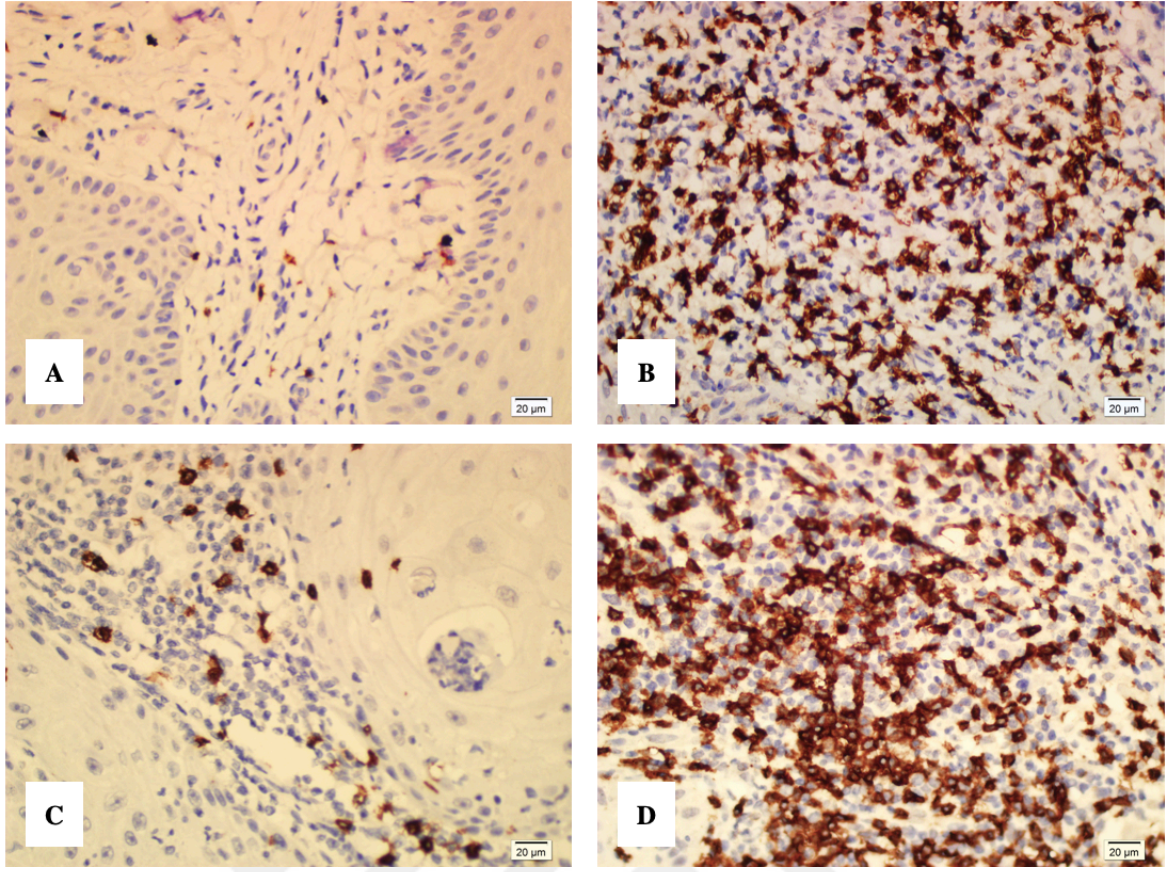
CD8 immünohistokimyasal boyanmalarına göre, KA'ların stromasında CD8+ hücre sayısı 6,5 ile 253 arasında değişmekte olup ortalama $98 \pm 64,7$ ve medyan değeri 87,1 olarak saptandı. Medyan değerine KA olgularının 12'si (%40) düşük ve 18'i (%60) yüksek CD8+ pozitif hücre sayısına sahip olarak sınıflandırıldı. Kutanoz SHK'ların stromasında CD8+ hücre sayısı 25,8 ile 356,7 arasında değişmekte olup ortalama $143,9 \pm 78,2$ ve medyan değeri 147,25 olarak saptandı. Buna göre kSHK olgularının 16'sı (%48,5) düşük ve 17'si (%51,5) yüksek CD8+ pozitif hücre sayısına sahip olarak değerlendirildi. İki tümör olgularını karşılaştırdığımızda, kSHK olgularında CD8+ hücre sayısı KA olgularından anlamlı ($p=0,014$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 4.8) (Şekil 4.2).

Tablo 4.8. CD8 immünohistokimyasal boyanma özellikleri.

	Keratoakantom Olguları (n:30)		kSHK Olguları (n:33)		p
	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	
CD8+ Hücre sayısı*	$98,0 \pm 64,7$	6,5-253,0 (87,1)	$143,9 \pm 78,2$	25,8-356,7 (147,25)	0,014 ^t
Düşük	12 40,0%		16 48,5%		0,498 ^{X2}
Yüksek	18 60,0%		17 51,5%		

^tBağımsız örneklem t test / ^{X2}Ki-kare test (Fischer test)
*:Her birinin medyanı eşik değer kabul edilip, düşük/yüksek diye sınıflandırılmıştır.

FOXP3 immünohistokimyasal boyanmalarına göre, KA'ların stromasında FOXP3+ hücre sayısı 12 ile 512,3 arasında değişmekte olup ortalama $89,8 \pm 104,2$ ve medyan değeri 56,1 olarak saptandı. Medyan değerine KA olgularının 15'i (%50) düşük ve 15'i (%50) yüksek FOXP3+ pozitif hücre sayısına sahip olarak sınıflandırıldı. Kutanoz SHK'ların stromasında FOXP3+ hücre sayısı 21,7 ile 198,8 arasında değişmekte olup ortalama $85,7 \pm 43,6$ ve medyan değeri 82,7 olarak saptandı. Buna göre kSHK olgularının 16'sı (%48,5) düşük ve 17'si (%51,5) yüksek FOXP3+ pozitif hücre sayısına sahip olarak değerlendirildi. İki tümör olgularını karşılaştırdığımızda, KA ve kSHK arasında FOXP3+ hücre sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,109$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. CD8 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük CD8+ hücreli KA olgusu. B) Yüksek CD8+hücreli KA olgusu. C) Düşük CD8+ hücreli KSHK olgusu. D) Yüksek CD8+hücreli KSHK olgusu.

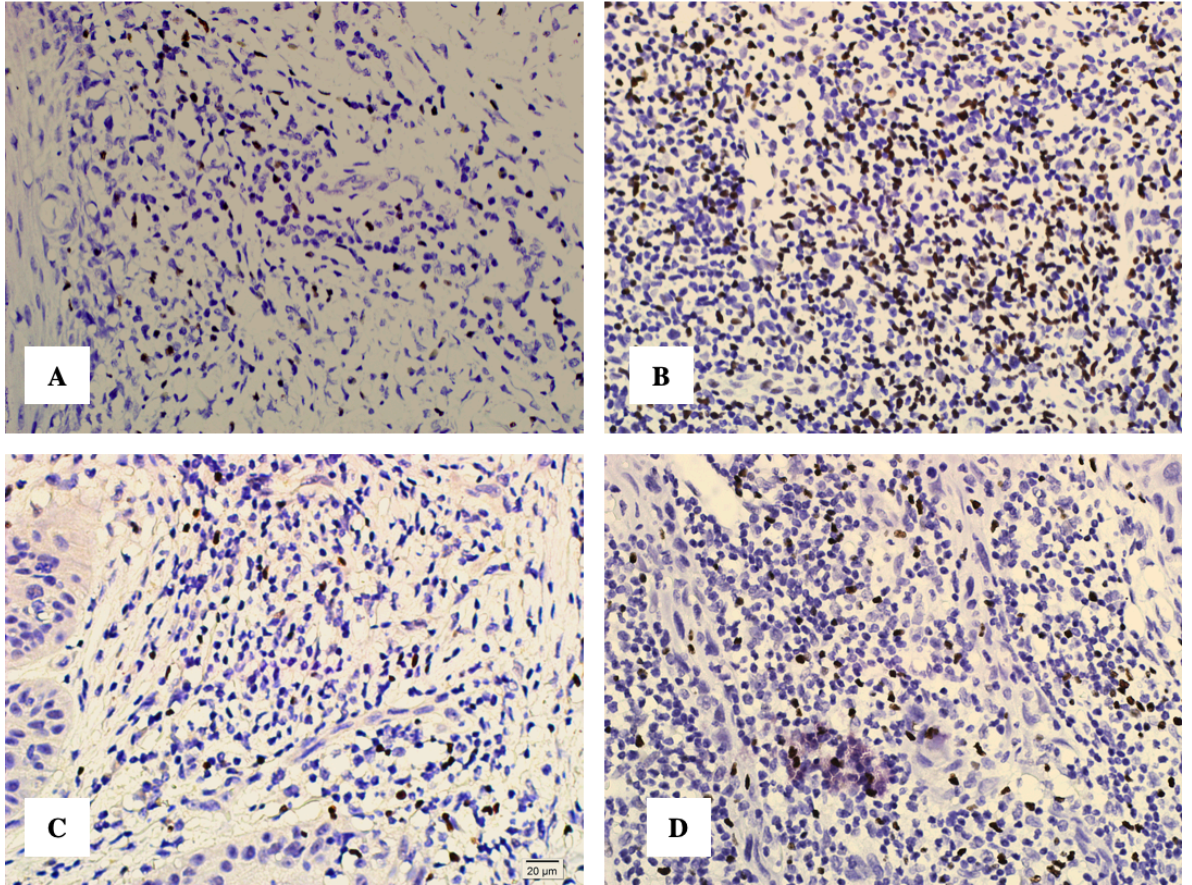
Tümör stromasındaki CD8+/FOXP3+ hücre oranına baktığımızda, KA olgularında ortalama $1,6 \pm 1,0$ ve medyan değeri 1,55 olarak saptandı Kutanöz SHK olgularında ise ortalama $2,0 \pm 1,4$ ve medyan değeri 1,74 olarak saptandı. Her iki tümör arasında oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,356$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. FOXP3 immünohistokimyasal boyanma özellikleri.

	Keratoakantom Olguları (n:30)		kSHK Olguları (n:33)		p
	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	
FOXP3+ Hücre Sayısı*	89,8 ± 104,2	12,0-512,3 (51,6)	85,7 ± 43,6	21,7-198,8 (82,7)	0,109 ^m
Düşük	15 50,0%		16 48,5%		0,904 ^{X²}
Yüksek	15 50,0%		17 51,5%		
CD8+/FOXP3+ Oranı	1,6 ± 1,0	0,3-4,2 (1,55)	2,0 ± 1,4	0,3-6,5 (1,74)	0,356 ^m

^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test (Fischer test)

*:Her birinin medyanı eşik değer kabul edilip, düşük/yüksek diye sınıflandırılmıştır.



Şekil 4.3: FOXP3 immünohistokimyasal boyanma (x400 büyütme). A) Düşük FOXP3+ hücreli KA olgusu B) Yüksek FOXP3+hücreli KA olgusu. C) Düşük FOXP3+ hücreli kSHK olgusu D) Yüksek FOXP3+hücreli kSHK olgusu.

Tümör stromasını infiltre eden hücrelerin arasındaki ilişkiye baktığımızda, KA'larda CD4+ hücre sayısı ile CD8+ hücre sayısı ile arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0,014$). Ayrıca, CD8+ hücre sayısı ile FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0,000$) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Tümöre infiltre hücreler arasındaki korelasyonlar.

