



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA EN KÖTÜ
İNVAZYON PATERNİ, P-KADERİN VE N-KADERİN
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ege Miray Yıldız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA EN KÖTÜ
İNVAZYON PATERNİ, P-KADERİN VE N-KADERİN
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ege Miray Yıldız

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cem Leblebici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda iyi bir patoloji eğitimi almamı önemseyen, engin bilgi ve deneyiminden her daim yararlandığım, ilgi ve hoş görüşü ile yanımda olan eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım, saygı değer hocam Prof. Dr. Cem Leblebici'ye,

Tezimin yazım aşamasında ne zaman istesem yardımına koşan, bilgi ve tecrübesiyle mesleki gelişimimde büyük katkısı olan, ilgi ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, idari sorumlumuz Uzm. Dr. Enver Yarıkkaya'ya,

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, ilgi ve yardımlarını her daim sevgiyle paylaşan kıymetli uzmanlarımız Uzm. Dr. Arzu Algün Gedik, Uzm. Dr. Burcu Özcan, Uzm. Dr. Gülben Erdem Huq, Uzm. Dr. Kenan Barış Bingöl, Uzm. Dr. Merve Cin, Uzm. Dr. Semiha Battal Havare ve başasistanımız Uzm. Dr. Sevim Baykal Koca'ya,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında beni patolojiyle tanıştıran, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmeye katkıda bulunan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt ve Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep'e,

Birlikte çalışma şansı bulduğum sürede bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Nil Çomunoğlu ve Uzm. Dr. Neslihan Akanıl Fener'e,

Eğitim sürecim boyunca beraber çalıştığım, asistanlık sürecimi güzelleştiren, mutlu, huzurlu ve keyifli bir çalışma ortamı sağlayan, zorlu dönemlerimde sevgi ve desteklerini hissettiğim, benden önce ve sonra gelen asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Taha Cumhan Şavlı, Uzm. Dr. Gamze Usul, Uzm. Dr. Hatice Dinçer Doğan, Uzm. Dr. Zahra Ghahri Saremi, Uzm. Dr. Beste Noyan Mod, Uzm. Dr. Sena Ecin, Dr. Melisa Seray Melengiç Koç, Dr. İrem Aylin Özkan ve Dr. Ayşenur Başkan'a,

Her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren, beni yetiştiren ve bugünkü ben olmamı sağlayan, annem Işıl, babam Beytullah ve kardeşim Deniz'e,

Varlığıyla hayatıma derinlik, yoluma anlam katan; bu emeğin ardındaki en kıymetli sebebim canım oğlum Aren'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ege Miray Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 DERİNİN HİSTOLOJİSİ	4
2.2 SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	6
2.2.1 Genel bilgiler ve Epidemiyoloji	6
2.2.2 Risk faktörleri ve Patogenez	7
2.2.3 Klinik Özellikler	7
2.2.4 Histopatolojik Özellikler	9
2.3 EN KÖTÜ İNVAZYON PATERNİ (WPOI)	13
2.4 TÜMÖR TOMURCUKLANMASI (TT)	15
2.5 EPİTELYAL MEZENKİMAL DÖNÜŞÜM (EMT)	16
2.6 P-KADERİN (CDH-3)	19
2.6.1 P-kaderin Genel Bilgiler	19
2.6.2 P-kaderinin Neoplazideki Rolü	21
2.6.3 P-kaderin İmmünohistokimyasal Ekspresyonu	22
2.6.4 P-kaderin hedefli tedavi ajanları	24
2.7 N-KADERİN (CDH-2)	25
2.7.1 N-kaderin genel bilgiler	25
2.7.2 N-kaderinin neoplazideki rolü	28
2.7.3 Çözünür N-kaderin	34

2.7.4	<i>N-kaderin immünhistokimyasal ekspresyonu</i>	34
2.7.5	<i>N-kaderin hedefli tedavi ajanları</i>	36
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1	ETİK KURUL ONAYI	39
3.2	OLGULARIN SEÇİMİ	39
3.3	HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	39
3.4	KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	40
3.5	İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM	41
3.6	İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
3.6.1	<i>P-kaderin değerlendirilmesi</i>	42
3.6.2	<i>N-kaderin değerlendirilmesi</i>	42
3.7	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	42
4.	BULGULAR	44
4.1	OLGU DAĞILIMI	44
4.2	OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	45
4.3	OLGULARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	46
4.4	OLGULARIN HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ	50
4.5	OLGULARIN İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	54
4.5.1	<i>P-kaderin ekspresyonu</i>	54
4.5.2	<i>N-kaderin ekspresyonu</i>	61
5.	RESİMLER	73
6.	TARTIŞMA	79
7.	SONUÇLAR	99
8.	KAYNAKÇA	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

SHK: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
OSHK: Oral skuamöz hücreli karsinom
WPOI: En kötü tümör invazyon paterni
EMT: Epitelyal mezenkimal dönüşüm
E-kaderin: Epitelyal kaderin
P-kaderin: Plasental kaderin
N-kaderin: Nöral kaderin
EGFR-1: Epidermal büyüme faktörü reseptörü-1
FGF: fibroblast büyüme faktörü
MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz
ERK: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
UV: Ultraviyole
H&E: Hematoksilen & eozin
TP53: Tümör supresör gen tümör proteini 53
PNİ: Perinöral invazyon
CAP: College of American Pathologists
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta
HAV: Histidin-Alanin-Valin
MMP: Matriks metalloproteinaz
ADAM10: Metalloproteinaz domain 10
NF- κ B: Nükleer faktör κ B
EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
PI3K: Fosfatidilinositol-3-kinaz
PKB, Akt: Protein kinaz B
DcR-2: Dekoy reseptör-2
TT: Tümör tomurcuklanması
ADC: Antikor-ilaç konjugatları

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmada belirlenen histomorfolojik grupların tanımlanması ve literatürde oral SHK’da belirtilen WPOI gruplarının karşılaştırılması	40
Tablo 2: Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal markerlar	41
Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen SHK olgularının tiplerine göre dağılımı	44
Tablo 4: Gruplara göre SHK tipi dağılımı	44
Tablo 5: Gruplara göre cinsiyet dağılımı	45
Tablo 6: Grupların yaş dağılımı	45
Tablo 7: Gruplara göre tümör yerleşim yeri dağılımı sayısal verileri.....	46
Tablo 8: Gruplara göre tümör çapı dağılımı	47
Tablo 9: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında tümör çapı karşılaştırılması.....	47
Tablo 10: Olguların takip durumlarına göre dağılımı	47
Tablo 11: Gruplara göre takip durumu dağılımı	48
Tablo 12: Gruplara göre takip durumu dağılımı	48
Tablo 13: Gruplara göre ex olma sürelerinin sayısal dağılımı	49
Tablo 14: Gruplara göre tümör kalınlığı dağılımları.....	50
Tablo 15: Gruplara göre anatomik düzey dağılımı	51
Tablo 16: Olguların diferansiyasyon derecelerine göre dağılımı.....	51
Tablo 17: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında grade karşılaştırılması	52
Tablo 18: Olguların PNI ve LVI durumlarına göre dağılımı	53
Tablo 19: Gruplara göre PNI ve LVI dağılımı.....	53
Tablo 20: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasındaki PNI ve LVI oranlarının karşılaştırması	53
Tablo 21: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki yaş ve cinsiyet dağılımı	55
Tablo 22: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki tümör yerleşim yeri dağılımı	55
Tablo 23: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki PNI ve LVI dağılımı	56
Tablo 24: P-kaderin immünoekspresyon durumlarının SHK tiplerine göre dağılımı..	57
Tablo 25: Tümör gradelerine göre P-kaderin immünoekspresyon durumu	57
Tablo 26: P-kaderin immünoekspresyon durumuna göre tümör çapı karşılaştırılması	58

Tablo 27: Tümör anatomik düzeyi ve P-kaderin immünekspresyonu karşılaştırması	58
Tablo 28: Tümör kalınlığı ve P-kaderin immünekspresyonu karşılaştırması	59
Tablo 29: P-kaderin immünekspresyon durumuna göre takip, ex durumu ve ex sürelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 30: Gruplara göre P-kaderin ekspresyonu dağılımının sayısal verileri.....	60
Tablo 31: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı	62
Tablo 32: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre tümör yerleşim yeri dağılımı sayısal verileri	63
Tablo 33: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre PNI ve LVI dağılımı.....	64
Tablo 34: N-kaderin immünekspresyon skorlarının SHK tiplerine göre dağılımı sayısal verileri	65
Tablo 35: N-kaderin immünekspresyon skorlarının grade'e göre dağılımı	66
Tablo 36: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör çapları	66
Tablo 37: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümörlerin anatomik düzeylerinin dağılımı	67
Tablo 38: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör kalınlıkları dağılımı sayısal verileri	67
Tablo 39: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip durumu, ex durumu ve ex sürelerinin dağılımı sayısal verileri	70
Tablo 40: Gruplara göre N-kaderin ekspresyonu dağılımının sayısal verileri.....	71
Tablo 41: P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonu karşılaştırmasının sayısal verileri ...	72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: WPOI tiplerinin şematik ve mikroskopik gösterimi (39)	14
Şekil 2: Olası P-kaderin ilişkili sinyal yolları (13).....	21
Şekil 3: N-kaderin adezyonunun temel yapısal bileşenlerini gösteren şematik diyagram. EC1 ve 2 aracılığıyla, N-kaderin, karşıt hücredeki N-kaderin ile transbağlanma ve komşu N-kaderin ile cis etkileşimleri oluşturur. N-kaderinin sitoplazmik alanları, sırasıyla p120-katenin ve beta-katenin ile bağlanır. Alfa-katenin, beta-katenin ve vinkulin ile bağlanır ve bunlar da F-aktini doğrudan bağlar. Nektin, N-kaderin ile birleşerek hücre-hücre adezyonlarını oluşturur, sitoplazmik kuyruğu afadin ile bağlanır ve afadin de F-aktin ve ponsin ile bağlanır. Afadin ayrıca p120- ve alfa-katenin ile de etkileşime girebilir (72).	26
Şekil 4: N-kaderinin, hematogen metastaza neden olan heterojen adezyonunun şematize ifadesi. α : α -katenin, β : β -katenin, p-120: p-120-katenin (70).....	31
Şekil 5: Olguların yerleşim yeri dağılımı.....	46
Şekil 6: Ex olan olguların ex olma sürelerine göre dağılımı.....	49
Şekil 7: Gruplara göre ex olma sürelerinin dağılımı.....	50
Şekil 8: Gruplara göre grade dağılımı.....	52
Şekil 9: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında grade karşılaştırılması	53
Şekil 10: Olgulara göre P-kaderin ekspresyonunun dağılımı	54
Şekil 11: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki tümör yerleşim yeri dağılımı	56
Şekil 12: Gruplara göre P-kaderin ekspresyonu dağılımı	61
Şekil 13: Olgulara göre N-kaderin ekspresyonunun dağılımı.....	61
Şekil 14: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre tümör yerleşim yeri dağılımı	63
Şekil 15: N-kaderin immünekspresyon skorlarının SHK tiplerine göre dağılımı.....	65
Şekil 16: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör kalınlıkları dağılımı .	68
Şekil 17: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip ve ex durumu.....	69
Şekil 18: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip ex sürelerinin dağılımı	69
Şekil 19: Gruplara göre N-kaderin ekspresyonu dağılımı.....	70
Şekil 20: P-kaderin ve N-kaderin immünekspresyon durumlarının karşılaştırılması	71

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Grup 1 SHK olgusu, verrüköz SHK (H&E X100)	73
Resim 2: Grup 2 SHK olgusu, 15 hücre ve üzeri hücreden oluşan <i>bütablo</i> <i>lyük</i> tümör adaları (H&E x100).....	74
Resim 3: Grup 3 SHK olgusu, 5-15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri (H&E x200)	74
Resim 4: Grup 4 SHK olgusu, 4 ve 4 hücreden daha az hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri.....	74
Resim 5: Grup 5 SHK olgusu, LVİ mevcut (x200)	75
Resim 6: P-kaderin pozitif olgu (P-kaderin ile membranöz boyanmada %5'in üzerinde kayıp mevcut) (x40)	75
Resim 7: P-kaderin ekspresyonu negatif olgu (P-kaderin ile membranöz boyanma kaybı %5'in altında) (x40)	76
Resim 8: Skor 0 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinde N-kaderin ile membranöz boyanma yok (x40)	76
Resim 9 : Skor 1 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %1-10'unda membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40).....	77
Resim 10: Skor 2 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %11-80'inde membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40).....	77
Resim 11: Skor 3 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %81-100'ünde membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40).....	78

ÖZET

KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA EN KÖTÜ İNVAZYON PATERNİ, P-KADERİN VE N-KADERİN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, PREDİKTİF VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Amaç: Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK), epidermal keratinositlerden kaynaklanan ve özellikle ileri yaş bireylerde görülen, cilt kanserleri arasında ikinci sıklıkta yer alan malign bir neoplazidir. SHK, klinik ve histopatolojik olarak oldukça heterojen seyir gösterebilmekte olup bazı olgular düşük mortaliteyle seyrederken, bir kısmı agresif seyrederek lokal nüks ve uzak metastaz yapabilmektedir.

Oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) için prognostik değeri kanıtlanmış olan en kötü invazyon paterni (Worst Pattern of Invasion, WPOI) sınıflaması, tümör-konak arayüzünde invazyonun en kötü morfolojik paternini tanımlamaktadır ve agresif tümör davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kutanöz SHK’de WPOI sisteminin prognostik değerine dair literatürde yalnızca bir çalışma bulunmaktadır.

Tümör tomurcuklanması (TT), invaziv tümör alanındaki stromada dağılmış izole tek tek hücreler veya ≤ 4 hücreden oluşan hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanır. TT'nin SHK’de metastatik yayılımı öngörerek, agresif sonuçlarla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca, tümör progresyonu, invazyon ve metastaz sürecinde önemli roller üstlendiği bilinen hücre adezyon moleküllerinden P-kaderin ve N-kaderinin, SHK biyolojisindeki rolleri hala net değildir. Epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) sürecinin belirteçlerinden biri olan N-kaderinin kazanımı, hücrelerin mezenkimal fenotip kazanarak daha invaziv hale gelmesini sağlarken; P-kaderinin ise farklı tümör tiplerinde hem tümör supresif hem de tümör promotör etkiler gösterebildiği bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı, daha önce kliniğimizde tanı almış SHK olgularında WPOI tiplerini ortaya koymak, WPOI sınıflamasının histopatolojik ve klinik prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirmek; P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonlarının WPOI grupları ve klasik prognostik parametrelerle korelasyonu

araştırarak bu moleküllerin SHK'deki histolojik ve prognostik rollerine dair yeni bilgiler elde etmektir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde incelenmiş, elektronik hasta bilgi yönetim sisteminde retrospektif olarak taranarak tespit edilen 77 adet NOS SHK, 11 adet foliküler SHK, 8 adet akantolitik SHK, 8 adet verrüköz SHK, 6 adet keratoakantom benzeri SHK, 5 adet berrak hücreli SHK, 4 adet içsi hücreli SHK tanısı almış olgu çalışmaya dahil edildi. Histomorfolojik ve klinikopatolojik özellikler incelendi. WPOI'nin prognostik değerini daha detaylı alt gruplar üzerinden incelemek ve morfolojik özellikleri daha somut hale getirebilmek amacıyla mevcut literatürde tanımlanan histolojik invazyon paternleri esas alınarak modifiye bir gruplama sistemi oluşturuldu. Bu doğrultuda, itici patern oluşturan invazyon özellikleri nedeniyle verrüköz SHK'ler grup 1, tümörün en invaziv alanında ≥ 15 tümör hücresinden oluşan adalar bulunan olgular grup 2, tümörün en invaziv alanında 5–15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri bulunan yani TT tanımından fazla hücreden oluşan adalarla invazyon gösteren olgular grup 3, tümörün en invaziv alanında ≤ 4 hücreden oluşan yani TT olarak nitelendirilebilecek küçük adalar veya diziler içeren olgular grup 4, ana tümörden ≥ 1 mm uzaklıkta invaziv satellit nodül saptanan ya da ekstratümöral perinöral ve/veya lenfovasküler invazyon gösteren ise grup 5 olarak tanımlandı.

Her olguya ait en uygun parafin blok seçilerek immünohistokimyasal P-kaderin ve N-kaderin boyası uygulandı. P-kaderin immünohistokimyasal boyasının deri eksizyon materyallerinin lezyonsuz epidermisi bazal tabaka hücrelerinde membranöz boyanma pozitif kontrol olarak değerlendirildi. İnvaziv alanının tamamında tümör hücrelerindeki P-kaderin ile membranöz immünreaktivite kaybı yüzde olarak not edildi. P-kaderin ile immünreaktivite kaybı ≤ 5 olan vakalar: kayıp yok (negatif); > 5 olan vakalar: kayıp mevcut (pozitif) olarak gruplandı. N-kaderin immünohistokimyasal boyasının normal böbrek dokusundaki proksimal tubul epitelinde membranöz boyanması pozitif kontrol olarak değerlendirildi. İnvaziv tümör hücrelerindeki N-kaderin ile membranöz immünreaktivite gösteren hücreler yüzde olarak not edildi. Daha sonra N-kaderin ile immün reaktif göstermeyen vakalar: skor 0, %1-10 hücrede immünreaktive gösteren vakalar: skor 1; %11-80 hücrede

immünreaktive gösteren vakalar: skor 2; %81-100 hücrede immünreaktive gösteren vakalar: skor 3 olacak şekilde sınıflandı.

Olgu grupları, P-kaderin ve N-kaderin ekspresyon skorları klinik, morfolojik, prognostik parametrelerle ilişkilendirilerek analiz edildi.

Bulgular: Gruplara göre grup 3-4-5'te yaş ortalaması daha yüksek, anatomik invazyon düzeyi yüksek olup akantolitik SHK tipi daha sık izlenmiştir. Ex olan vakalarda ex olana kadar geçen süre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Grup 5'te ise tümör çapı, grade, PNI ve LVI oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

P-kaderin ekspresyonu ile WPOI grupları, sağkalım, nüks/metastaz ve diğer klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak P-kaderin ekspresyonunun kulak yerleşimli olgularda ve akantolitik SHK tipinde daha yüksek olduğu görülmüştür. N-kaderin ise grup 3-4-5'te anlamlı olarak daha yüksek skorlarla eksprese edilmiştir. Bununla birlikte, N-kaderin ekspresyonu ile klasik prognostik parametreler arasında doğrudan anlamlı ilişki izlenmemiştir. Ayrıca p- ve N-kaderin ekspresyonları arasında beklenen zıt korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: WPOI sistemi, yalnızca oral kavite değil, kutanöz SHK olgularında da tümör invazivliği ve prognozu belirlemede kullanılabilecek değerli bir histopatolojik parametre olarak öne çıkmaktadır. P-kaderin ve N-kaderin immünohistokimyasal belirteçlerinin ise SHK'de prognostik anlamlarının sınırlı, ancak bazı histolojik tipler veya invazyon paternleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda hem invazyon paternlerinin hem de P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonlarının SHK biyolojisindeki yerini netleştirmek için daha büyük örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal-mezenkimal dönüşüm (emt), en kötü invazyon paterni (WPOI), kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK), N-kaderin, oral skuamöz hücreli karsinom, P-kaderin, tümör tomurcuklanması

ABSTRACT

EVALUATION OF WORST PATTERN OF INVASION, P-CADHERIN AND N-CADHERIN EXPRESSION IN CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMAS: PREDICTIVE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

Objective: Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a malignant neoplasm originating from epidermal keratinocytes. It represents the second most common type of skin cancer, particularly affecting elderly individuals. cSCC exhibits significant clinical and histopathological heterogeneity; while some cases follow an indolent course with low mortality, others behave aggressively, leading to local recurrence and distant metastasis.

The Worst Pattern of Invasion (WPOI) classification has been proven to have prognostic value in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and defines the most adverse morphological pattern of invasion at the tumour–host interface. Furthermore, it has been shown to be associated with aggressive tumour behaviour. There is only one study in the literature regarding the prognostic value of the WPOI system in cSCC.