Keratoakantom		CD4 Hücre Sayısı	CD8 Hücre Sayısı
CD8 Hücre Sayısı	r	0,442	
	p	0,014	
FOXP3 Hücre Sayısı	r	0,119	0,639
	p	0,529	0,000

Spearman

Kutanöz SHK'larda ise CD4+ hücre sayısı hem CD8+ hem de FOXP3+ hücre sayısı ile arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,014$). Ayrıca, CD8+ hücre sayısı ile FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0,035$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kutanöz SHK'de tümöre infiltre hücreler arasındaki korelasyon.

kSHK		CD4 Hücre Sayısı	CD8 Hücre Sayısı
CD8 Hücre Sayısı	r	0,582	
	p	0,000	
FOXP3 Hücre Sayısı	r	0,423	0,369
	p	0,014	0,035

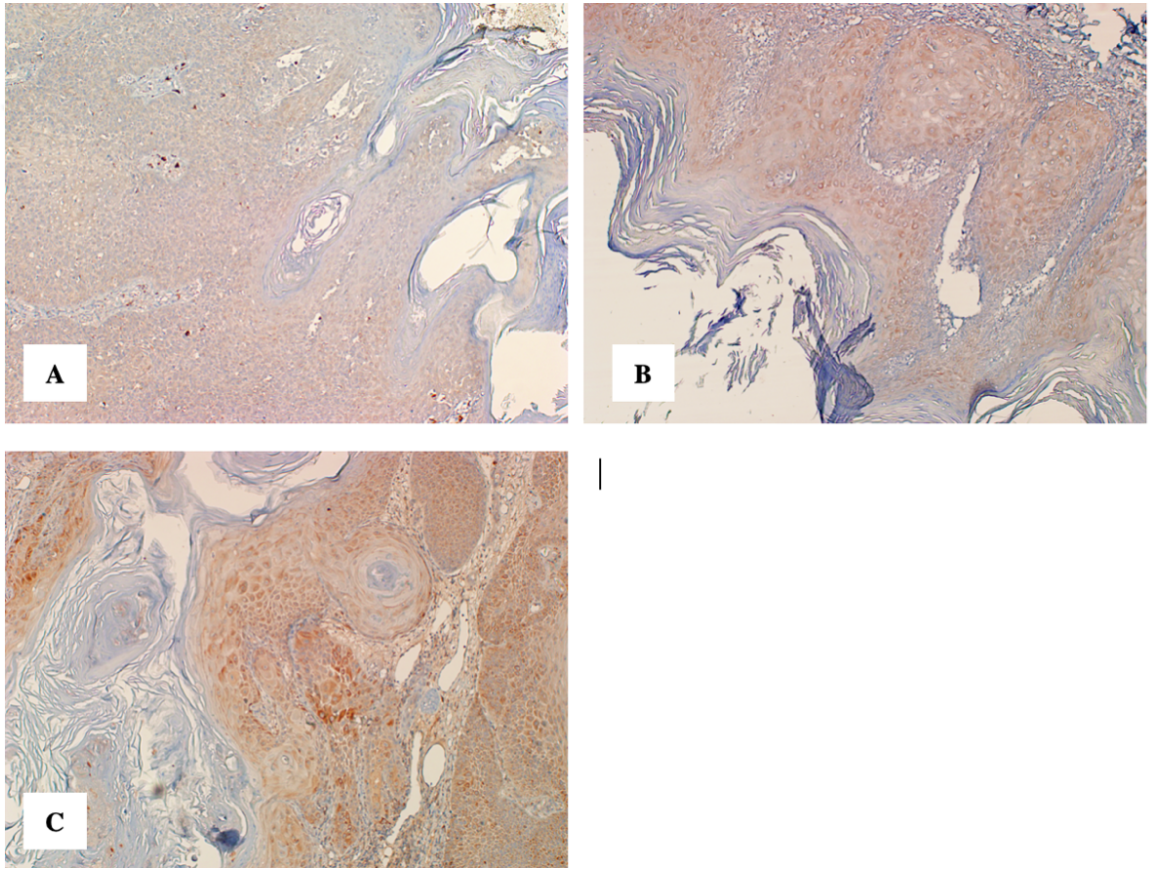
Spearman

Tümörlerin progranülin immünohistokimyasal boyanmaları negatif, zayıf, orta ve güçlü olarak değerlendirildiğinde; KA olgularının 11'inde (%36,7) zayıf, 18'sinde (%60) orta ve 1'inde (%3,3) güçlü boyanma gözlenmiştir. Negatif boyanan KA olgusu bulunmamaktadır. Kutanöz SHK olgularının ise 3'ü (%9) negatif, 4'ü (%12,1) zayıf, 10'u (%30,3) orta ve 16'sı (%48,5) güçlü boyanma göstermiştir. İki tümör olguları progranülin boyanmalarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,240$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5)

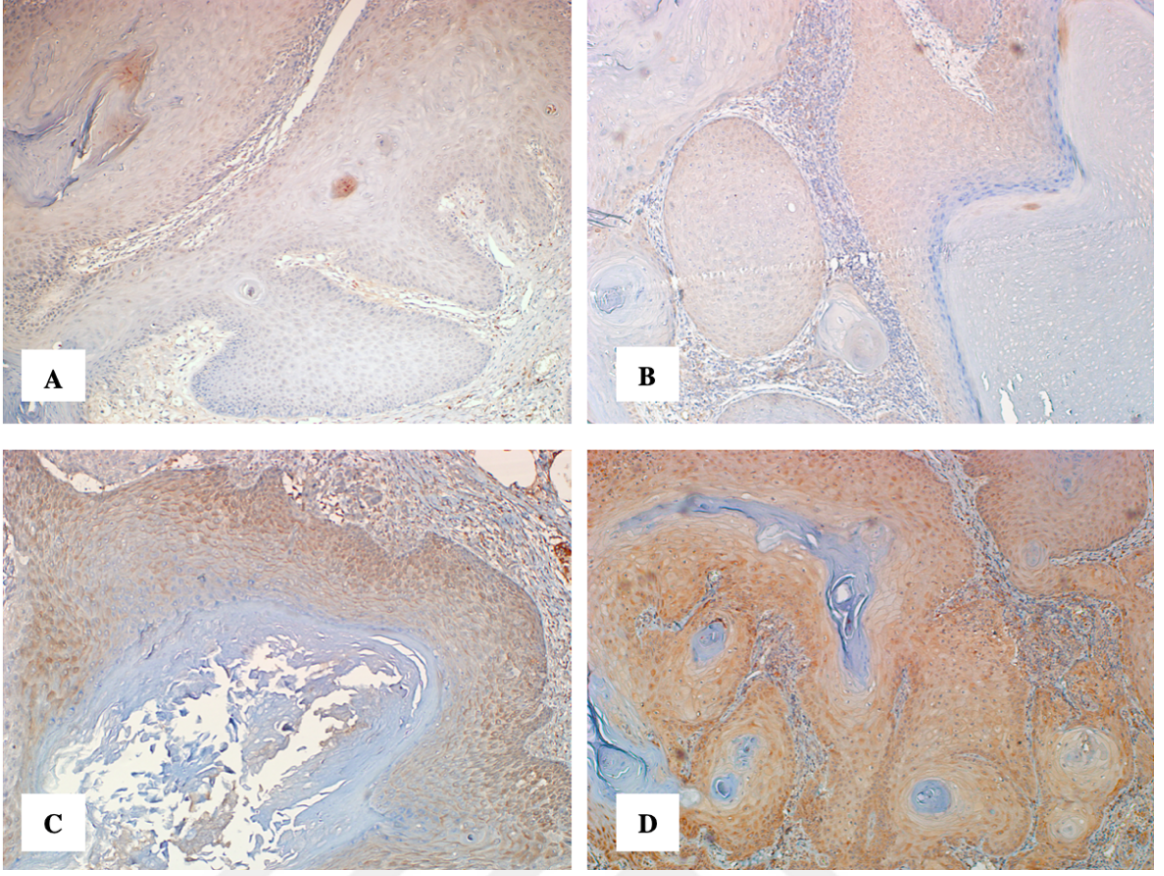
Tablo 4.12. Progranülin immünohistokimyasal boyanma özellikleri.

		Keratoakantom Olguları (n:30)		kSHK Olguları (n:33)		p
		Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	Ort.±ss/n-%	Min-Mak (Medyan)	
Progranülin	Negatif	0	0,0%	3	9,1%	0,240 ^{x2}
	Zayıf(+1)	11	36,7%	4	12,1%	
	Orta(+2)	18	60,0%	10	30,3%	
	Güçlü(+3)	1	3,3%	16	48,5%	

^{x2} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 4.4. Keratoakantomda immünohistokimyasal progranülin boyanma (x100 büyütme). A) Zayıf derecede boyanma gösteren KA olgusu. B) Orta derecede boyanma gösteren KA olgusu. C) Güçlü derecede boyanma gösteren KA olgusu.



Şekil 4.5. Kutanöz SHK’de immünohistokimyasal progranülin boyanma (x100 büyütme). A) Negatif boyanma gösteren kSHK olgusu. B) Zayıf derecede boyanma gösteren kSHK olgusu. C) Orta derecede boyanma gösteren kSHK olgusu. D) Güçlü derecede boyanma gösteren kSHK olgusu.

Histopatolojik olarak regrese aşamasında olan KA olgularında (n=5), CD4+ hücre sayısı ortalama $81,18 \pm 41,88$, CD8+ hücre sayısı ortalama $134,3 \pm 61,17$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $57,8 \pm 15,85$, CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $2,38 \pm 0,9$ ve CD4+/CD8+ hücre oranları ortalama $1:1,65$ olarak saptandı. Histopatolojik olarak regrese KA (n=5) ve proliferatif/matür (n=25) KA olgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tümörlerdeki progranülin ekspresyon düzeyi ve tümör stromasına infiltre hücreler arasındaki ilişki açısından bakıldığında, zayıf derecede progranülin ekspresyon olan (n=11) KA olgularında CD4+ hücre sayısı ortalama $64,9 \pm 49,5$, CD8+ hücre sayısı ortalama $69,3 \pm 31,1$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $40,3 \pm 23,8$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $1,9 \pm 0,7$ olarak saptandı. Orta-güçlü derecede progranülin ekspresyonu olan (n=19) KA olgularında ise CD4+ hücre sayısı ortalama $70,2 \pm 66,5$, CD8+ hücre sayısı ortalama $114,7 \pm 73,6$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $118,6 \pm 121,7$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $1,4 \pm 1,1$ olarak saptandı. Yapılan analizlerde, orta-güçlü progranülin ekspresyonu

olan KA’larda FOXP3+ hücre sayısı, zayıf progranülin ekspresyonu olan olgulardan anlamlı ($p=0,007$) olarak daha yüksek saptandı. Öte yandan, KA olgularında progranülin ekspresyonu ile CD4+, CD8+ hücre sayıları ve CD8+/FOXP3+ oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Keratoakantom olgularında progranülin ekspresyonu ile tümöre infiltrate hücreler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.