Tumour budding (TB) is defined as the presence of single cells or clusters of four or fewer cells scattered throughout the stroma of an invasive tumour area. It has been thought that TB is significantly associated with aggressive outcomes by predicting metastatic spread in cSCC.

Furthermore, the functions of the cell adhesion molecules P-cadherin and N-cadherin, which are recognised as playing a significant role in tumour progression, invasion and metastasis, remain unclear in the biology of cSCC. Acquisition of N-cadherin, a key marker of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, promotes transition to a mesenchymal phenotype and enhances invasiveness. Meanwhile, P-cadherin has been reported to exhibit both tumour-suppressive and tumour-promoting effects, depending on the tumour type.

This study aims to identify WPOI patterns in cSCC cases previously diagnosed in our clinic and evaluate the relationship between WPOI classification and histopathological and clinical prognostic factors. It also aims to investigate the correlation between P-cadherin and N-cadherin expression and WPOI groups and classical prognostic parameters to gain new insights into the histological and prognostic roles of these molecules in cSCC.

Materials and Methods: A total of 77 NOS cSCC, 11 follicular cSCC, 8 acantholytic cSCC, 8 verrucous cSCC, 6 keratoacanthoma-like cSCC, 5 clear cell cSCC and 4 spindle cell cSCC cases, which had previously been examined at the Department of Pathology at the University of Health Sciences Istanbul Training and Research Hospital, were retrospectively identified through the electronic medical record system and included in the study. The histomorphological and clinicopathological features were analysed. To evaluate the prognostic value of WPOI in more detail and clarify morphological characteristics, a modified grouping system was developed based on the histological invasion patterns described in existing literature. Accordingly, verrucous cSCCs showing a pushing invasion pattern were classified as group 1, cases with tumor islands composed of ≥ 15 cells in the most invasive area were classified as group 2, cases with tumor islands or strands composed of 5–15 cells that consists of cases that are bigger than the definition of TB group 3, cases with islands or strands made up of ≤ 4 cells that qualify as TB are group 4, cases with invasive satellite nodules that are located ≥ 1 mm from the main tumour or exhibit extratumoral perineural and/or lymphovascular invasion are group 5.

The most appropriate paraffin block was selected for each case and immunohistochemical staining was performed for both P-cadherin and N-cadherin. Membranous staining in the basal layer of the uninvolved epidermis in skin excision specimens was used as the positive control for P-cadherin. The loss of P-cadherin immunoreactivity in tumor cells across the entire invasive area was recorded as a percentage. Cases with $\leq 5\%$ loss were classified as negative (no loss), while cases with $> 5\%$ loss were classified as positive (loss present).

For N-cadherin, membranous staining in the proximal tubule epithelium of normal kidney tissue was used as the positive control. The percentage of tumor cells showing immunoreactivity for N-cadherin was recorded across the invasive tumor area. Based on this, cases were classified as follows: no immunoreactivity: score 0; immunoreactivity in 1–10% of cells: score 1; immunoreactivity in 11–80% of cells: score 2; immunoreactivity in 81–100% of cells: score 3.

The case groups and the P-cadherin and N-cadherin expression scores were analysed in relation to clinical, morphological and prognostic parameters.

Results: Groups 3-4-5 had a higher mean age, greater anatomical invasion, a more frequent acantholytic cSCC subtype, and a significantly shorter time to death (exitus) in deceased cases. Specifically in group 5, tumor diameter, histological grade, perineural invasion (PNI) and lymphovascular invasion (LVI) rates were significantly higher.

No significant association was found between P-cadherin expression and WPOI groups, survival, recurrence/metastasis, or other clinicopathological variables. However, P-cadherin expression was observed to be higher in auricular lesions and in the acantholytic cSCC subtype. N-cadherin, on the other hand, was expressed at significantly higher scores in group 3-4-5. Nevertheless, no direct significant correlation was observed between N-cadherin expression and classical prognostic parameters. Furthermore, the expected inverse correlation between P-cadherin and N-cadherin expression was not detected.

Conclusion: The WPOI system is a valuable histopathological parameter for assessing tumor invasiveness and prognosis in cSCC, as well as for oral cavity tumors. While the prognostic significance of the immunohistochemical markers P-cadherin and N-cadherin appears limited in cSCC, they may be associated with specific histological subtypes or invasion patterns. Further clarification of the role of both invasion patterns and P-cadherin, N-cadherin expression in the biology of cSCC requires larger-scale and prospective studies.

Keywords: Epithelial-mesenchymal transition (EMT), worst pattern of invasion (WPOI), cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), N-cadherin, oral squamous cell carcinoma (OSCC), P-cadherin, tumor budding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından epidermal keratinositlerden kaynaklanan ve çeşitli histolojiler sergileyen bir malignite olarak tanımlanmıştır (1). SHK kutanöz malignensilerden 2. en sık olanıdır (2). Yaşam boyu SHK gelişme riski %4-14 arasında olup mortalite oranı 1000'de 7'dir (3).

SHK'nin aksine oral skuamöz hücreli karsinomlu (OSHK) hastalar için evre ve diğer bileşenler göz önünde bulundurulduğunda lokal rekürrens ve genel sağ kalımı öngören çok parametrelili bir histolojik 'risk değerlendirme' modeli mevcuttur. Bu risk değerlendirme modelinde tümörün invaziv alanındaki en kötü tümör invazyon paterni (WPOI), perinöral invazyon (PNI) ve tümörün invaziv alanındaki lenfositik konak yanıtı olmak üzere üç önemli histolojik değişken değerlendirilerek bir risk kategorisi belirlenir (4).

WPOI, tümör/konak ara yüzünde mevcut olan en kötü infiltrasyon paternini ifade eder ve artan negatif prognostik değere sahip beş tip patern içerir (5, 6). WPOI 1-3 nispeten düşük invazivliği, WPOI 4 ve 5 ise yüksek invazivliği gösterir (6). WPOI, OSHK hastaları için doğrulanmış bir prognoz belirleyicisidir (7).

Tümör tomurcuklanması (TT), invaziv tümör alanındaki stromada dağılmış izole tek tek hücreler veya ≤ 4 hücreden oluşan hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanır (8). TT'nin SHK'de metastatik yayılımı öngörerek, agresif sonuçlarla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmüştür (9).

Mezenkimal hücreler, epitelyal hücrelere göre daha yüksek bir migrasyon kapasitesine sahip, fiziksel ve immünolojik bariyerleri aşma kabiliyeti bulunan, kendi kendine yetebilen hücrelerdir. Bazı özel durumlarda epitel hücreleri bulundukları bölgeleri terk eder ve mezenkimal özellikler kazanır (10). Bir epitel hücresinin polaritesini ve adezyon kabiliyetini değiştirerek, gelişmiş migrasyon kapasitesi, invaziv potansiyel, apoptoza karşı yüksek direnç ve ekstrasellüler matriks bileşenlerin üretimi ile karakterize mezenkimal bir fenotip kazandığı karmaşık ve reversibl biyolojik bu süreç, epitelyal mezenkimal dönüşüm (EMT) olarak adlandırılır (11).

EMT, hücre-hücre bağlantılarının ve hücre polaritesinin kaybedilmesi ile de ilişkilidir. EMT sırasında hem gap-junktionlar hem de adherent-junktionlar kaybolur.

Kaderin aracılı adezyon, çeşitli sinyal iletim yolları tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Kaderinlerin sadece adezyonu düzenleyen sinyal yolları için hedef olmadığına, aynı zamanda migrasyon, proliferasyon, apoptoz ve hücre farklılaşması gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen sinyaller gönderebileceğine dair kanıtlar da vardır. Tüm bu değişiklikler bazal membran bütünlüğünün kaybına yol açar. Hücreler tek tek, lenfatik ve hematojen yollarla yayılabilir ve uzak metastaz yapabilir (12). Epitel hücrelerinde kaderinlerin uygun olmayan ekspresyonu, tümör hücrelerinin adeziv işlevlerini değiştirmesinin bir başka yoludur (11).

Primer SHK’de EMT hakkında vücudun diğer bölgelerindeki skuamöz hücreli karsinomlar ile karşılaştırıldığında çok az şey bilinmektedir. SHK’de kanser tedavisine direnç ile EMT arasında bağlantı olduğunu gösteren birçok kanıt da vardır (10).

Kaderinler, adezyon moleküllerinin bir üst ailesini oluşturur ve kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyonu yoluyla komşu hücreleri birbirine bağlayan transmembran glikoproteinlerdir (13). Kaderin molekülleri üç alt aileye ayrılır: klasik kaderinler, klasik olmayan kaderinler ve protokaderinler. Doku dağılımlarına göre, klasik kaderinler esas olarak epitelyal kaderin (e-kaderin), plasental kaderin (P-kaderin) ve nöral kaderinden (N-kaderin) oluşur ve bunların hepsi normal hücre-hücre adezyonu, doku bütünlüğü ve homeostazının korunması için gereklidir. Klasik kaderinlerin anormal ekspresyonunun birçok karsinomda tümör invazyonu ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14).

Deride, P-kaderinin en yüksek ekspresyonunun epidermisin bazal ve alt suprabazal katmanları ve deri eklerinin en dış katmanlarında olduğu gösterilmiştir. Bazal hücrelerin dermal yüzeyinde P-kaderin eksprese edilmez. Bu nedenle, P-kaderin’in epidermisin proliferatif komponenti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür ve kanser invazyonunda olası rolüne ilişkin araştırmalar yapılmıştır (13, 15).

N-kaderin normalde nöral dokuda ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilir, ancak bazı epitelyal malignitelerde anormal şekilde eksprese edilebilir (16, 17). Kanserde N-kaderinin artan ekspresyonu tümör agresifliğiyle yaygın olarak ilişkilidir. Birçok çalışma epitelyal ve bazı epitelyal olmayan solid tümörlerde artmış N-kaderin düzeyi ile lokalize tümör invazyonu ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik özellikler ve kötü hasta prognozu arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (18).

Mevcut literatürde daha önce SHK’de WPOI araştırılan yalnızca bir çalışma vardır, aynı zamanda SHK’de P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonunun araştırıldığı çalışma sayısı çok azdır.