	Keratoakantom Olguları (n:30)				p
	Progranülin Zayıf (n:11)		Progranülin Orta/Güçlü (n:19)		
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
CD4+ Hücre sayısı	64,9 ± 49,5	48,3	70,2 ± 66,5	46,0	0,880 ^m
Düşük	5	45,5%	10	52,6%	0,705 ^{x²}
Yüksek	6	54,5%	9	47,4%	
CD8+ Hücre sayısı	69,3 ± 31,1	68,5	114,7 ± 73,6	115,0	0,063 ^t
Düşük	6	54,5%	6	31,6%	0,216 ^{x²}
Yüksek	5	45,5%	13	68,4%	
FOXP3+ Hücre Sayısı	40,3 ± 23,8	36,5	118,6 ± 121,7	64,0	0,007^m
Düşük	10	90,9%	5	26,3%	0,001^{x²}
Yüksek	1	9,1%	14	73,7%	
CD8+/FOXP3+ Oranı	1,9 ± 0,7	2,1	1,4 ± 1,1	1,2	0,191 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Negatif-zayıf derecede progranülin ekspresyonu olan (n=7) kSHK olgularında CD4+ hücre sayısı ortalama $63,6\pm 58,3$, CD8+ hücre sayısı ortalama $130,2\pm 84,2$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $88,0\pm 38,4$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $1,5\pm 0,8$ olarak saptandı. Güçlü derecede progranülin ekspresyonu olan (n=26) kSHK’larda ise CD4+ hücre sayısı ortalama $99,3\pm 41,3$, CD8+ hücre sayısı ortalama $147,5\pm 77,8$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $85,1\pm 45,5$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $2,2\pm 1,5$ olarak saptandı. Yapılan analizlerde, kSHK olgularında progranülin ile CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve CD8+/FOXP3+ oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kutanöz SHK olgularında PRGN ekspresyonu ile tümöre infiltrate hücreler arasındaki ilişki.

		kSHK Olguları (n=33)				p
		Progranülin Negatif-Zayıf (n=7)		Progranülin Orta-Güçlü (n=26)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
CD4 Hücre Sayısı		63,6 ± 58,3	51,0	99,3 ± 41,3	95,0	0,072 ^t
	Düşük	5	71,4%	11	42,3%	0,171 ^{X²}
	Yüksek	2	28,6%	15	57,7%	
CD8 Hücre Sayısı		130,2 ± 84,4	128,0	147,5 ± 77,8	152,3	0,611 ^t
	Düşük	5	71,4%	11	42,3%	0,171 ^{X²}
	Yüksek	2	28,6%	15	57,7%	
FOXP3 Hücre Sayısı		88,0 ± 38,4	95,5	85,1 ± 45,5	81,0	0,880 ^t
	Düşük	3	42,9%	13	50,0%	0,737 ^{X²}
	Yüksek	4	57,1%	13	50,0%	
CD8/FOXP3 Oranı		1,5 ± 0,8	1,2	2,2 ± 1,5	1,8	0,428 ^m

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

Kutanöz SHK olgularını histolojik olarak iyi diferansiye (n=25) ve orta-kötü diferansiye (n=8) olarak sınıflandırdığımızda, iyi diferansiye olgularda CD4+ hücre sayısı ortalama 93,2±40,4, CD8+ hücre sayısı ortalama 146,3±84,2, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 81,5±35,5 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 2,1±1,6 olarak saptandı. Orta-kötü diferansiye olgularda ise CD4+ hücre sayısı ortalama 87,2±68,0, CD8+ hücre sayısı ortalama 141,1±72,9, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 80,4±51,9 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 2,1±1,0 olarak saptandı. Kutanöz SHK olgularında histolojik dereceye göre CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve CD8/FOXP3 oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.15).

Histolojik olarak iyi diferansiye (n=25) kSHK olgularının 3'ü (%12) negatif, 4'ü (%16) zayıf, 5'i (%20) orta ve 13'ü (%52) güçlü derecede progranülin ile boyanma göstermiştir. Orta-kötü diferansiye (n=8) kSHK olgularının 2'si (%25) zayıf, 3'ü (%37,5) orta ve 3'ü (%37,5) güçlü derecede progranülin ile boyanma göstermiştir. Kutanöz SHK olgularında histolojik dereceye göre progranülin boyanma arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,550) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kutanöz SHK olgularının histolojik dereceleri ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

	Diferansiyasyon Derecesi				p	
	İyi (n:25)		Orta-Kötü (n:8)			
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
CD4+ Hücre sayısı	93,2 ± 40,4	89,0	87,2 ± 68,0	95,1	0,768 ^t	
Düşük	13	52,0%	4	50,0%	0,916 ^{x2}	
Yüksek	12	48,0%	4	50,0%		
CD8+ Hücre Sayısı	146,3 ± 84,2	147,3	141,1 ± 72,9	141,0	0,877 ^t	
Düşük	13	52,0%	4	50,0%	0,916 ^{x2}	
Yüksek	12	48,0%	4	50,0%		
FOXP3+ Hücre Sayısı	81,5 ± 35,5	79,3	80,4 ± 51,9	75,4	0,944 ^t	
Düşük	14	56,0%	4	50,0%	0,916 ^{x2}	
Yüksek	11	44,0%	4	50,0%		
CD8+/FOXP3+ Oranı	2,1 ± 1,6	1,8	2,1 ± 1,0	1,9	0,470 ^m	
Progranülin	Negatif	3	12,0%	0	0,0%	0,550 ^{x2}
	Zayıf(+1)	4	16,0%	2	25,0%	
	Orta(+2)	5	20,0%	3	37,5%	
	Güçlü(+3)	13	52,0%	3	37,5%	

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{x2}Ki-kare test (Fischer test)

Kutanöz SHK olgularını AJCC-8 T (tümör) evresine göre T1 olgular (n=26) ve T2-T3 (n=7) olgular olarak sınıflandırdığımızda, T1 olgularda CD4+ hücre sayısı ortalama 96,5±48,6, CD8+ hücre sayısı ortalama 139,7±76,0, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 89,5±42,2 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 1,9±1,4 olarak saptandı. T2-T3 olgularda ise CD4+ hücre sayısı ortalama 74,0±36,9, CD8+ hücre sayısı ortalama 159,8±90,3, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 71,7±49,3 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 2,6±1,3 olarak saptandı. Kutanöz SHK olgularında T evresine göre CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve CD8/FOXP3 oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tümör evresine göre T1 (n=26) kSHK olgularının 2'si (%7,7) negatif, 3'ü (%11,5) zayıf, 8'i (%30,8) orta ve 13'ü (%50) güçlü derecede progranülin ile boyanma göstermiştir. T2-T3 (n=7) kSHK olgularının 1'i (%14,3) negatif, 1'i (%14,3) zayıf ve 2'si (%28,6) orta ve 3'ü (%42,9) güçlü derecede progranülin ile boyanma göstermiştir. Kutanöz SHK olgularında T evresine göre progranülin boyanma arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,523) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kutanöz SHK olgularının tümör evresi (T) ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

		AJCC-8 Evresi				p
		Tümör T1 (n:26)		Tümör TII-TIII (n:7)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
CD4+ Hücre sayısı		96,5 ± 48,6	89,5	74,0 ± 36,9	78,3	0,264 ^t
	Düşük	12	46,2%	4	57,1%	0,606 ^{x²}
	Yüksek	14	53,8%	3	42,9%	
CD8+ Hücre sayısı		139,6 ± 76,0	143,1	159,8 ± 90,3	161,7	0,552 ^t
	Düşük	13	50,0%	3	42,9%	0,737 ^{x²}
	Yüksek	13	50,0%	4	57,1%	
FOXP3+ Hücre Sayısı		89,5 ± 42,2	83,0	71,7 ± 49,3	55,0	0,345 ^t
	Düşük	12	46,2%	4	57,1%	0,606 ^{x²}
	Yüksek	14	53,8%	3	42,9%	
CD8+/FOXP3+ Oranı		1,9 ± 1,4	1,5	2,6 ± 1,3	2,1	0,103 ^m
Progranülin	Negatif	2	7,7%	1	14,3%	0,523 ^{x²}
	Zayıf(+1)	3	11,5%	1	14,3%	
	Orta(+2)	8	30,8%	2	28,6%	
	Yüksek(+3)	13	50,0%	3	42,9%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Kutanöz SHK olgularının lenfositik konak yanıtına göre yok, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırdığımızda 17'sinin yok-hafif yanıt 12 'sinin orta-şiddetli yanıt gösterdiği tespit edilmiştir. Yok-hafif yanıt gösteren (n=17) kSHK olgularda CD4+ hücre sayısı ortalama 84,3±47,8, CD8+ hücre sayısı ortalama 136,3±96,8, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 70,9±35,8 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 2,2±1,4 olarak saptandı. Orta-şiddetli yanıt gösteren (n=12) kSHK olgularında ise CD4+ hücre sayısı ortalama 103,4±49,8, CD8+ hücre sayısı ortalama 155,4±59,7, FOXP3+ hücre sayısı ortalama 86,1±37,9 ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama 2,2±1,5 olarak saptandı. Kutanöz SHK olgularında lenfosit yanıt ile hücre infiltrasyonları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.17).

Table 4.17. Kutanöz SHK olgularının lenfositik konak yanıtı ile immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

		kSHK lenfositik konak yanıtı (n=33)				p
		Yok-Minimal (n=17)		Orta-Şiddetli (n=12)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
CD4 Hücre sayısı		84,3 ± 47,8	70,0	103,4 ± 49,8	95,7	0,268 ^m
CD4	Düşük	9	52,9%	5	41,7%	0,550 ^{x²}
	Yüksek	8	47,1%	7	58,3%	
CD8 hücre sayısı		136,3 ± 96,8	117,0	155,4 ± 59,7	157,2	0,288 ^m
CD8	Düşük	9	52,9%	5	41,7%	0,550 ^{x²}
	Yüksek	8	47,1%	7	58,3%	
FOXP3 Hücre Sayısı		70,9 ± 35,8	75,5	86,1 ± 37,9	77,7	0,425 ^m
FOXP3	Düşük	9	52,9%	7	58,3%	0,774 ^{x²}
	Yüksek	8	47,1%	5	41,7%	
CD8/FOXP3 Oranı		2,2 ± 1,4	2,1	2,2 ± 1,5	1,8	0,956 ^t
Progranulin	Negatif	2	11,8%	1	8,3%	0,630 ^{x²}
	Düşük	1	5,9%	2	16,7%	
	Orta	6	35,3%	2	16,7%	
	Yüksek	8	47,1%	7	58,3%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Keratoakantom, genellikle güneş ışığına maruz kalan bölgelerde ani bir şekilde ortaya çıkan, hızlı büyüme, matürasyon ve kendiliğinden gerileme aşamalarını izleyen krater biçiminde bir deri tümörüdür. KA ile kSHK arasındaki klinikopatolojik benzerlikler, uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Bazı araştırmacılar KA'yı kSHK'nin düşük dereceli bir alt türü olarak değerlendirirse de KA'nın kendiliğinden gerileyebilme özelliği nedeniyle WHO "Cilt Tümörleri" başlıklı beşinci baskısında bunu ayrı bir antite olarak kabul etmiştir (7). Son 7 yıl içerisinde hastanemizde klinik ve histopatolojik olarak tanı almış 30 KA ve 33 kSHK olgusunu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, bu iki tümörün mikroçevre elemanları arasındaki farklılıklar incelenmiş ve KA'nın regresyon mekanizmasına dair potansiyel ipuçları ortaya konulmuştur.

Epidemiyolojik araştırmalar, KA'nın erkeklerde daha sık görüldüğünü ve daha önce 40-60 olan sık görülme yaşının orta yaş grubundan 65-71 olan ileri yaş grubuna kaydığını ortaya koymaktadır (1,9). Genel olarak, kSHK vakalarının insidans oranları ise yaşla birlikte belirgin bir şekilde artmakta ve KA'lara kıyasla daha ileri yaşlarda görülmektedir (31). Kolmodin ve ark. tarafından 2010 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 584 KA tanılı hastanın ortalama tanı yaşı 64 olarak saptanmıştır (87). Ayrıca, Korhonen ve ark. yapmış olduğu 774 kSHK tanılı hastanın klinik özelliklerini inceleyen çalışmada, vakaların çoğunun 80-89 yaş aralığında olduğu gözlemlenmiştir (88).

Çalışmamızda, KA olgularının ortalama tanı yaşı $61,8 \pm 12,3$ ve kSHK olgularımızın ortalama tanı yaşı $70,4 \pm 12,3$ olarak tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$) bulunmuştur. Bu veriler, KA ve kSHK'nin ileri yaşta daha sık görüldüğünü ve de kSHK'nin KA'dan daha ileri yaş aralığında ortaya çıktığını desteklemektedir.