Bu çalışmanın amacı daha önce kliniğimizde tanı almış SHK olgularında WPOI tiplerini ortaya koymak, P-kaderin ile N-kaderin ekspresyonlarının araştırılması ve bu bulguların hastaların klinik takiplerinde prediktif ve prognostik önemini belirlemek, hastaların takip ve tedavilerine katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 DERİNİN HİSTOLOJİSİ

Deri birçok işlevi olan kompleks bir organdır. Vücuttaki ağırlığı ve yüzey alanı en büyük organ olup tüm vücudu kaplar. Dış etmenlere karşı mekanik bir bariyer olma, sıvı ve elektrolit kaybını önleme, ultraviyole (UV) radyasyona ve kimyasallara karşı koruma, duysal ve otonomik sinirler barındırma, patojen mikroorganizmalara karşı bağışıklık, ısı dengesi, D vitamini sentezi gibi birçok görevi vardır (2, 19).

Epidermis, dermis ve subkutan doku olmak üzere üç ana komponentten oluşur (20). Embriyolojik olarak epidermis ektodermden, dermis ve subkutan doku ise mezodermden köken alır (19).

Epidermis, dış koruyucu keratin tabakayı oluşturmak üzere farklılaşan tabakalı bir skuamöz epiteldir (20). Epidermis büyük oranda desmozom adı verilen hücreler arası köprülerle birbirlerine tutunan keratinositlerden oluşmaktadır (20). Keratinositler tabandan yüzeye doğru sırasıyla stratum bazale, stratum spinozum, stratum granülozum ve stratum korneum olmak üzere düzenlenir (2). Avuç içi ve ayak tabanında bunlara ek olarak stratum granülozum ve stratum korneum arasında homojen eozinofilik görünümlü stratum lusidum bulunur (20).

Bazal hücreler, diğer tüm keratinositlere kaynaklık eden mitotik olarak aktif hücrelerdir (20). Bazofilik sitoplazmalı kolumnar veya küboidal hücrelerdir (21). Belirsiz nükleollü, kaba kromatinli, yuvarlak veya oval nükleusları bulunur (21). Sitoplazmalarında düşük moleküler ağırlıklı keratin ve komşu melanositlerden pigment transferinin bir sonucu olarak melanin içerirler (20, 21). Dermisten hemidesmozomlarla bağlandıkları aralıksız bir bazal membran ile ayrılırlar ve bu bazal membrana dik olarak hizalanırlar (20, 21).

Stratum spinozum tabakası bazal hücrelerin bölünmesiyle oluşur ve genellikle 3-4 hücre kalınlığındadır (19). Hücreden hücreye uzanan kısa çıkıntıların ışık mikroskopundaki karakteristik görünümü nedeniyle dikensi anlamına gelen spinozum ismini almıştır (21). Belirgin nükleollü, oval veziküler nükleuslu, abondan eozinofilik sitoplazmalı, poligonal hücrelerden oluşur (2). Hücreler yüzeye doğru yaklaştıkça boyutu artar, yassılaşır, ve daha eozinofilik bir hal alır (20).

Stratum granülozum, sitoplazmalarında keratohyalin granülleri olarak bilinen yoğun bazofilik boyanan granüller içeren, bir ila üç sıra yassı hücreden oluşur (21).

Stratum korneum epidermisin en üst tabakasını oluşturur. Çekirdeklerini ve sitoplazmik organellerini kaybetmiş, yassılaştırmış keratinositlerden oluşur. Bu keratinositler epidermal döngü sürecinde dökülür (19).

Keratinositlere ek olarak normal epidermis melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücrelerini içerir (20). Melanositler nöral krestten köken alan dendritik hücrelerdir ve epidermisin bazal tabakasında yer alırlar (21). Melanositler bazal tabakada her 4-10 bazal keratinosite 1 melanosit olacak şekilde dağılım gösterir (19). Melanositlerin dendritik yapıları her yöne uzanır ancak rutin hematoksilin & eozin (H&E) boyada görünmezler (21). Genellikle komşu keratinositlerden küçük, soluk bir boşukla çevrili elonge veya ovoid nükleuslar halinde görünürler (21). Melanositler tonofilament, hemidesmozom ve desmozom içermezler (2). Melanozom adı verilen ve pigmente bir protein kompleksi olan melanini üreten spesifik bir organelleri vardır (2). Melanin, melanositlerin dendritik uzantıları ile komşu keratinositlere taşınır ve keratinositlerin nükleusları üzerinde şemsiye benzeri bir kapak oluşturarak keratinositleri UV ışığın zararlı etkilerinden korur (19).

Merkel hücreleri nöral krestten köken alır ve deriye göç ederek epidermisin bazal tabakasında yer alır (19). Epidermal hücrelerin %0,2-0,5'ini oluşturur (2). H&E boyalı kesitlerde seçilemezler. Uzun aksı bazal membrana paralel olarak uzanan oval şekilli hücrelerdir. Çok sayıda nörosekretuar granül ve keratin filamanları içerdiklerinden immunohistokimyasal olarak CK20 ve nöroendokrin markerlar ile pozitif ekspresyon gösterir (2).

Langerhans hücreleri kemik iliğinden köken alan, antijen sunan dendritik hücrelerdir (19). Epidermisteki tüm hücrelerin %3-6'sını oluştururlar ve esas olarak stratum spinosum içinde bulunurlar (19). Sitoplazmalarında içinde langerin proteini bulunan Birbeck granülleri bulunur (2). Rutin H&E boyalı kesitlerde tanınması zordur. İmmünohistokimyasal olarak S100, CD1a ve Langerin boyaları ile gösterilebilirler (20).

Bazal membran, bazal keratinositler ve dermal fibroblastlar tarafından sentezlenen, dermo-epidermal bileşkede yer alan, PAS pozitif boyanan, homojen eozinofilik görünen bir bant yapısıdır. Epidermisin dermise tutunması için mekanik

bir destek sağlamakla beraber kimyasallara ve hücrelere karşı bir bariyer işlevi görür (2, 19, 20).

Dermis, adneksiyal yapılar, damar ve sinir içeren, kolajen ve elastik liflerden oluşan bir bağ dokusu yapısıdır (20). Adventisyal ve retiküler olmak üzere iki katmandan oluşur. Adventisyal dermis ise, epiderminin hemen altında bulunan yüzeysel tabaka olan papiller dermis ve adneksiyal yapıların etrafında bulunan periadneksiyal dermisten meydana gelir (20). Papiller dermis gevşek bir şekilde düzenlenmiş kolajen demetleri, elastik lifler, fibrositler, kan damarları ve sinir uçlarından oluşur. Retiküler dermis kompakt kolajen lifleri, daha kalın elastik lifler, damar ve sinir ağlarını içerir. Kolajen, derminin ana bileşenidir ve dermal liflerin %90'ından fazlası, esas olarak tip I ve III olmak üzere interstisyel kolajenden oluşur. Elastik lifler dermo-epidermal bileşkenin lamina densasından retiküler dermise uzanır, papiller dermiste incedir ancak retiküler dermiste daha kalındır ve daha horizontal şekilde oryante olurlar. Dermisin hücresel bileşenleri arasında fibroblastlar, dermal dendrositler ve mast hücreleri bulunur (19).

Subkutan doku derinin en derin tabakasıdır ince bağ dokusu bantları olan interlobüler septalar ile ayrılmış matür yağ dokusu lobüllerinden oluşur (20).

2.2 SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1 Genel bilgiler ve Epidemiyoloji

SHK, DSÖ tarafından epidermal keratinositlerden kaynaklanan ve çeşitli histolojiler sergileyen bir malignite olarak tanımlanmıştır (1). Displazi, in situ ve invaziv karsinoma doğru ilerleme gösterir (1).

SHK kutanöz malignensilerden 2. en sık olanıdır (2). Tüm cilt kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur (3). İnsidans, 1960'lardan bu yana yılda yaklaşık %4 ila %8 oranında istikrarlı bir şekilde artmaktadır ve son 20 ila 30 yılda 3-4 kat artış göstermiştir (3). SHK'lerin erken evrede tespit edilmeleri, artan güneş maruziyeti, nüfusun yaşlanması, daha fazla organ nakli yapılıyor olması bu insidans artışına katkı sağlamaktadır (22). Erken dönem cerrahi eksizyon hastaların %95'ini iyileştirse de SHK'ler %3-4 oranında lokal olarak nüks eder ve genellikle bölgesel lenf nodlarına,

nadiren de uzak metastaz yapar (22). Yaşam boyu SHK gelişme riski %4-14 arasında olup mortalite oranı 1000'de 7'dir (3).

2.2.2 Risk faktörleri ve Patogenez

SHK erkeklerde daha sık görülür, erkek:kadın oranı 3:1'dir (23). Çoğunlukla yaşlılarda ortaya çıkar; ergenlik ve çocukluk çağında nadirdir (24). Ortalama görülme yaşı 60'tır. SHK en sık beyaz ırkta görülür ve daha açık cilt pigmentasyonuna sahip kişiler daha büyük bir risk altındadır (1, 23).

SHK'lerin en yaygın başlangıç nedeni kümülatif UV radyasyona maruz kalmaktır (3). UV radyasyonun en büyük kaynağı güneş ışığıdır ve UVB en zarar verici faktördür (3). SHK insidansı enlemdeki her 8 ila 10 derecelik düşüşle iki katına çıkar (3). UV radyasyona ek olarak, SHK etiolojisinde rol oynayan diğer faktörler arasında kronik immünoşüpresyon, diğer radyasyon türleri, topikal karsinojenler, yanık skarları, kronik inflamasyon, sinüs traktları, HPV enfeksiyonu, arsenik ve kömür katranı yer almaktadır. Ayrıca kseroderma pigmentosum, vitiligo ve albinizm hastalarında SHK riski artmaktadır (1).

UV ışınların epidermal hücrelerin DNA'sına zarar verdiği bilinmekle beraber UV'nin neden olduğu karsinogenezde rol oynayan başka karmaşık mekanizmaların varlığı da ortaya çıkmıştır (24).

SHK'de en sık mutasyona uğrayan tümör süpresör gen tümör proteini 53'tür (TP53). TP53 mutasyona olduğunda tümör hücreleri apoptoza direnir ve klonal yayılım gösterir. Sık görülen diğer mutasyonlar ise hücre siklusu kontrolünde görevli CDKN2A, hücresel sinyal iletiminde görevli RAS ve SHK karsinogenezinde bekçi rolü oynayan bir tümör süpresör gen olan Notch homolog 1 mutasyonlarıdır. Güneş hasarı sonucu deride mutasyonların ve diğer hücresel değişikliklerin birikmesiyle displazi gelişir ve kansere ilerler (23). Ayrıca son genetik ekspresyon profili çalışmaları, farklı şekilde ifade edilen CXCL8 (IL-8), MMP1, HIF1A, ITGA6 ve ITGA2 genlerinin de SHK patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir (1).

2.2.3 Klinik Özellikler

Çoğu SHK alın, yüz, boyun ve el sırtları gibi güneşe doğrudan maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar (24). Özellikle erkeklerde kulak, skalp ve alt dudağın vermilyon kısmında da görülebilir (24). Dudak ve kulak yerleşimli lezyonlar daha

agresif seyreder (2). Kalça, genital bölge ve subungual bölge gibi güneşe maruz kalmayan alanlar da nadiren etkilenebilir (24).

SHK'ler nadiren kronik ülserasyon, travma, yanık, donma, aşı skarı, dövmele, pyoderma gangrenosum skarı, deri greftleri, fistül traktları, uzun süredir var olan pilonidal sinüsler, epidermal kist, hidradenitis suppurativa ve akne konglobata bölgelerinde de gelişir ve bu durumlarda ortaya çıkan tümörler agresif seyredebilir (24).

SHK çeşitli klinik tablolar oluşturabilir (3). Tümörler genellikle üzerlerinde pullanma ya da kabuklanma izlenen nodüllerdir (3). Lezyonlar çoğunlukla ten rengindedir ancak bazen kırmızı-kahverengi olabilir ve teleanjiektazi izlenir (3). SHK karnabahar şeklinde ekzofitik olarak büyüyen lezyonlar, sert kabuklu plaklar, ülser ve subkutan nodüllerle de karşımıza çıkabilir (3). Çevresindeki deride genellikle dermatoheliaz gözlenir (24). Dermoskopik olarak küçük noktalı, glomerüler, firkete/ilmekli, serpantin damarlar gibi ayırt edici vasküler paternler izlenebilir (1). Asemptomatik olabilir ya da lezyonlarda kaşıntı ve hassasiyet görülebilir (25).

SHK'lerde esas tedavi cerrahidir ve olguların çoğu eksizyon ile tedavi edilir. 2020'de yayınlanan derinin invaziv skuamöz hücreli karsinomu hakkında interdisipliner Avrupa kılavuzunda düşük riskli tümörler için 5 mm, yüksek riskli tümörler için 10 mm sağlam cerrahi sınır ile eksizyon önerilmektedir. Adjuvan radyoterapi yüksek riskli vakalarda kullanılabilir. İleri evre hastalarda PD-1 inhibitörleri uygulanmaktadır. Platin bazlı kemoterapiler ve anti-EGFR ajanlar da tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (22).

Çoğu SHK'nin seyri iyi olsa da tümör yerleşim yeri, büyüklüğü, invazyon derinliği, diferansiyasyonu, PNI ve immün yanıtı lokal invazyon ve metastaz yapma potansiyelini etkiler (26). Metastatik hastalık %2 oranındadır ancak dudak ve kulak yerleşimli lezyonlar için bu oran %10-15 civarına yükselir (3). Çapı 2 cm'den büyük olan tümörlerin nüks etme olasılığı iki kat, metastaz yapma olasılığı ise 3 kat daha fazladır (3). Tümör kalınlığı, melanomlarda olduğu gibi milimetre cinsinden ölçülür ve daha derin cilt invazyonu, artmış nüks ve metastaz oranları ile ilişkilidir (3). PNI, olguların %2,4-14'ünde görülür (3). Metastazlar kötü diferansiye, uzun süredir var olan ve yetersiz tedavi edilen tümörlerde daha yaygındır (3). Metastazların %85'i yalnızca

lenf nodlarına olur, ancak akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve mediasten tutulumu da görülebilir (3).

Literatürde nüks ve metastaza ilişkin farklı oranlar belirtilmekle beraber kapsamlı bir meta-analizde nüks oranının tedavi biçimine bağlı olarak %3,7-10 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (2).

Son on yıl içinde SHK'lerin insidansında belirgin artış olsa da erken tanı ve etkin tedavinin sonucu olarak mortalite oranları azalmaktadır (2). SHK'nin mortalitesi üzerine yapılan bir çalışmada 3 yıllık hastalıksız sağkalım lezyon boyutunun 4 cm ve üzeri olması, PNI ve subkutan dokuyu aşan derin invazyon olması gibi risk faktörlerinden en az birisine sahip hastalarda %70 iken risk faktörü bulunmayan hastalarda %100 olarak belirlenmiştir (24).

2.2.4 Histopatolojik Özellikler

Birçok SHK in situ lezyondan derin invaziv tümöre doğru ilerler (1). Klasik in situ SHK'de, matürasyon göstermeyen tam kat keratinosit atipisi mevcuttur ve her seviyede diskeratotik hücre ve mitoz görülebilir (1). SHK tipik olarak epidermisten kaynaklanıp dermise doğru ilerleyen atipik skuamöz epitel hücre ada ve tabakalarından oluşur (24). Tümör hücreleri abondan eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfizm gösteren büyük veziküler nükleuslu hücrelerdir (24). Tek hücre keratinizasyonu ve keratin incisi formasyonu şeklinde immatür keratinizasyon görülebilir (24). Tümör yüzeyinde değişken miktarda parakeratoz ve hiperkeratoz görülür (3).

Keratinizasyon farklılaşma göstergesi olarak değerlendirilir ve tümörler iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere 3 dereceye ayrılır (24). Tümörün derecelendirilmesi en kötü diferansiye bölgesine göre yapılır (2).

İyi diferansiye tümörler, belirgin ve çok miktarda keratinizasyon gösteren skuamöz epitel ile karakterizedir. Hücreler arası köprüler kolayca seçilir. Pleomorfizm minimaldir. Mitotik figürler sıklıkla bazal yerleşimlidir (2).

Orta derecede diferansiye tümörler, daha fazla yapısal atipi gösterir. Kaynaklandığı skuamöz epitelin özellikleri daha az görülür. Pleomorfizm daha belirgindir. Atipik mitoz da dahil olmak üzere mitotik figürler daha sıktır. Daha az miktarda keratin oluşumu izlenir ve keratinizasyon keratin incileri ve seyrek tek hücre keratinizasyonlarıyla sınırlıdır (2).

Kötü diferansiye tümörlerde skuamöz kökeni belirleyebilmek zor olabilir ancak küçük bir odakta seçilen keratinizasyon veya desmozom varlığı görülürse kökeni belirlemeye yardımcı olur (2). Tümör nadiren tamamen anaplastik olabilir bu durumda SHK tanısı yüzey epitelindeki displazi sayesinde konulabilir (2).

SHK'nin farklı morfolojik özellikler sergileyen histolojik tipleri mevcut olup bazıları prognozla ilişkilendirilmiştir (1).

2.2.4.1 Verrüköz SHK:

Karakteristik olarak ekzofitik ve endofitik büyüme paterni gösteren bileşeni bulunur. Ekzofitik bileşen akantotik papiller uzantılara sahiptir (2). Bu papillaların zor seçilen ince fibrovasküler korları mevcuttur. Papillaların çevresinde masif hiperkeratoz ve parakeratoz bulunur (27). Endofitik bileşen klasik SHK'de izlenen invazyondan farklı olarak bazal membranla çevrelenmiş künt uzantılarla derin dokulara kadar iterek ilerler (2). Tümör çok iyi diferansiye, benign görünümlü ve hücreler arası bağlantıları rahatlıkla seçilebilen skuamöz epitelden meydana gelir (24). Mitoz bazal tabakada sınırlıdır (24). Pleomorfizm minimaldir (2). İnvaziv alanların tabanlarında bulunan stromada yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu seçilebilir (27). HPV ilişkili viral sitopatik özellikler belirgin değildir (1). Bazen verrüköz karsinomun içinde konvansiyonel SHK odağı gelişebilir ve bu birliktelik hibrid verrüköz-skuamöz karsinom olarak isimlendirilir (24). Saf verrüköz karsinomun prognozu mükemmel iken, hibrit verrüköz-skuamöz karsinomda prognozu az diferansiye komponent belirler (27).

2.2.4.2 Foliküler SHK:

Foliküler SHK, foliküler infundibulumdan gelişen neoplastik hücre kümeleriyle karakterize, bir veya birden fazla kıl folikülünü etkileyen; ancak interfoliküler epidermiste herhangi bir neoplastik değişiklik göstermeyen bir tümör tipidir (28). Tümörün histolojik bulguları; foliküler infundibulum bölgesinde yer alarak epidermisle bağlantılı olması, infundibular trikolemmal farklılaşma göstermesi, malign yapısal ve sitolojik özellikleri bulunması, ancak Bowenoid displazi ve keratoakantom özelliklerini göstermemesi şeklinde tanımlanmıştır (29). Bu SHK varyantı, tam rezeksiyon sonrası düşük nüks oranı, nadir metastaz ve iyi prognoz ile

ilişkilidir (30). Bazı yazarlar ısrarla üzerinde dursa da henüz DSÖ sınıflamasında kendine ayrı bir yer bulamamıştır (31).

2.2.4.3 Keratoakantom Benzeri SHK:

Klinik ve histopatolojik açıdan keratoakantoma benzerlik gösteren ancak belirgin sitolojik atipi sergileyen lezyonlar, keratoakantom benzeri SHK olarak tanımlanır. Tümör, güneşe maruz kalan bölgelerde gelişir ve kısa sürede hızlıca büyür (32).