Yapılan araştırmalarda hem KA hem de kSHK vakalarının çoğunluğunun güneşe maruz kalan bölgelerde, özellikle baş-boyun ve ekstremitelerde yerleştiği gözlemlenmiştir (10,33). Korhonen ve ark. çalışmasında 1.131 kSHK vakasının %50'sinin yüz bölgesinde

lokalize olduğu, üst ekstremitenin ise %12 ile en sık ikinci yerleşim yeri olduğu belirtilmiştir (88). Kolmodin ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise 738 KA lezyonunun alt ekstremitede %48, üst ekstremitede %33, gövdede %12 ve baş-boyun bölgesinde %7 oranında yerleşim gösterdiği bulunmuştur (87).

Çalışmamızda da yapılan araştırmalara benzer olarak, 30 KA tümörünün 15'i (%50) baş-boyun bölgesinde ve 5'i (%16,7) üst ekstremitelerde olmak üzere büyük çoğunluğunun güneş gören bölgelere yerleştiği gözlemlenmiştir. Kutanöz SHK olguları da benzer şekilde 33 olgunun 20'si (%60,6) baş-boyun bölgesinde ve 5'i (%15,2) üst ekstremitelerde yerleşmiş olup KA olguları ile aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Keratoakantomun, haftalar veya aylar içinde hızla gelişen krater biçimindeki lezyonları ve trifazik gelişim süreci, klinik olarak kSHK ile ayırt edilmesinde büyük önem taşımaktadır (12). Lezyonların süre ve boyut açısından değerlendirilmesinde, Kolmodin ve ark. tarafından gerçekleştirilen 738 KA lezyonunu kapsayan çalışmada ortalama tümör boyutunun 9 mm olduğu belirtilmiştir.(87) Griffiths ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada ise klinik olarak KA tanısı konulan 19 vakanın gelişim aşamaları gözlemlenmiş ve başlangıçta lezyonun ortaya çıkış süresinin 9 hafta olduğu kaydedilmiştir (27). Ayrıca, Vasconcelos ve ark. yapmış olduğu ve 79 baş-boyun kSHK lezyonunu kapsayan çalışmada tümörlerin ortalama boyutu 17 mm ve ortalama süresi 12 ay olarak saptanmıştır (89).

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, KA olgularının ortalama tümör boyutu $9,4\pm 4,7$ mm, hastaların tanı alması ile tümörün çıkışı arasındaki geçen süre ortalama $8,0\pm 17,6$ ay ve olguların %60'ının 6 aydan daha kısa bir lezyon süresine sahip olduğu tespit edilmiştir. Kutanöz SHK olgularında ise ortalama tümör boyutu $11,4\pm 8,4$ mm ve tümör çıkış süresi $9,1\pm 20,4$ ay olarak saptanmış olup aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Keratoakantom, kendiliğinden gerileyebilme özelliği sayesinde benign bir lezyon olarak kabul edilirken, kSHK genellikle malign bir süreç izler ve gerileme göstermez (7). Kolmodin ve ark. tarafından yapılan 738 KA lezyonunu içeren çalışmada, KA'ların %67'sinin histopatolojik olarak gerileme aşamasında olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, KA'nın kendiliğinden gerileme potansiyelinin yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır (87). Savage ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 113 makale incelenerek KA ve kSHK arasındaki klinik seyirleri karşılaştırılmıştır. KA tanılı 445 hastanın %11,6'sında ($n=52$) regresyon gözlemlenirken, SHK tanılı 429 hastanın hiçbirinde regresyon göstermediği vurgulanmıştır. Ayrıca, KA tanılı hastalarda ise metastaz veya KA'ya bağlı ölüm vakasına rastlanmazken tedavi sonrası nüks oranı %4,6 ($n=18$) olarak rapor edilmiştir. Öte yandan,

kSHK tanılı hastanın %14,2'sinde (n=61) metastaz gelişmiş ve %5,6'sı (n=24) takip sürecinde yaşamını yitirmiştir (90).

Keratoakantomun spontan regresyon ihtimali nedeniyle bekle-gör stratejisi ile takip edilse de en sık tercih edilen ve önerilen yöntem, temiz cerrahi sınırlarla cerrahi eksizyondur.(11) Tran ve ark. tarafından yapılan 18 yıllık retrospektif bir çalışmada, 263 KA tanılı hastaya ait 368 lezyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, lezyonların %32,8'ine (n=119) Mohs cerrahisi, %30,9'una (n=112) cerrahi eksizyon, %2,2'sine (n=8) elektrosikasyon ve küretaj, %0,8'ine (n=3) kriyoterapi uygulanmış; %7,4'ü (n=27) ise bekle-gör stratejisiyle takip edilmiştir. Ortalama takip süresi 28 ay olarak bildirilmiş olup, cerrahi eksizyon ve Mohs cerrahisi ile gerçekleştirilen tedaviler, tüm diğer yöntemlere kıyasla <%1 gibi düşük bir nüks oranına sahip bulunmuştur (30).

Çalışmamızda, 30 KA olgusunun %30'unda (n=9) tanısal biyopsi yapılmışken, 33 kSHK olgusunun %63,6'sına (n=21) biyopsi uygulanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008). Tanısal biyopsi yapılan 9 KA olgusundan 4'ünde biyopsi sonrası regresyon gözlenmişken, kSHK olgularının hiçbirinde regresyon meydana gelmemiştir. Regrese olan KA olguları hariç olmak üzere, diğer KA ve kSHK olgularının tamamı standart cerrahi eksizyonla tedavi edilmişti ve ek bir tedavi uygulanmamıştı. KA olgularının takibi sırasında yalnızca 1 (%3) hastada nüks gelişmiş, ancak hiçbir hastada metastaz saptanmamıştı. Kutanöz SHK olgularında ise 1 (%3,3) hastada lenf nodu metastazı tespit edilmişti. Çalışmamızda, olguların çoğunluğuna total eksizyon uygulanmış olması nedeniyle gerçek regresyon oranları belirlenememiş, ancak histopatolojik olarak 5 KA olgusunun (%16) regresyon aşamasında olduğu görülmüştür. Böylelikle, literatürle uyumlu olarak elde edilen bu bulgular, KA'nın benign özelliklere sahip bir tümör olduğunu ve kSHK'den farklı olarak regresyon gösterebilen, daha düşük metastaz riski taşıyan bir yapıya sahip olduğunu desteklemektedir.

Kutanöz SHK'lerin kesin tanısının konulması, uygun tedavi yönteminin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi için histopatolojik inceleme yapılması gerekli görülmektedir (32,43,45). Yüksek riskli kSHK'leri belirlemek amacıyla kullanılan AJCC-8 ve BWH evreleme sistemleri, tümörün boyutu, invazyon derinliği, histolojik farklılaşma derecesi, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gibi faktörleri göz önünde bulundurmaktadır (91). Korhonen ve arkadaşlarının 1.131 kSHK tümörünü değerlendirdiği çalışmada, tümörlerin klinikopatolojik özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Histopatolojik analiz sonuçlarına göre, tümörlerin %46'sı (n=521) iyi diferansiye, %39,8'i (n=450) ise orta derecede diferansiye olarak tespit edilmiştir. (88). Schmults ve ark.

gerçekleştirdiği, 985 kSHK tanılı hastada toplam 1832 lezyonun değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise, tümörlerin %85'i (n=1557) 2 cm'den küçük, %65,9'u (n=1208) iyi diferansiye ve %89,5'i (n=1659) dermisle sınırlı olarak kaydedilmiştir. Vakaların %4,6'sında (n=45) lokal nüks ve %3,7'sinde (n=36) nodal metastaz gözlenmiştir. Çalışmada, tümör çapının 2 cm veya daha büyük olması ve kötü diferansiyasyonun hem lokal nüks hem de nodal metastaz riskini artırdığı, perinöral invazyon varlığının ise yalnızca lokal nüks riskini artırdığı tespit edilmiştir (92).

Çalışmamızda, 33 kSHK tümörünün histopatolojik raporlarının incelenmesi sonucunda, olguların %75,8'si (n=25) iyi derece, %21,2'si (n=7) ise orta derece diferansiye tümörler olarak çoğunluğu oluşturmuştur. Raporlarda 5 olguda invazyonun yeri belirtilmemiş olmasına rağmen %81,8'i (n=27) dermiste sınırlıydı ve lenfovasküler ya da perinöral invazyon tespit edilmemişti. AJCC-8 tümör (T) evrelemesine göre, olguların %78,8'inin (n=26) T1 evresinde olduğu belirlenmiştir. Histopatolojik risk parametreleriyle uyumlu olarak, hiçbir olguda nüks gözlenmemiş, yalnızca bir olguda nodal metastaz tespit edilmişti. Bu verilere dayanarak, literatüre benzer şekilde, kSHK vakalarımızın çoğunu 2 cm'den küçük, iyi-orta derece diferansiye, dermise sınırlı T1 evre tümörlerde olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan araştırmalarda, ileri yaş ve geçmişte deri kanseri öyküsü, nonmelanom deri kanseri gelişimi açısından en belirgin risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir (93). Terrill ve arkadaşlarının çalışmasında, nonmelanom deri kanseri tanısı alarak tüm vücut cilt muayenesi yapılan 100 hastanın %46'sında yeni deri tümörlerinin varlığı tespit edilmiştir (94). Benzer şekilde, Schmults ve arkadaşlarının 985 kSHK tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada, hastaların %73,3'ünde tek tümör, %21,2'sinde 2-4 tümör ve %5,5'inde 5 veya daha fazla tümör saptanmıştır (92). Uluslararası kılavuzlar ise kSHK hastalarının tanıyı takiben yeni bir nonmelanom deri kanseri geliştirme riskinin ilk 3 yıl içinde %18, 5 yıl içinde %30-50 olduğunu bildirmektedir (46). Elde edilen bu bulgular, kSHK hastalarının en az 2 yıl, tercihen 5 yıl boyunca nüks açısından yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (43,44).

Çalışmamızda, geçmişte deri kanseri öyküsünün KA olgularının %10'unda (n=3) ve kSHK olgularının %39,4'ünde (n=13) mevcut olduğu, KA olgularında deri kanseri öyküsünün kSHK olgularından anlamlı şekilde daha düşük olduğu (p=0,007) gözlemlenmiştir. Ayrıca, Kutanöz SHK olgularının hiçbirinde tümör gelişen bölgede travma öyküsü bulunmazken, KA olgularının %36,7'sinde (n=11) travma öyküsü mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Tümör gelişimi sonrasında ise, KA

olguları ortalama $39,6 \pm 24,6$ ay, kSHK olguları ise ortalama $30,5 \pm 13,5$ ay süreyle klinik olarak takip edilmiştir. Takip süresince KA olgularında 2 hastada (%10) toplamda 3 yeni nonmelanom deri tümörü, kSHK olgularında ise 4 hastada (%12,1) toplamda 4 yeni nonmelanom deri tümörü saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,102$). Bu verilere dayanarak, lezyon bölgesine ait travma öyküsünün KA'nın patogenezinde rol oynayabileceği ve tanı aşamasında KA'nın kSHK'dan ayırt edilmesinde yardımcı olabileceği sonucuna varılmaktadır. Ayrıca, KA olgularında geçmişte nonmelanom deri kanseri öyküsünün daha az görülmesi, bu tümörün travma sonrası reaktif bir süreçte ve daha benign olarak ortaya çıktığını desteklemektedir.