Keratoakantom benzeri SHK tanısının konulabilmesi için belirli histopatolojik kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Lezyonun merkezinde keratotik bir boynuzun bulunması, ekzofitik ve endofitik büyüme paternlerini göstermesi, birbirleriyle devamlılık gösteren multilobüler, dilate infundibulum benzeri oluşumlarla karakterize keratoakantom yapısı göstermesi, lezyonun en azından bir bölümünde keratoakantoma özgü birkaç kat bazofilik hücre tabakasının çevrelediği, camsı görünümlü soluk pembe büyük hücrelerden oluşan neoplastik lobüllerin bulunması , lezyonun lateral sınırlarında yer alan dudak benzeri epitelyal uzantıların tutulumu, derin dermal invazyon göstermesi, lezyonda asimetri olması, büyük pembe hücrelerden oluşan lobüller içerisinde düzensiz dağılım gösteren bazaloid hücrelerin varlığı, belirgin nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite bulunması halinde bu tanı verilir (32) .

Bir lezyon merkezinde keratotik boynuz bulunan, ekzofitik ve endofitik büyümüş, birbirleri ile devamlılık gösteren, multilobüler, dilate infundibulum yapıları ile karakterize keratoakantom paternine sahipse; lezyonun en azından bir kısmında keratoakantom için karakteristik olan iki tip hücrenin düzenli dağılım gösterdiği birkaç kat bazofilik hücre ve bunlarla çevrili camsı görünümde, soluk pembe büyük hücrelerden oluşan neoplastik lobüller içeriyorsa; lezyonun her iki yanında bulunan dudak şeklindeki epitelyal uzantılar da tutulduysa; asimmetrikse ve derin invazyon yapıyorsa; lezyonda büyük pembe hücrelerden oluşan lobüllerin içinde düzensiz dağılım gösteren bazaloid hücreler bulunuyorsa; nükleer atipi ve sık mitoz izleniyorsa bu tanı verilir. Nüks ve metastaz ihtimali düşüktür (32). Bu antite de henüz DSÖ tümör sınıflamasında yer almamaktadır (33).

2.2.4.4 Berrak Hücreli SHK:

Klasik SHK’de fokal olarak berrak hücreler görülebilse de nadiren lezyonun çoğunu oluşturarak berrak hücreli SHK olarak adlandırılırlar (2). Kesin bir konsensus sağlanamamış olmakla birlikte, DSÖ tarafından tümördeki berrak hücre oranı %25’in üzerinde olduğunda berrak hücreli SHK olarak raporlanması önerilmektedir. Berrak hücreli SHK’de fokal keratinizasyon gösteren, uniloküle sitoplazmik vakuollerini bulanan atipik skuamoid hücreler görülür (1). Sitoplazmadaki berrak görünüm sıklıkla glikojen birikiminden kaynaklansa da bazen hidropik dejenerasyon, artefakt ya da koilositik değişikliğe bağlı olarak da görülebilir (27).

2.2.4.5 Akantolitik SHK:

Akantolitik SHK, tümör hücrelerinin kohezyonundaki kayıp nedeniyle oluşan psödoglandüler komponentin görüldüğü bir histolojik SHK alt tipidir. Tümöral hücrelerin büyüme paterni nest ve diziler şeklindedir (2, 34). Nest yapılarının periferindeki hücreler koheziv özellik gösterirken, merkezde gelişen akantoliz, gland benzeri bir yapı izlenimi oluşturur (24). Lümen benzeri boşluklar atipik poligonal hücrelerle çevrilidir ve içerisinde serbest neoplastik keratinositler yer alır (3). Akantoliz çok belirgin hale geldiğinde, bu durum psödoasküler kanallara ve çevreleyen hücrelerde kabarcık benzeri morfolojiye neden olabilir (27). Akantolitik SHK’ler klasik olarak SHK’nin yüksek riskli bir varyantı olarak kabul edilmiştir (35). Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar akantolitik SHK’nin klasik olarak yüksek riskli bir varyant olarak kabul edilmesine rağmen daha agresif bir seyir izlemediğini göstermektedir (36, 37).

2.2.4.6 İğsi Hücreli SHK:

İğsi hücreli SHK nadir görülen, az diferansiye bir SHK türüdür. Çoğunlukla skuamöz diferansiasyonun kısmen veya tamamen kaybolduğu iğsi tümör hücrelerinden oluşur (1). Histolojik olarak, atipik iğsi hücreler; stromadaki kolajen demetleri arasında tek tek dağılmış halde bulunabildiği gibi, girdapsı paternde veya çaprazlaşan hücre demetleri şeklinde de görülebilir. Neoplastik hücreler, eozinofilik sitoplazmalı, multipl nükleollü, hiperkromatik ve elonge nükleusu bulunan hücrelerdir. Nükleuslar pleomorfik ve veziküler de olabilir. Pleomorfik dev hücrelere,

atipik mitotik figürlere ve stromada miksoid değişikliklere rastlanabilir (3, 34). Komşu epidermiste aktinik keratoz bulgularının varlığı, epitelyalden iğsi hücre morfolojisine geçiş zonunun izlenmesi ve diskeratotik hücreler ya da desmozomların saptanması, tanıyı destekleyen morfolojik bulgular arasındadır (2). İğsi hücreli SHK, klasik SHK ile karşılaştırıldığında, daha agresif bir klinik seyir gösterme eğilimindedir (3).

2.3 EN KÖTÜ İNVAZYON PATERNİ (WPOI)

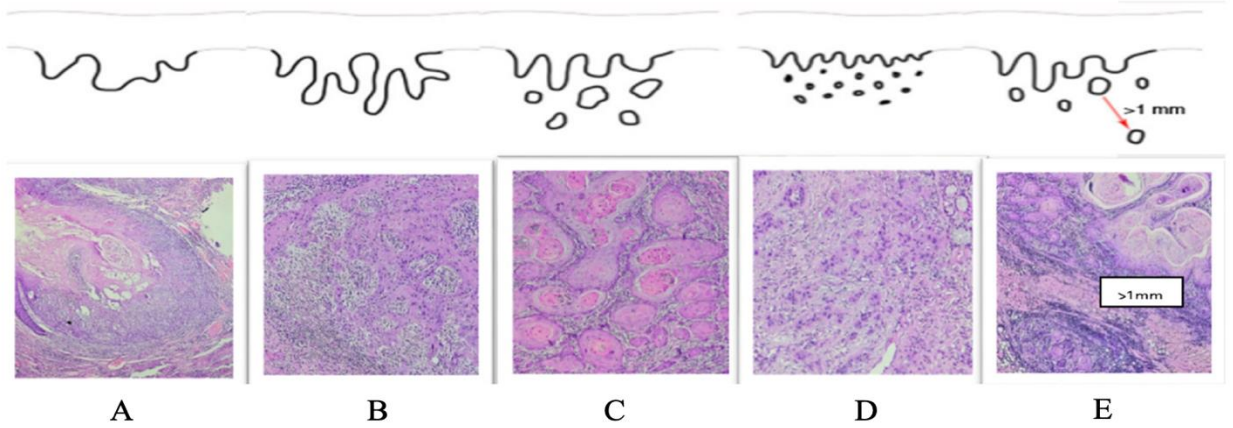
Oral kanserler, dünya çapında en yaygın on malignite arasında yer almakta ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (38). OSHK, oral kanser vakalarının %90'ından fazlasını oluşturmakta olup, oral kavitenin en sık görülen malignitesidir ve dil en sık görülen bölgedir (5, 38). Ağız boşluğunun zengin lenfatik ağı nedeniyle, servikal lenf nodu metastazı kolayca meydana gelebilir (5).

Erken tanı ve tedaviye rağmen, erken evre OSHK'li hastaların önemli bir kısmı hastalık nedeniyle ölmektedir. OSHK seyri, histomorfolojik parametreler de dahil olmak üzere prognozu etkileyebilecek çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu parametreler, hasta sağkalımını tahmin etmek ve hastaları yüksek riskli veya düşük riskli hastalığa sahip olarak sınıflandırmak için kullanılabilir. Yüksek riskli hastalığı olan hastalar lokal nüks, bölgesel metastaz ve düşük sağkalım oranları gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşmakta ve multimodal tedavi gibi daha agresif tedaviler gerektirmektedir. Buna karşılık, düşük riskli hastalığı olan hastaların prognozunun olumlu olma şansı daha yüksektir (38).

OSHK'li hastalar için evre ve diğer bileşenler göz önünde bulundurulduğunda lokal rekürrens ve genel sağkalımı öngören çok parametrelili bir histolojik 'risk değerlendirme' modeli mevcuttur. Bu risk değerlendirme modelinde primer rezeksiyon örnekleri incelenerek tümörün invaziv alanındaki en kötü tümör invazyon paterni, perinöral invazyon ve tümörün invaziv alanındaki lenfositik konak yanıtı olmak üzere üç önemli histolojik değişken değerlendirilerek bir risk kategorisi belirlenir (4) .

Histolojik prediktif modeller OSHK için kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır ve invazyon paterni OSHK hastalarında tümör invazivliği için bir kriter olarak kabul edilmiştir. WPOI, tümör/konak ara yüzünde mevcut olan en kötü infiltrasyon şeklini ifade eder ve artan negatif prognostik değere sahip beş tip patern içerir (5, 6). WPOI-

1geniş itici tümör alanı; WPOI-2 parmak benzeri itici invazyon ; WPOI-3 > 15 hücreden oluşan büyük tümör adaları; WPOI-4 ≤ 15 hücre veya tümör dizilerinden oluşan küçük tümör adaları; WPOI-5 ana tümörden veya en yakın satellit tümör nodülünden en az 1 mm uzakta satellit tümör nodülleridir (4, 5). Ekstratümöral perinöral invazyon veya ekstratümöral lenfovasküler invazyon da WPOI-5 olarak sınıflandırılabilir. Tümör yayılımı invaziv tümör kenarında değerlendirilir. WPOI-5 görülme şekli en yaygın olarak tümörün yumuşak doku boyunca yayılmasıdır (7) .



Şekil 1: WPOI tiplerinin şematik ve mikroskopik gösterimi (39)

A.WPOI-1: Tümör invazyonu geniş itme şeklinde (40x), B. WPOI-2, tümörün kordonlar ve iplikler halinde (“parmak benzeri”) invazyonu (100x), C. WPOI-3, >15 hücre kümesi içeren invaziv tümör adacıkları (100x), D. WPOI-4, <15 hücre kümesi içeren invaziv tümör adacıkları (100x), E. WPOI-5, tümörün invaziv bölgesinden 1 mm'den fazla uzaklıkta bulunan tümör adacıkları (40x) (39).