Keratoakantomun kSHK'den en belirgin farklarından biri olan spontan regresyonunun immünolojik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (2). Öyle ki, tümör mikroçevresini oluşturan immün hücreler, tümör büyümesini sınırlayıcı anti-tümöral etkiler göstererek tümör progresyonunu durdurabileceği gibi immünsüpresif bir ortam oluşturarak tümör ilerlemesine zemin hazırlayabilir. Bayer-Garner ve ark. regresyonun erken, orta, geç evrelerini temsil eden KA lezyonlarının histopatolojisini inceledikleri çalışmada hem tümöre infiltrate hem stromal lenfositler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, lezyonlarda CD1a, CD68, CD3 ve CD8 pozitif hücrelerin epidermotropizm sergilediği, buna karşın CD4 pozitif hücrelerin hiçbir lezyonda epidermotropizm göstermediği belirlenmiştir. Stroma içerisinde ise, erken evrede CD4 pozitif lenfositlerin baskın olduğu, geç evrede ise CD8 pozitif lenfositlerin çoğunluğu oluşturduğu ve CD4/CD8 oranlarının erken evrede 5:1'den geç evrede 1:1 oranına yaklaştığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda, KA regresyonunun, CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler tarafından tetiklenen antitümöral bir yanıt aracılığıyla gerçekleştiği varsayılmıştır (95).

Çalışmamızda, 30 KA lezyonun 25'i proliferatif/matür aşamada iken 5'i regrese aşamada olduğu histopatolojik olarak tespit edilmiştir. CD4+ ve CD8+ hücrelerin çoğunlukla tümör stromasında yerleşim gösterdiği izlenmiş ve stromal hücreler analiz edilmiştir. KA'ların stromasında CD4+ hücre sayısı ortalama $68,2 \pm 59,9$ ve CD8+ hücre sayısı ortalama $98 \pm 64,7$ saptanarak CD8+ hücre ağırlıklı olduğu görülmüştür. Histopatolojik olarak regrese aşamada olan KA ($n=5$) olgularımıza baktığımızda ise ortalama CD4+ hücre sayıları $81,18 \pm 41,88$, CD8+ hücre sayıları $134,03 \pm 61,17$ ve CD4/CD8 oranı 1:1,67 tespit edilerek CD8+ lenfositlerden baskın olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak, literatürle uyumlu olarak, KA regresyonunda CD8+ lenfositlerin öncülük ettiği savunulabilir.

Kutanöz SHK'nin görülme sıklığının immünsüpresyon durumunda belirgin şekilde arttığı ve hastalığın patogeneğinde immün sistem değişikliklerinin kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün hücreler kSHK'leri infiltre etmelerine rağmen, çoğunlukla etkili bir antitümöral yanıt oluşturamamakta ve bu durum tümörlerin büyümesine ve varlıklarını sürdürmesine olanak sağlamaktadır (96). Mishra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, wild-tip (WT) ve CD8+ hücre eksikliği olan (CD8^{-/-}) transgenik farelerde kSHK modeli oluşturularak immün hücrelerin tümör progresyonundaki rolü araştırılmıştır. Çalışmada, WT ve CD8^{-/-} fareler arasında tümör büyümesi açısından fark bulunmamış, bu da kSHK'lerin CD8+ T hücre aracılı antitümöral yanıtlardan kaçabildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, tümöre infiltre hücrelerin analizinde, CD8+ T hücrelerinin oranının CD4+ T hücrelerine göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmış, ancak bu CD8+ hücrelerin PD-1 ve LAG-3 gibi inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonunu gösterdiği için etkili bir antitümöral yanıt oluşturamadığı belirlenmiştir (97). Öte yandan, Freeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, intraepidermal karsinom ve kSHK lezyonları immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmış ve kSHK'de CD8+ T hücre oranının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durumun tümör progresyonuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür (98). Lai ve arkadaşlarının çalışması ise, metastaz yapan 29 kSHK vakasında, metastaz yapmayan 26 kSHK vakasına kıyasla anlamlı derecede daha az CD8+ T hücre infiltrasyonu olduğunu göstermiştir (99).

Çalışmamızda, 33 kSHK tümörünün immünohistokimyasal analizlerinde, CD4+ hücre sayısının ortalama 91,8±46,8 ve CD8+ hücre sayısının ortalama 143,9±78,2 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürle uyumlu olarak, kSHK olgularının CD8+ lenfositlerin baskın olduğu bir immün çevreye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, kSHK olgularında CD8+ hücrelerinin sayıca fazla olması, bu hücrelerin tümöre karşı etkin bir yanıt oluşturamamasıyla çelişmektedir. Bu durum, immün baskılayıcı mekanizmaların devreye girmesi, CD8+ hücrelerin fonksiyonel olarak etkisiz hale gelmesi veya tümörogenezdeki diğer dinamiklerin etkisiyle açıklanabilir. Bunun yanı sıra, literatürler, tümörogenez ilerledikçe, özellikle invazyon ve metastaz gibi durumlarla ilişkili olarak, CD8+ hücrelerinin sayısının düşebileceğini göstermektedir. Ancak, çalışmamızda, tümör boyutları, diferansiyasyon dereceleri ve invazyon derinlikleri ile CD4+ ve CD8+ hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durumun nedeni, olgularımızın çoğunun 2 cm'den küçük, iyi-orta derecede diferansiye ve dermise sınırlı tümörlerden oluşması olabilir.

Keratoakantom ve kSHK tümör mikroçevresinde bulunan immün hücrelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda çeşitli sonuçlar rapor edilmiştir. Kambayashi ve arkadaşları, 10 KA ve iyi/orta derecede diferansiye 18 kSHK lezyonunu incelemiş, bu lezyonlarda tümöre infiltre olan lenfosit profillerini immünohistokimyasal yöntemlerle analiz etmişlerdir. Peritümoral alanlarda CD4+ ve CD8+ hücre sayıları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Her iki tür lezyonda FOXP3+ hücrelerin belirgin infiltrasyonu gözlemlenirken, KA'da bu oran kSHK'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (2). Öte yandan, Bauer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise 103 aktinik keratoz (AK), 106 kSHK ve 43 KA olmak üzere toplam 252 lezyon değerlendirilmiştir. Çalışmada, CD8+ hücrelerin kSHK'de KA ve AK'ya kıyasla daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. FOXP3+ T hücreleri açısından yapılan analizde, KA'nın kSHK'ye göre anlamlı derecede daha fazla FOXP3+ hücre içerdiği saptanmıştır. Araştırmacılar, KA lezyonlarının çoğunun proliferatif aşamada olduğu ve FOXP3+ hücre infiltrasyon artışı ile CD8+ hücre oranındaki düşüklüğün, bu aşamada immünsüpresif bir ortam oluşturarak tümöral büyümeyi desteklediğini öne sürmüşlerdir (100).

Çalışmamızda, 30 KA ve 33 kSHK tümör immünçevreleri karşılaştırıldığında, CD4+ hücre sayılarının KA olgularında ortalama $68,2 \pm 59,9$, kSHK olgularında ise ortalama $91,8 \pm 46,8$ olduğu saptanmıştır. CD8+ hücre sayıları ise KA olgularında ortalama $98 \pm 64,7$, kSHK olgularında ise ortalama $143,9 \pm 78,2$ olarak bulunmuştur. Böylelikle, kSHK olgularında hem CD4+ hem de CD8+ hücre sayısının KA olgularından anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,014$). Bu veriler ışığında, çalışmamızda KA olgularının çoğunluğunun proliferatif-matür aşamada oldukları dikkate alındığında, immünçevredeki CD4+ ve CD8+ hücre sayılarındaki düşüklüğün, erken evrede immünsüprese bir ortam oluşturarak hücre proliferasyonu için zemin hazırladığı görüşünü desteklemektedir.

Tümör mikroçevresinde bulunan FOXP3+ Treg'lerin immünsüpresif ortam oluşturduğu ve bu hücrelerin CD8+ sitotoksik T hücrelerini inhibe ederek antitümöral etki gösterdiği öne sürülmektedir (101). Ji ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, skuamöz hücreli karsinomun mekânsal transkriptom analizinde Treg hücreleri ile CD8+ T hücrelerinin tümör stromasında aynı bölgelerde lokalize olduğu saptanmıştır. Özellikle Treg hücrelerinin yoğun bulunduğu alanlarda, CD8+ T hücrelerinin sitotoksik granzim gen ekspresyonunda belirgin bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca, Treg hücrelerinin IL-10 ve TGF- β gibi bağışıklık baskılayıcı sitokinler salgılayarak, CD8+ T hücrelerinin sitotoksik yanıtlarını etkili bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir (102). Lai ve ark. 93 kSHK vakasını kapsayan

çalışmasında, T lenfositlerin aktivasyonunu artıran kostimülatör molekül OX40'ın özellikle FOXP3+ Treg hücrelerinde eksprese edildiği ve OX40 antagonistinin uygulanmasıyla Treg hücrelerinin baskılayıcı etkilerinin hafifletilerek efektör T hücrelerinin bağışıklık yanıtının artırıldığı gözlemlenmiştir (96).

Çalışmamızda, KA olgularında FOXP3+ hücre ortalama $89,8 \pm 104,2$, kSHK olgularında ise ortalama $85,7 \pm 43,6$ bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,109$). Ayrıca, tümör stromasındaki CD8+/FOXP3+ hücre oranına baktığımızda, KA olgularında ortalama $1,6 \pm 1,0$ ve kSHK olgularında ise ortalama $2,0 \pm 1,4$ olarak saptanmış olup iki tümör arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,356$). Hem KA'larda hem de kSHK'lere CD8+ hücre sayısı ile FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu durumda, KA olgularımızın proliferatif/matür aşamada olmaması nedeniyle, FOXP3+ hücre sayılarının kSHK ile benzer olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, FOXP3+ Treg hücrelerinin beklenen antitümöral etkisinin her zaman CD8+ hücre sayısında bir azalmaya yol açmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kSHK olgularında CD8+ hücrelerinin yüksek oranda bulunmasına rağmen, sitotoksik fonksiyonlarının inhibe edilmesi antitümöral yanıtın zayıflamasına neden olmuş olabilir.

FoxP3+ Treg hücreleri, antitümöral bağışıklık yanıtlarını baskılayan etkileri nedeniyle tümörlerde önemli bir prognostik faktör olarak araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, birçok solid tümörde yüksek FoxP3+ Treg infiltrasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koyarken, lenfoid doku açısından zengin bölgelerde yer alan kolorektal, baş-boyun ve özofagus kanserlerinde, yüksek intratümöral FoxP3+ Treg infiltrasyonu daha iyi prognoz ve daha uzun sağkalım süreleri ile ilişkili bulunmuştur. Kutanöz SHK olgularında da FOXP3+ infiltrasyonun prognoz ve prognostik faktörlerle ilişkisi hakkında farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur (101). Azzimonti ve arkadaşlarının 20 iyi diferansiye ve 20 orta ile kötü diferansiye kSHK vakasını karşılaştırdığı çalışmada, diferansiyasyon derecesi kötüleştikçe Treg hücrelerinde artış, buna karşın CD8+/FOXP3+ T hücre oranında belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir (103). Lai ve arkadaşlarının çalışmasında, 98 olgudan 48'i metastaz yapmış kSHK'lerde immünohistokimyasal analizde anlamlı derecede daha az CD8+ T hücre infiltrasyonu ve daha fazla FOXP3+ Treg infiltrasyonu olduğunu gösterilmiştir (96). Öte yandan, Arık ve ark. 37 vulvar kSHK vakasını retrospektif olarak incelediği çalışmada ise yüksek FOXP3+ T lenfosit infiltrasyonu ile anlamlı derecede daha az lenfovasküler invazyon ve nüks oranları gözlemlenmiştir (104).

Bu farklılıklar nedeniyle de birçok araştırmacı, yalnızca belirli bir lenfosit alt grubunun varlığını incelemek yerine, FoxP3+ Treg'leri diğer tümör infiltre lenfositlerle, özellikle CD8+ lenfositlerle olan oranını kullanarak prognozu değerlendirmeye yönelmektedir. Nitekim, Shang ve arkadaşlarının 1.094 hastayı kapsayan 8 çalışmanın sonuçlarını analiz ettiği meta-analizde, çeşitli tümörlerde yüksek CD8+/FoxP3+ Treg oranının anlamlı şekilde daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

Çalışmamızda, iyi diferansiye kSHK tümörlerinde (n=25) FOXP3+ hücre sayısı ortalama $81,5 \pm 35,5$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranı ortalama $2,1 \pm 1,6$ olarak belirlenirken, orta-kötü diferansiye kSHK tümörlerinde (n=8) FOXP3+ hücre sayısı ortalama $80,4 \pm 51,9$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranı ortalama $2,1 \pm 1,0$ olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre, kutanöz SHK olgularında histolojik dereceye göre FOXP3+ hücre sayıları ve CD8/FOXP3 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, metastaz yapan yalnızca 1 kSHK olgusu bulunması nedeniyle yeterli istatistiksel veri elde edilememiştir. Ancak, metastatik olguda, kSHK'lerin belirlenen medyan değerine (82,9) göre yüksek FOXP3+ hücre sayısına (153) sahip olduğu ve CD8+/FOXP3+ hücre oranının 1,74 olup ortalama değerin ($2,0 \pm 1,4$) altında kaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, CD8+/FOXP3+ hücre oranının kSHK olgularında prognostik bir gösterge olabileceğini düşündürmekte olup, bu oranın klinik önemi daha geniş kapsamlı araştırmalarla daha net bir şekilde ortaya konulabilir.

Progranülin (PGRN), tümör hücrelerinde eksprese edilerek, bu hücrelerin proliferasyonunu, invazyonunu ve adezyonunu artıran, tümörogenezde önemli bir rol oynayan bir büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca PGRN'nin, bağışıklık yanıtını baskılayarak tümörlerin immün sistemden kaçışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (67). Kwack ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro hücre kültürü çalışmasında, PGRN'nin aktive edilmiş T lenfositlerde TGF- β üretimini artırarak Treg hücre dönüşümünü teşvik ettiği ve CD4+ ile CD8+ T hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı rapor edilmiştir. Çalışmada, TGF- β inhibitörü veya Treg inhibitörü kullanıldığında bu baskının ortadan kalkması, PGRN'nin etkilerinin TGF- β ve Treg hücreleri aracılığıyla gerçekleştiğini desteklemektedir (4). Fang ve arkadaşları ise wild-type (WT) ve PGRN eksikliği bulunan (PGRN $-/-$) transgenik fareler üzerinde meme tümörü modeli kullanarak PGRN'nin bağışıklık hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. PGRN $-/-$ farelerde tümör büyümesinin belirgin şekilde yavaşladığı ve CD8+ T hücrelerinin tümöre daha fazla infiltre olduğu gözlemlenmiştir. Ancak PGRN'nin varlığı, CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunun baskılanmasına ve bu hücrelerin tümör stromasında sıkışarak tümöre ulaşamamasına neden olmuştur (81).

Çalışmamızda, tümörlerin PRGN immünohistokimyasal boyanmaları incelendiğinde, 30 KA olgusunun 11'inde (%36,7) zayıf, 18'inde (%60) orta ve 1'inde (%3,3) güçlü PRGN ekspresyonu gözlenmiştir. Ayrıca, orta ile güçlü düzeyde PRGN ekspresyonu olan (n=19) KA'larda FOXP3+ hücre sayısı (ortalama 118,6±121,7), zayıf düzeyde PRGN ekspresyonu olan (n=11) KA'lardaki FOXP3+ hücre sayısından (ortalama 40,3±23,8) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,007). Bu bulgular, literatürle uyumlu olarak PRGN'nin Treg hücrelerinin artışını tetikleyen bir faktör olarak rol oynayabileceğini desteklemektedir. KA olgularımızın çoğunun erken-proliferatif dönemde olduğu göz önünde bulundurulursa, PRGN immünsüpresif ortam oluşturma kapasitesi ile immün hücrelerin aktif bir şekilde tümöre karşı yanıt vermesini engelleyebilir ve böylece tümörün büyümesine zemin hazırlayabilir.

Yapılan çalışmalarda, PRGN normal dokulara kıyasla birçok tümörde artmış seviyelerde bulunmuş ve bu durum, onun biyobelirteç olarak kullanılabilmesi fikrini desteklemektedir. Ayrıca, bu tümörlerde yüksek PRGN ekspresyonunun, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği, bu nedenle prediktif ve prognostik değer taşıyabileceği öne sürülmüştür (5). Kong ve ark., 146 laringeal SHK vakasını inceleyerek, 108 papillom, 41 laringeal lökoplaki ve 10 normal larenks dokusuyla karşılaştırıldığında, laringeal SHK tümörlerinde PRGN ekspresyonunun papillom, lökoplaki ve normal dokulardan belirgin şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak, PRGN ekspresyonunun histolojik derece ve tümör boyutu ile ilişkili olmadığı, ancak lenf nodu tutulumu ile bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (105). Huang ve ark. ise, 42 kSHK, 30 bazal hücreli karsinom (BHK), 20 seboreik keratoz (SK) ve 20 normal deri dokusunda PRGN ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak değerlendirmiştir. Çalışma, kutanöz SHK ve BHK'deki PRGN ekspresyonunun, normal deri ve SK'ye kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, kutanöz SHK'deki PRGN ekspresyonunun, BHK'ye kıyasla da belirgin olarak daha yüksek olduğu ve tümörün invazyon derinliği ile metastazı arasında pozitif ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (106).

Çalışmamızda, tümörlerin PRGN immünohistokimyasal boyanmaları negatif, düşük, orta ve yüksek olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, 30 KA olgusunun büyük çoğunluğunda (%96,7, n=29) zayıf-orta seviyede boyanma saptanmış; 33 kSHK olgusunun çoğunluğunda ise (%78,5, n=26) orta-güçlü seviyede boyanma gözlenmiştir. Ancak, iki tümör arasındaki PRGN ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,240). Ek olarak, histolojik derecelendirmeye göre; hem iyi diferansiye 25 kSHK olgusunun çoğunluğu (%72, n=18) hem de orta-kötü diferansiye 8

kSHK olgusunun çoğunluğu (%75, n=6) orta ile güçlü düzeyde RGN ekspresyonu göstermiştir, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,550). Bu veriler doğrultusunda, literatürle uyumlu olarak, kSHK lezyonlarında PRGN ekspresyonunun, KA gibi benign süreçler izleyen tümörlere göre daha güçlü olduğu ortaya konulmuş ve KA ile ayırımında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, kutanöz SHK olgularımızın çoğunluğunun dermise sınırlı, iyi diferansiye tümörlerden oluşması, PRGN ekspresyonunun prognostik özelliğinin değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Bu bulguların daha büyük örneklemelerle genişletilerek tümörün invazyonu ve metastazıyla ilişkisi daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 2017-2024 yılları arasında, klinik ve histopatolojik olarak KA tanısı almış 30 hasta ve kSHK tanısı almış 33 hasta dahil edilmiştir. Klinik ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiş, tümör nüksü ve metastaz açısından dermatolojik muayeneleri yapılmıştır. Tümörlerin biyopsi/eksizyon materyallerine ait doku örneklerine CD4, CD8, FOXP3 ve PRGN immünohistokimya boya uygulanmıştır.
- Çalışmamızda yer alan 30 KA olgusunun 12'si (%40) kadın ve 18'i (%60) erkek, tanı anındaki yaş ortalaması ise $61,8 \pm 12,3$ idi. 33 kSHK olgusunun ise 8'i (%24,2) kadın ve 25'i (%75,8) erkek ve tanı anındaki yaş ortalaması $70,4 \pm 12,3$ idi. Olguların tanı aldıkları yaş karşılaştırıldığında, kSHK olgularında tanı yaşı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$).
- KA tanısı alan hastaların tanı alması ile lezyonun çıkışı arasındaki geçen süre ortalama $8,0 \pm 17,6$ ay iken kSHK hastalarında bu süre ortalama $9,1 \pm 20,4$ ay idi.
- KA ($n=30$) lezyonlarından 9 'una (%30) ve kSHK ($n=33$) lezyonlarından 21'ine (%63,6) tanısal biyopsi yapılmıştı. Kutanöz SHK olgularında tanısal biyopsi yapılma oranı KA olgularından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,008$).
- Tanısal biyopsi yapılan 9 KA olgusundan 4'ünde biyopsi sonrası regresyon gözlenmişken, kSHK olgularının hiçbirinde regresyon meydana gelmemiştir.
- Tanısal biyopsi sonrası regrese olan KA'lar ($n=4$) harici tüm KA ($n=30$) lezyonlarının 25'i (%83,3) standart cerrahi eksizyonla tedavi edilmiş ve ek bir tedavi uygulanmamıştı. Tüm kSHK ($n=33$) lezyonları ise total eksize edilmişti. Tümörü tedavisinde total eksizyon yapılma oranı kSHK olgularında istatistiksel olarak daha anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,015$).
- KA'ların histopatolojik incelemesinde, 25'i (%83) proliferatif/matür iken 5'i (%16) regresyon aşamasında olduğu tespit edilmiştir.

- KA olgularının ortalama takip süresi $39,6 \pm 24,6$ ay idi. KA'ların (n=30) takiplerinde yalnızca 1 hastada (%3,3) nüks, 2 hastada (%10) toplamda 3 yeni nonmelanom deri tümörü tespit edilmiş ve hiçbir olguda ve metastaz saptanmamıştı.
- Kutanöz SHK olguları ortalama $30,5 \pm 13,5$ ay klinik olarak takip edilmişti. Olguların (n=33) hiçbirinde takip sürecinde nüks gözlenmemişti, ancak 4 hastada (%12,1) toplamda 4 yeni nonmelanom deri tümörü ve 1 hastada (%3) lenf nodu metastazına saptanmıştı.
- 30 KA olgusunun 3'ünde (%10) ve 33 kSHK olgusunun 13'ünde (%39,4) geçmişte deri kanseri öyküsü bulunmakta idi. KA olgularında deri kanseri öyküsü kSHK olgularından anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,007).
- KA (n=30) olgularının 11'inde (%36,7) tümörün geliştiği bölgede travma öyküsü bulunurken kSHK (n=33) olgularının hiçbirinde travma öyküsü mevcut değildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).
- 33 Kutanöz SHK olgusunun histolojik 25'i (%75,8) iyi derece diferansiye, 7'si (%21,2) orta derece diferansiye ve 1'i (%3) kötü derece diferansiyasyona sahipti. Tümörlerin invazyonu derinliği, 27'sinde (%81,8) dermis ile sınırlı ve 1'inde (%3) subkutan dokuda sınırlı idi. Hiçbir tümörde lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon cerrahi sınır pozitifliğine rastlanmamıştı.
- KA tümörlerinde stromada CD4+ hücre sayısı ortalama $68,2 \pm 59,9$ ve kSHK'larda CD4+ hücre sayısı ortalama $91,8 \pm 46,8$ olarak tespit edilmiştir. Kutanöz SHK olgularında CD4+ hücre sayısı KA olgularından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,018).
- KA tümörlerinde stromada CD8+ hücre sayısı ortalama $98 \pm 64,7$ ve kSHK tümörlerinde stromada CD8+ hücre sayısı ortalama $143,9 \pm 78,2$ olarak tespit edilmiştir. Kutanöz SHK olgularında CD8+ hücre sayısı KA olgularından anlamlı (p=0,014) olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,014).
- KA tümörlerinde stromada FOXP3+ hücre sayısı ortalama $89,8 \pm 104,2$ ve kSHK tümörlerinde stromada FOXP3+ hücre sayısı ortalama $85,7 \pm 43,6$ olarak tespit edilmiştir. KA ve kSHK arasında FOXP3+ hücre sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,109)
- Tümör stromasındaki CD8+/FOXP3+ hücre oranı KA olgularında ortalama $1,6 \pm 1,0$ ve kSHK olgularında ise ortalama $2,0 \pm 1,4$ olarak saptandı. Her iki tümör arasında oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,356) Tümör stromasını infiltre eden CD4+ hücre sayısı ile CD8+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,000).