WPOI-1-3 nispeten düşük invazivliği, WPOI-4 ve 5 ise yüksek invazivliği gösterir. WPOI-1-3 olan hastalar WPOI-4 ve 5 olan hastalarla karşılaştırıldığında, WPOI-4 ve 5 olan hastalarda mortalite, lokorejyonel rekürrens ve okkült servikal metastaz oranlarının daha yüksek olduğunu ve T hücre infiltrasyonunun azaldığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (6).

WPOI, OSHK hastaları için doğrulanmış bir prognoz belirleyicisidir. Bu prognostik değerlendirmeyi basitleştirmek ve değerlendiriciler arasındaki tutarlılığı artırmak için, değerlendirme için önerilen cut-off noktası WPOI-5'in mevcut olup olmadığıdır. WPOI-5'in varlığı lokorejyonel nüks ve hastalığa özgü sağkalım için

önemli ölçüde prediktiftir ve lokorejyonel nüks gelişme olasılığı neredeyse %42'dir (7).

WPOI, lenf nodu metastazı riski ve hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir. WPOI iyi bilinen bir prognostik faktör olmasına ve College of American Pathologists (CAP) kılavuzlarına göre oral kavite malignitelerinin raporlanması için gerekli kriter olarak belirtilmesine rağmen, patoloji raporlarında hala her zaman rapor edilmemektedir. Bunun nedeni, invaziv tümör ile ilgili mevcut literatürün azlığıdır. CAP, WPOI'yi temel olmayan ve raporlama için isteğe bağlı olarak belirler. WPOI derecelendirmesi gibi histopatolojik veriler, hangi düşük evreli hastaların lokorejyonel nüks açısından önemli risk altında olduğunu tahmin etmek için yararlı bir yardımcıdır ve buna göre yüksek hastalar için daha ileri adjuvan tedaviler düzenlenebilir ve yönetimleri bireyselleştirilebilir (40). WPOI'nin rutin standart raporlamaya dahil edilmesi, nodal metastazı öngörme olasılığını artıracak ve böylece klinisyenlere hastalar için en iyi tedavi protokolünü seçme konusunda yol gösterecektir (41).

Mevcut literatürde, SHK'de WPOI değerlendirmesine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ancak bu alanda yapılan nadir çalışmalardan birinde, WPOI 4-5 paternlerinin lenf nodu metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, WPOI'nin kolay uygulanabilirliği ve yüksek öngörü gücü nedeniyle prognostik bir risk değerlendirme aracı olarak kullanılabileceği önerilmiştir (42).

2.4 TÜMÖR TOMURCUKLANMASI (TT)

TT, invaziv tümör alanındaki stromada dağılmış izole tek tek hücreler veya ≤ 4 hücreden oluşan hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanır (8). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, özellikle kolorektal karsinomlar olmak üzere birçok malignitede TT kavramını önemli bir faktör olarak öne çıkarmıştır (43).

TT, neoplastik hücrelerin mezenkimal fenotip kazanmasıyla ilişkilidir ve bu fenotip, hücrelerin neoplazmı çevreleyen bağ dokusuna infiltrasyonunu, kan ve/veya lenf damarlarına invazyonunu ve böylece metastaza neden olan EMT'nin morfolojik bir göstergesi olarak kabul edilir (43, 44). TT, tümör hücrelerinin kohezyon kaybını, göç etme ve aktif olarak invazyon yapma yeteneğini gösterir (45).

TT'nin SHK'de metastatik yayılımı öngörerek, agresif sonuçlarla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. TT'nin SHK'nin bağımsız bir yüksek risk faktörü

olduğu ve tümör derinliği (Breslow) veya Clark seviyesi gibi bilinen diğer agresif prognostik özelliklere kıyasla daha güçlü ve daha yakın bir korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (9). TT'nin, 4 cm'den küçük SHK'lerde metastaz ve kötü klinik prognoz ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Ayrıca TT'nin SHK'de nodal metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44, 46).

TT, kolon adenokarsinomu, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, ampuller adenokarsinom, akciğer karsinomu, safra kesesi, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları, dil skuamöz hücreli karsinomu, OSHK, nazofarenks, dış kulak yolu, meme, endometrium, mide ve larenks gibi çeşitli bölgelerdeki kanser tiplerinde kötü prognozun bir göstergesi gösterilmiştir (8, 9, 46–48).

SHK'de TT'ye ilişkin çalışmaların sayısı hala sınırlıdır ve yararlılığı daha fazla doğrulama gerektirmektedir (46).

2.5 EPİTELYAL MEZENKİMAL DÖNÜŞÜM (EMT)

Epitel hücreleri tek tek olduklarında yaşam şansları düşüktür ve çoğunlukla hücre-hücre bağının veya hücre-ECM bağının bozulması ile tetiklenen bir apoptoz türü olan anoikis ile ölürlere (11, 49). Epitelyal hücrelerin amacı, özel görevleri yerine getirmek için tasarlanmış, sağlam bir organizasyon oluşturarak bir araya gelmektir. Poligonal şekilleri ve karmaşık hücreler arası bağlantılarının yanı sıra kompleks bir metabolik ve moleküler mekanizma, stabil konumlarını ve işlevlerini gerçekleştirmek için gereken apiko-bazal polarizasyonu sağlar. Mezenkimal hücreler, epitelyal hücrelere göre daha yüksek bir göç kapasitesine sahip, fiziksel ve immünolojik bariyerleri aşma kabiliyeti bulunan, kendi kendine yetebilen hücrelerdir. Bazı özel durumlarda epitel hücreleri bulundukları bölgeleri terk eder ve mezenkimal özellikler kazanırlar (10). Bir epitel hücresinin polaritesini ve adezyon kabiliyetini değiştirerek, gelişmiş migrasyon kapasitesi, invaziv potansiyel, apoptoza karşı yüksek direnç ve ekstrasellüler matriks bileşenlerin üretimi ile karakterize mezenkimal bir fenotip kazandığı karmaşık ve reversibl biyolojik bu süreç EMT olarak adlandırılır (11).

EMT, embriyogenez sırasında hücre katmanlarının düzenlenmesi ve yara iyileşmesi için gerekli olan, aynı zamanda kanser progresyonu ile ilgili önemli bir süreçtir (50). EMT mekanizması embriyogenez dönemindeki plastisitede ve özellikle kutanöz yara iyileşmesi olmak üzere bazı doku onarım süreçlerinde, fizyolojik olarak

aktive edilir. EMT'nin olumsuz etkisi ise, kanser hücrelerinin bu süreçten faydalanarak invaziv özellik kazanması, metastaz yapması, onkojenin neden olduğu yaşlanma ve epitelyal kök hücrelerin pluripotent özelliklerini kaybetmeden immün sistemden kurtulması durumunda ortaya çıkar (10). EMT'ye uğramış kanser hücreleri bazal membranı geçerek, stromaya invazyon ve nihayetinde metastaz yapma yeteneği kazanır (11).

EMT, hücre-hücre bağlantılarının ve hücre polaritesinin kaybedilmesi ile de ilişkilidir. EMT sırasında hem gap-junktionlar hem de adherent-junktionlar kaybolur. Kaderin aracılı adezyon, çeşitli sinyal iletim yolları tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Kaderinlerin sadece adezyonu düzenleyen sinyal yolları için hedef olmadığına, aynı zamanda migrasyon, proliferasyon, apoptoz ve hücre farklılaşması gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen sinyaller gönderebileceğine dair kanıtlar da vardır. Tüm bu değişiklikler bazal membran bütünlüğünün kaybına yol açar. Hücreler tek tek, lenfatik ve hematojen yollarla yayılabilir ve uzak metastaz yapabilir (12). Epitel hücrelerinde kaderinlerin uygun olmayan ekspresyonu, tümör hücrelerinin adeziv işlevlerini değiştirmesinin bir başka yoludur.

Neoplastik progresyon, sıralı bir dizi adımdan oluşur. Başlangıçta EMT, tümör hücrelerinin invaziv potansiyelini artırarak, tümör hücrelerine kanser kök hücresi özellikleri kazandırır ve bağışıklık sisteminden kaçmayı kolaylaştırır. Teorik açıdan bakıldığında, bu süreçlerde yer alan herhangi bir molekül potansiyel bir terapötik hedef olabilir ve EMT'nin terapötik modülasyonu, neoplastik hücrelerin malign potansiyelini azaltabilir (50).

EMT artmış motilite ve invazivliğin bir özelliği olmasına rağmen, EMT'nin konak immün yanıtı veya tümör mikroçevresindeki immünosupresyon ile ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. EMT belirteçleri ile invazyon paterni ve tümörü infiltre eden lenfositler gibi potansiyel olarak önemli prognostik faktörler arasındaki ilişki büyük ölçüde bilinmemektedir (51). Bununla beraber EMT süreci, deri tümörünün çeşidine bağlı olarak Zeb, Twist, Snail aileleri ve podoplanin gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir ve geliştirilir. Bu transkripsiyon faktörleri sadece kanser hücreleri tarafından değil, aynı zamanda tümör stroması olarak da bilinen mikroçevre, tümörle ilişkili makrofajlar, kanserle ilişkili fibroblastlar, lenfositler ve tümör ilerlemesini ve yayılmasını desteklediği kanıtlanan

diğer birçok immün sistem hücresinden oluşan tümör mikroçevresinde de eksprese edilir (12).

Tümör kaynaklı eksozomlar, EMT ile ilişkili proteinleri aktararak, reseptör hücrelerindeki kaderin instabilitesini belirler, bölgesel ve uzak mikroçevreleri düzenler ve metastazları kolaylaştırır. Buna karşılık, karsinom hücrelerindeki kaderinlerin anormal ifadesi eksozom oluşumunu ve serbest kalmasını etkileyebilir (10). Ayrıca EMT geçiren hücrelerin metastatik organa yerleştikten sonra, EMT'nin tersi olan mezenkimal epitelyal dönüşüme uğrayarak burada daha kolay bir şekilde var olmaya devam edebildikleri de öne sürülmüştür (50).