- Tümör stromasını infiltre eden CD4+ hücre sayısı ve FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,016).
- Tümör stromasını infiltre eden CD8+ hücre sayısı ile FOXP3+ hücre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,000).
- KA (n=30) olgularının 11'i (%36,7) zayıf, 18'si (%60) orta ve 1'i (%3,3) güçlü derecede PRGN boyanma göstermiştir. Hiçbir KA olgusunda negatif boyanma gözlenmemiştir.
- Kutanöz SHK (n=33) olgularının 3'ü (%9) negatif, 4'ü (%12,1) zayıf, 10'u (%30,3) orta ve 16'sı (%48,5) güçlü derece PRGN boyanma göstermiştir.
- KA ve kSHK arasında PRGN ekspresyonlarına göre istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,240).
- Zayıf seviyede PRGN ekspresyonu olan KA olgularında (n=11), CD4+ hücre sayısı ortalama $64,9 \pm 49,5$, CD8+ hücre sayısı ortalama $69,3 \pm 31,1$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $40,3 \pm 23,8$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $1,9 \pm 0,7$ olarak tespit edilmiştir.
- Orta ile güçlü seviyede PRGN ekspresyonu olan KA olgularında (n=19), CD4+ hücre sayısı ortalama $70,26 \pm 6,5$, CD8+ hücre sayısı ortalama $114,7 \pm 73,6$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $118,6 \pm 121,7$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $1,4 \pm 1,1$ olarak tespit edilmiştir.
- Tümör stromasındaki FOXP3+ hücre sayısı, orta ile güçlü seviyede PRGN ekspresyonu olan KA olgularında (n=19), zayıf seviyede PRGN ekspresyonu olan KA (n=11) olgularından daha yüksek saptanmıştır (p=0,007).
- KA olgularında PRGN ekspresyonu ile CD4+, CD8+ hücre sayıları ve CD8+/FOXP3+ oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05).
- Kutanöz SHK olgularında PRGN ekspresyonu ile CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve CD8+/FOXP3+ oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05)
- İyi diferansiye kSHK 'lerde (n=25), CD4+ hücre sayısı ortalama $93,2 \pm 40,4$, CD8+ hücre sayısı ortalama $146,3 \pm 84,2$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $81,5 \pm 35,5$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $2,1 \pm 1,6$ olarak tespit edilmiştir.
- Orta-kötü diferansiye kSHK 'lerde (n=8) CD4+ hücre sayısı ortalama $87,2 \pm 68,0$, CD8+ hücre sayısı ortalama $141,1 \pm 72,9$, FOXP3+ hücre sayısı ortalama $80,4 \pm 51,9$ ve CD8+/FOXP3+ hücre oranları ortalama $2,1 \pm 1,0$ olarak tespit edilmiştir.

- Kutanöz SHK olgularında histolojik dereceye göre CD4+, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve CD8+/FOXP3+ oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- İyi diferansiye ($n=25$) kSHK'ların 3'ü (%12) negatif, 4'ü (%16) zayıf, 5'i (%20) orta ve 13'ü (%52) güçlü derecede PRGN ile boyanma göstermiştir.
- Orta-kötü diferansiye ($n=8$) kSHK'ların 2'si (%25) zayıf, 3'ü (%37,5) orta ve 3'ü (%37,5) güçlü derecede PRGN ile boyanma göstermiştir.
- Kutanöz SHK olgularında histolojik dereceye göre PRGN boyanma arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,550$).



KAYNAKLAR

1. Ko CJ. Keratoacanthoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:254–61.
2. Kambayashi Y, Fujimura T, Aiba S. Comparison of immunosuppressive and immunomodulatory cells in keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:663–8.
3. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of Immune Evasion by Tumors. *Adv Immunol.* 2006;90:51–81.
4. Kwack KH, Lee HW. Progranulin Inhibits Human T Lymphocyte Proliferation by Inducing the Formation of Regulatory T Lymphocytes. *Mediators Inflamm.* 2017;2017.
5. Ventura E, Ducci G, Benot Dominguez R, Ruggiero V, Belfiore A, Sacco E, et al. Progranulin Oncogenic Network in Solid Tumors. *Cancers (Basel).* 2023;15: 1706.
6. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30: 1–19.
7. Bahmad HF, Stoyanov K, Mendez T, Trinh S, Terp K, Qian L, et al. Keratoacanthoma versus Squamous-Cell Carcinoma: Histopathological Features and Molecular Markers. *Dermatopathology (Basel).* 2024;11:272–85.
8. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Basal cell carcinoma and keratoacanthoma in Hawaiians: an incidence report. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:780–2.
9. Schwartz RA. Keratoacanthoma: A Clinico-Pathologic Enigma. *Dermatol Surg.* 2004;30:326–33.
10. Dufresne RG, Marrero GM, Robinson-Bostom L. Seasonal presentation of keratoacanthomas in Rhode Island. *Br J Dermatol.* 1997;136:227–9.
11. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1220–33.
12. Tisack A, Fotouhi A, Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, Veenstra J. A clinical and biological review of keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 2021;185:487–98.
13. Magalhaes RF, Cruvinel GT, Cintra GF, et al. Diagnosis and follow-up of keratoacanthoma-like lesions: clinical-histologic study of 43 cases. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:163–73.
14. Cribier B, Asch PH, Grosshans E, Cribier B. Differentiating Squamous Cell Carcinoma from Keratoacanthoma Using Histopathological Criteria Is It Possible? A Study of 296 Cases. *Dermatology.* 1999;199:208–12.
15. Ogita A, Ansai SI, Misago N, Anan T, Fukumoto T, Saeki H. Histopathological diagnosis of epithelial crateriform tumors: Keratoacanthoma and other epithelial crateriform tumors. *J Dermatol.* 2016;43:1321–31.
16. Misago N, Inoue T, Koba S, Narisawa Y. Keratoacanthoma and other types of squamous cell carcinoma with crateriform architecture: Classification and identification. *J Dermatol.* 2013;40:443–52.
17. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. *J Dermatol.* 2017;44:304–14.
18. Mandrell JC, Santa Cruz DJ. Keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? *Semin Diagn Pathol.* 2009;26:150–63.
19. Misago N, Takai T, Toda S, Narisawa Y. The changes in the expression levels of follicular markers in keratoacanthoma depend on the stage: Keratoacanthoma is a follicular neoplasm exhibiting infundibular/isthmic differentiation without expression of CK15. *J Cutan Pathol.* 2014;41:437–46.
20. Selmer J, Skov T, Spelman L, Weedon D. Squamous cell carcinoma and keratoacanthomas are biologically distinct and can be diagnosed by light microscopy: a review. *Histopathology.* 2016;69:535–41.

21. Wagner VP, Martins MD, Dillenburg CS, Meurer L, Castilho RM, Squarize CH. Histogenesis of keratoacanthoma: Histochemical and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:310–7.
22. Kronic AL, Garrod DR, Madani S, Clark RE. Immunohistochemical staining for desmogleins 1 and 2 in keratinocytic neoplasms with squamous phenotype: actinic keratosis, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Cancer.* 1998;1275–9.
23. Melendez ND, Smoller BR, Morgan M. VCAM (CD-106) and ICAM (CD-54) adhesion molecules distinguish keratoacanthomas from cutaneous squamous cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2003;16:8–13.
24. Slater M, Barden JA. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma by the use of apoptotic and cell adhesion markers. *Histopathology.* 2005;47:170–8.
25. Batinac T, Zamolo G, Coklo M, Hadzisejdic I, Stemberger C, Zauhar G. Expression of cell cycle and apoptosis regulatory proteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2006;202:599–607.
26. Vasiljević N, Andersson K, Bjelkenkrantz K, Kjellström C, Månsson H, Nilsson E, et al. The Bcl-xL inhibitor of apoptosis is preferentially expressed in cutaneous squamous cell carcinoma compared with that in keratoacanthoma. *Int J Cancer.* 2009;124:2361–6.
27. Griffiths RW. Keratoacanthoma observed. *Br J Plast Surg.* 2004;57:485–501.
28. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol.* 1993;332–42.
29. Weinstein MC, Brodell RT, Bordeaux J, Honda K. The Art and Science of Surgical Margins for the Dermatopathologist. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:737–45.
30. Tran D, Li S, Henry S, Wood DJ, Chang ALS. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. *Br J Dermatol.* 2017;177:1749–51.
31. Stang A, Khil L, Kajüter H, Pandeya N, Schmultz CD, Ruiz ES, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:6–10.
32. Que SKT, Zwald FO, Schmultz CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:237–47.
33. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:1989–2007.
34. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: The pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122:464–72.
35. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, Mckenna GJ, Badent HP, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:10124–8.
36. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients a population-based cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152:177–83.
37. Jensen P, Moller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:177–86.
38. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med.* 2017;37:503–25.
39. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri S, Cantisani C. Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update. *Biomedicines.* 2017;5:71.
40. Waldman A, Schmultz C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2019;33:1–12.
41. Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept.* 2020;10:e2020066.
42. Que SKT, Zwald FO, Schmultz CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:249–61.

43. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. NCCN Guidelines® insights: Squamous cell skin cancer, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(12):1382–94.
44. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer (Version 1.2024). 2023.
45. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560–78.
46. Wehner MR, Cidre Serrano W, Nosrati A, Schoen PM, Chren MM, Boscardin J, et al. All-cause mortality in patients with basal and squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):663–72.
47. Arneth B. Tumor microenvironment. *J Medicina.* 2020;56(15).
48. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol.* 2017;00:2017.
49. Chiang E, Stafford H, Buell J, Ramesh U, Amit M, Nagarajan P, et al. Review of the Tumor Microenvironment in Basal and Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023;15:2453.
50. Zhang J, Chen L, Xiao M, Wang C, Qin Z. FSP1+ fibroblasts promote skin carcinogenesis by maintaining MCP-1-mediated macrophage infiltration and chronic inflammation. *Am J Pathol.* 2011;178:382–90.
51. Omland SH, Wettergren EE, Mourier T, Hansen AJ, Asplund M, Mollerup S, et al. Cancer associated fibroblasts (CAFs) are activated in cutaneous basal cell carcinoma and in the peritumoural skin. *BMC Cancer.* 2017;17:675.
52. Pettersen JS, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñ As M, Pierson KC, Pitts-Kiefer A, Fan L, et al. Tumor-Associated Macrophages in the Cutaneous SCC Microenvironment Are Heterogeneously Activated. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1322–30.
53. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4 +T cells: Differentiation and functions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:925135.
54. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:541–66.
55. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2017;198:986–92.
56. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. Regulatory T cells: How do they suppress immune responses? *Int Immunol.* 2009;21:1105–11.
57. Schmidt A, Oberle N, Krammer PH. Molecular mechanisms of Treg-mediated T cell suppression. *Front Immunol.* 2012;21:3:51
58. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2005;6:1142–51.
59. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3 + Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity.* 2019;50:302–16.
60. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, et al. CTLA-4 Control over Foxp3+ Regulatory T Cell Function. *Science.* 2008;322:271–5.
61. Wing JB, Ise W, Kurosaki T, Sakaguchi S. Regulatory T cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4. *Immunity.* 2014;41:1013–25.
62. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2017;27:109–18.
63. Liu CJ. Progranulin: A promising therapeutic target for rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* 2011;585:3675–80.
64. Bateman A, Cheung ST, Bennett HPJ. A brief overview of progranulin in health and disease. In: Bonifacino JS, Dasso M, Harford JB, Lippincott-Schwartz J, Yamada KM, editors. *Methods in Molecular Biology.* 2nd ed. USA: Humana Press Inc.; 2018:3–15.

65. Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J, Bateman A. Cellular Localization of Gene Expression for Progranulin. *J Histochem Cytochem.* 2000;48:999–1009.
66. Lan YJ, Sam NB, Cheng MH, Pan HF, Gao J. Progranulin as a potential therapeutic target in immune-mediated diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14:6543–56.
67. Arechavaleta-Velasco F, Perez-Juarez CE, Gerton GL, Diaz-Cueto L. Progranulin and its biological effects in cancer. *Med Oncol.* 2017;34:194.
68. Wang BC, Liu H, Talwar A, Jian J. New discovery rarely runs smooth: an update on progranulin/TNFR interactions. *Protein Cell.* 2015;6:792–803.
69. Liu C, Li J, Shi W, Zhang L, Liu S, Lian Y, et al. Progranulin Regulates Inflammation and Tumor. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2019;19:88–102.
70. Fu W, Hu W, Shi L, Mundra JJ, Xiao GZ, Dustin ML, et al. Foxo4- and Stat3-dependent IL-10 production by progranulin in regulatory T cells restrains inflammatory arthritis. *FASEB J.* 2017;31:1354–67.
71. Jing C, Zhang X, Song Z, Zheng Y, Yin Y. Progranulin Mediates Proinflammatory Responses in Systemic Lupus Erythematosus: Implications for the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40:33–42.
72. Huang K, Chen A, Zhang X, Song Z, Xu H, Cao J, et al. Progranulin is preferentially expressed in patients with psoriasis vulgaris and protects mice from psoriasis-like skin inflammation. *Immunology.* 2015;145:279–87.
73. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine.* 2018;101:48–55.
74. Wei F, Zhang Y, Jian J, Mundra JJ, Tian Q, Lin J, et al. PGRN protects against colitis progression in mice in an IL-10 and TNFR2 dependent manner. *Sci Rep.* 2014;4:7023.
75. Liu C, Li XX, Gao W, Liu W, Liu DS. Progranulin-derived Atsttrin directly binds to TNFRSF25 (DR3) and inhibits TNF-like ligand 1A (TL1A) activity. *PLoS One.* 2014;9:e92743.
76. Yang D, Wang LL, Dong TT, Shen YH, Guo XS, Liu CY, et al. Progranulin promotes colorectal cancer proliferation and angiogenesis through TNFR2/Akt and ERK signaling pathways. *Am J Cancer Res.* 2015:3085–97.
77. Tangkeangsirisin W, Serrero G. PC cell-derived growth factor (PCDGF/GP88, progranulin) stimulates migration, invasiveness and VEGF expression in breast cancer cells. *Carcinogenesis.* 2004;25:1587–92.
78. Quaranta V, Rainer C, Nielsen SR, Raymant ML, Ahmed MS, Engle DD, et al. Macrophage-derived granulin drives resistance to immune checkpoint inhibition in metastatic pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2018;78:4253–69.
79. Zhang J, Dang F, Ren J, Wei W. Biochemical Aspects of PD-L1 Regulation in Cancer Immunotherapy. *Trends Biochem Sci.* 2018;43:1014–32.
80. Noguchi T, Ward JP, Gubin MM, Arthur CD, Lee SH, Hundal J, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape. *Cancer Immunol Res.* 2017:106–17.
81. Fang W, Zhou T, Shi H, Yao M, Zhang D, Qian H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8+ T cell exclusion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40:4.
82. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol.* 2013;149:402–10.
83. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, Arron ST, Ryan WR, El-Sayed IH, et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck.* 2018;40:1406–14.
84. Serrero G, Ioffe OB. Expression of PC-Cell-Derived Growth Factor in Benign and Malignant Human Breast Epithelium. *Hum Pathol.* 2003;34:1148–54.
85. Greither T, Steiner T, Bache M, Serrero G, Otto S, Taubert H, et al. Gp88/pgrn serum levels are associated with prognosis for oral squamous cell carcinoma patients. *Biology (Basel).* 2021;10:400.

86. Edelman MJ, Feliciano J, Yue B, Bejarano P, Ioffe O, Reisman D, et al. GP88 (progranulin): A novel tissue and circulating biomarker for non-small cell lung carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45:1893–9.
87. Kolmodin A, Pandeya NP, Olsen CM, Dusingize JC, Whiteman DC, Claeson M. Patient and tumour characteristics of keratoacanthoma in a large, community-based cohort study from Queensland, Australia. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00469.
88. Korhonen N, Ylitalo L, Luukkaala T, Itkonen J, Häihälä H, Jernman J, et al. Characteristics and trends of cutaneous squamous cell carcinoma in a patient cohort in Finland 2006-2015. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:412–6.
89. Melo JC, Marques MEA, Vasconcelos L, Miot HA, Abbade LPF. Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis. *An Bras Dermatol.* 2014;89:562–8.
90. Savage JA, Maize JC. Keratoacanthoma Clinical Behavior: A Systematic Review. *Am J Dermatopathol.* 2014;36:422–9.
91. Feinstein S, Higgins S, Ahadiat O, Wysong A. A Retrospective Cohort Study of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Lymph Node Metastasis: Risk Factors and Clinical Course. *Dermatol Surg.* 2019;4:772–81.
92. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:541–7.
93. Whiteman DC, Thompson BS, Thrift AP, Hughes MC, Muranushi C, Neale RE, et al. A Model to Predict the Risk of Keratinocyte Carcinomas. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1247–54.
94. Terrill PJ, Fairbanks S, Bailey M. Is there just one lesion? the need for whole body skin examination in patients presenting with non-melanocytic skin cancer. *ANZ J Surg.* 2009;79:707–12.
95. Bayer-Garner IB, Schwartz MR. The Immunopathology of Regression in Benign Lichenoid Keratosis, Keratoacanthoma and Halo Nevus. *Clin Med Res.* 2004;2:89–97.
96. Lai C, August S, Albibas A, Behar R, Cho SY, Polak ME, et al. Ox40+ regulatory T cells in cutaneous squamous cell carcinoma suppress effector T-cell responses and associate with metastatic potential. *Clinical Cancer Res.* 2016;22:4236–48.
97. Mishra AK, Kadoishi T, Wang X, Driver E, Chen Z, Wang XJ, et al. Squamous cell carcinomas escape immune surveillance via inducing chronic activation and exhaustion of CD8 + T Cells co-expressing PD-1 and LAG-3 inhibitory receptors. *Oncotarget.* 2016;7:81341–56.
98. Freeman A, Bridge JA, Maruthayanar P, Overgaard NH, Jung JW, Simpson F, et al. Comparative immune phenotypic analysis of cutaneous squamous cell carcinoma and intraepidermal carcinoma in immune-competent individuals: Proportional representation of CD8+ T-cells but not FoxP3+ regulatory T-cells is associated with disease stage. *PLoS One.* 2014;9:e110928.
99. Lai C, August S, Behar R, Polak M, Arden-Jones M, Theaker J, et al. Characteristics of immunosuppressive regulatory T cells in cutaneous squamous cell carcinomas and role in metastasis. *Lancet.* 2015;385:S59.
100. Bauer C, Abdul Pari AA, Umansky V, Utikal J, Boukamp P, Augustin HG, et al. T-lymphocyte profiles differ between keratoacanthomas and invasive squamous cell carcinomas of the human skin. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:1147–57.
101. Shang B, Liu Y, Jiang SJ, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:15179.
102. Ji AL, Rubin AJ, Thrane K, Jiang S, Reynolds DL, Meyers RM, et al. Multimodal Analysis of Composition and Spatial Architecture in Human Squamous Cell Carcinoma. *Cell.* 2020;182:497-514.e22.
103. Azzimonti B, Zavattaro E, Provasi M, Vidali M, Conca A, Catalano E, et al. Intense Foxp3+CD25+ regulatory T-cell infiltration is associated with high-grade cutaneous squamous cell carcinoma and counterbalanced by CD8+/Foxp3+CD25+ ratio. *Br J Dermatol.* 2015;172:64–73.
104. Arık D, Benli T, Telli E. Number of FoxP3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2023;34:e16.

105. Kong WJ, Zhang SL, Chen X, Zhang S, Wang YJ, Zhang D, et al. PC cell-derived growth factor overexpression promotes proliferation and survival of laryngeal carcinoma. *Anticancer Drugs*. 18:29–40.
106. Huang K, Huang C, Shan K, Chen J, Li H. Significance of PC cell-derived growth factor and cyclin D1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:411–7.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-202.3.02-3208
Konu : Etik Kurulu Kararı

28/05/2024

Sayın Yeşim Dede

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz 'Keratoakantom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Tümör Mikroçevresindeki FOXP3+ Regülatuar T lenfositlerin ve Tümöral Progranulin Ekspresyonunun Karşılaştırılması' isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Keratoakantom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Tümör Mikroçevresindeki FOXP3+ Regülatuar T lenfositlerin ve Tümöral Progranulin Ekspresyonun Karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yeşim Dede			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 517	Tarih: 22.05.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden F4A7893BX6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Nezih HACİHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden F4A7893BX6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK-2: Hasta Takip Formu

KERATOAKANTOM / SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Doğum Tarihi:

Protokol no:

Keratoakantom / Skuamöz hücreli karsinom tanı tarihi:

Tanı Yaşı:

Lezyonun Boyut ve Lokalizasyonu:

Lezyonun Fark Edilmesi ile Eksizyon/Biyopsi Arasında Geçen Süre:

Tedavi Şekli

Regresyon: evet (tarih:) / hayır

Nüks: evet (tarih:) / hayır

Metastaz: evet (tarih:) / hayır

Lenf Nodu Tutulumu: evet / hayır

Deri Kanseri Öyküsü: var (tanı tarihi:) / yok

Deri Hastalığı Öyküsü:

Sistemik Kanser Öyküsü: var (tanı tarihi:) / yok

Ailede Deri Kanseri Öyküsü:

Transplantasyon Öyküsü:

Radyoterapi Öyküsü:

İmmünesüpresif Kullanım Öyküsü:

HIV Öyküsü:

DERMATOLOJİK MUAYENE:

Muayenede saptanan deri tümörü: var (tanı:) / yok

Muayenede lezyon yerinde nüks var mı : evet / hayır

PATOLOJİK ÖZELLİKLER:

Tümör boyutu:

Tümör histolojik derecesi:

Tümör nükleer derecesi:

Lenfovasküler invazyon:

Perinöral invazyon:

CD4+ hücre değerlendirmesi:

CD8+hücre değerlendirmesi:

Progranulin değerlendirmesi:

**KERATOAKANTOM VE
SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM
TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ
FOXP3+ REGÜLATUVAR T
LENFOSİTLERİN VE TÜMÖRAL
PROGRAMÜLİN
EKSPRESYONUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Gönderim Tarihi: 05-Şub-2025 01:34PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2580272571

Dosya adı: VE_TU_MO_RAL_PROGRANU_LI_N_EKSPRESYONUN_KARS_ILAS_TIRILMASI.docx (32.41M)

Kelime sayısı: 12766

Karakter sayısı: 89537

KERATOAKANTOM VE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ FOXP3+ REGÜLATUVAR T LENFOSİTLERİN VE TÜMÖRAL PROGRANÜLİN EKSPRESYONUN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

3

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

4

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

5

openaccess.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

gcris.pau.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

pediatrigunleri2022.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<%**1**