Primer SHK'de EMT hakkında vücudun diğer bölgelerindeki skuamöz hücreli karsinomlar ile karşılaştırıldığında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar derinin aktinik ilişkili SHK'lerinin yüksek mutasyon yükü ve UV etkisi ile diğerlerinden büyük ölçüde farklı olmasına rağmen, yüksek riskli vakaların ana mutasyonel yapısının, baş ve boyundakilerden önemli ölçüde farklı olmadığını göstermektedir. Buna ek olarak, yerleşim yerlerine bakılmaksızın tüm skuamöz hücreli karsinomlar p53 ve siklin D1'deki sürücü mutasyonları, EGFR ve RAS yollarının aktivasyonunu, NOTCH, TP63 ve SOX2 gibi skuamöz farklılaşma ile ilişkili genlerdeki değişiklikler ve E-kaderin, desmogleinler ve kateninler dahil olmak üzere EMT'de yer alan adezyon moleküllerini kodlayan genlerdeki mutasyonları paylaşmaktadır. Bu nedenle, SHK'lerin çoğunun agresif davranışı genetik, epigenetik ya da immünolojik özelliklerle nadiren açıklanabilir ancak agresif seyirli olgular değerlendirildiğinde, bu tümörlerin diğer bölgelerdeki skuamöz hücreli karsinomlarla önemli ölçüde benzerlik gösterdiği görülmektedir. EMT'nin önemi, EMT aktivasyonunun bazal tabakayla sınırlı atipili aktinik keratoz lezyonlarında invazyona yol açabileceğini ve epidermisin tam kat malign dönüşümünün gereksiz olduğu ve metastatik yayılım gösteren SHK vakalarında EMT aktivasyonunun önemli ölçüde arttığını gösteren kanıtlarla desteklenmektedir. SHK'da kanser tedavisine direnç ile EMT arasında bağlantı olduğunu gösteren birçok kanıt da vardır; bu, çok sayıda sinyal yolu aracılığıyla aktarılabilir ve kanser kök hücresi popülasyonundaki artışa önemli ölçüde katkıda bulunur. Bazı çalışmalarda bildirildiği gibi, SHK'nın lokalizasyonuna bağlı olarak bazı tedavi seçeneklerinin tedavi başarısızlıkları, en azından kısmen, metodolojik bir açıklamaya sahip olabilir (10).

Aktinik keratozun invaziv SHK'ye ilerlemesinde EMT'nin rol oynadığına, invaziv SHK'da normal deri ve in situ SHK'lara kıyasla EMT upregülasyonuna, SHK'lerde EMT ile ilişkili protein ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilebileceğine ve uzak metastaz bölgelerinde EMT geri dönüşümüne dair kanıtlar vardır. EMT süreci premalign değişikliklerden uzak makrometastatik tümör oluşumuna kadar deri karsinogenezinin her aşamasını etkileyebilir (12).

Ayrıca EMT'nin baş-boyun, kolorektal, özofagus, akciğer, prostat ve meme tümörlerinde, kanser başlangıcında ve progresyonunda rol oynayan malign fenotip, agresiflik ve metastatik kapasitenin kazanılmasında önemli bir süreç olduğu öne sürülmüştür (11, 50). Ancak EMT'nin SHK'nın metastatik potansiyelindeki önemi henüz araştırılmamıştır (50).

Bazı yazarlara göre, EMT süreci tümöral kemik invazyonu için bir tetikleyici görevi görmektedir. EMT'nin ayırt edici özelliği, çinko parmaklı transkripsiyon faktörleri Slug ve Twist gibi EMT transkripsiyon faktörleri tarafından indüklenen hücreler arası bağlantıların bozulmasıdır (52).

EMT, Zeb1, Zeb2, Snail, KLF8 ve Twist gibi transkripsiyon faktörleri tarafından doğrudan veya dolaylı olarak çok sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Ayrıca, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi transkripsiyon faktörlerini düzenleyen karmaşık sinyal ağları da bulunmaktadır. Bu faktörlerin etki gücü arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (53).

2.6 P-KADERİN (CDH-3)

2.6.1 P-kaderin Genel Bilgiler

Adherens bağlantıları epidermisteki başlıca hücreler arası bağlantılar arasında yer alır, polarize epitel hücrelerinin apikal yüzeyine bitişik olarak bulunur ve üç ana bileşenden oluşur: klasik transmembran kaderinleri, armadillo ailesi proteinleri ve aktin mikrofilamentleri. Kaderinler, adezyon moleküllerinin bir üst ailesini oluşturur ve kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyonu yoluyla komşu hücreleri birbirine bağlayan transmembran glikoproteinlerdir (13).

Kaderin molekülleri üç alt aileye ayrılır: klasik kaderinler, klasik olmayan kaderinler ve protokaderinler. Bunlardan klasik kaderinler en kapsamlı şekilde

alışılmış olanlardır. Doku dağılımlarına göre, klasik kaderinler esas olarak epitelyal kaderin (E-kaderin), plasental kaderin (P-kaderin) ve nöral kaderinden (N-kaderin) oluşur ve bunların hepsi normal hücre-hücre adezyonu ve doku bütünlüğü ve homeostazının korunması için gereklidir. Klasik kaderinlerin anormal ekspresyonunun birçok karsinomda tümör invazyonu ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14).

Klasik kaderinler, dokuya özgü bir şekilde ifade edilen ve çoğu epitelyal dokuda adheren bağlantıların büyük kısmını oluşturan bir grup molekülü temsil eder. Klasik kaderinler beş ekstraselüler, bir transmembran ve bir kısa intrasitoplazmik kısımdan oluşur. Ekstraselüler kısımları aracılığıyla komşu hücreler arasında homodimerler oluşturur; bu süreç hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu tarafından yönlendirilir ve moleküllerin cis-dimerize olmasına izin verir (13).

P-kaderin, embriyonik gelişime katılan ve matür doku yapısını koruyan; hücre farklılaşması, hücre şekli, hücre polaritesi, büyüme ve g için önemli olan çeşitli hcreesel homeostatik süreçleri düzenler. P-kaderin adını bu adezyon molekülünün ilk olarak tanımlandığı blėe olan plasentadan almıştır. Embriyonik histogenez alışmaları, P-kaderinin farelerde plasentayı oluşturan yapılar olan ekstra-embriyonik ektoderm ve vişseral endoderm ile sınırlı olduğunu göstermiştir (54).

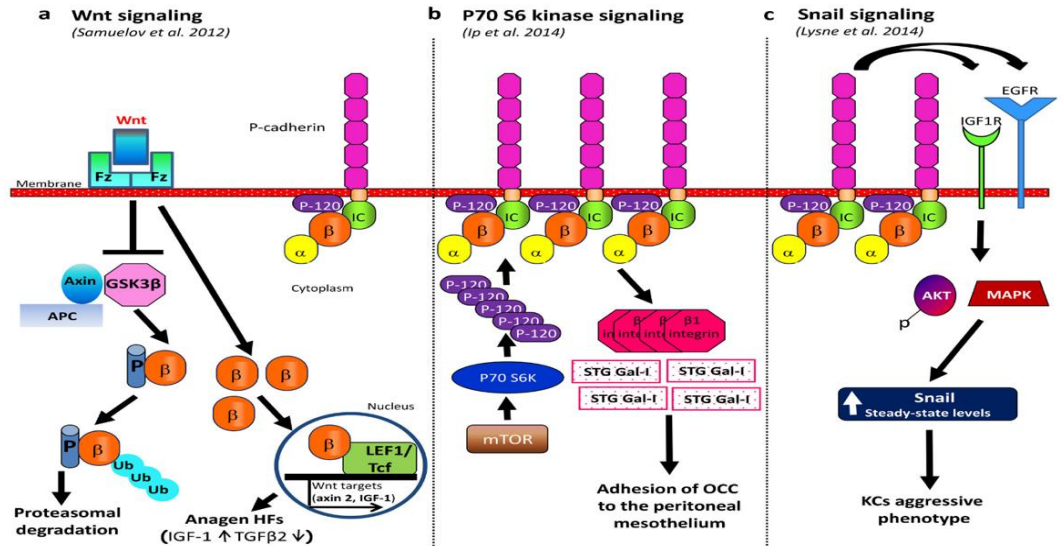
P-kaderin proteini, E-kaderin'i kodlayan CDH1 ile %66 homoloji paylaşan CDH3 geni tarafından kodlanır. Her iki gen de diğer beş kaderin genini (CDH1, CDH5, CDH8, CDH11 ve CDH16) içeren bir kümenin parçası olarak 16q22.1 kromozomunda lokalize edilmiştir. CDH3 geni CDH1'in 32 kb yukarısında yer alır. CDH3 promotöründe TATA kutusu yoktur ancak bir CAAT kutusu, iki AP2 bağlayıcı motif ve Sp1 bağlayıcı bölgeler içeren GC bakımından zengin bir blėe içerir. CDH3 ATG'nin 700 bp yukarısında bir Alu tekrarı bulunur. CDH3'n kodlamayan dizisindeki intron 2 yaklaşık 30 kb uzunluğundadır ve memelilerde bu blėede düzenleyici unsurların varlığını düşündüren korunmuş bir özelliktir. CDH3'teki bu alan aynı zamanda promotrle ilişkili bir düzenleyici özellik içerir. Buna ek olarak, CDH3 promotörünün metilasyonu epitel hücrelerinde P-kaderin ifadesinin azalmasına neden olur (13). E-kaderin proteini ile yüksek bir oranda homoloji paylaşır ancak; P-kaderin, esas olarak hücre dışı kısımda farklılık gösterir ve çok daha az tanımlanmıştır (54).

Matür P-kaderin glikoproteini 118 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve yapısı klasik kaderinlere benzer, ancak immünolojik özellikleri ve moleküler kütlesi bakımından E- ve N-kaderin'den farklıdır. P-kaderin, esas olarak homotipik etkileşimleri destekler ve amino terminal alanı, komşu hücreler arasında fermuar benzeri bir yapı oluşturan lateral dimerlerin oluşturulması için gereklidir (13).

2.6.2 P-kaderinin Neoplazideki Rolü

Deride, P-kaderinin en yüksek ekspresyonunun epidermisin bazal ve alt suprabazal katmanları ve deri eklerinin en dış katmanlarında olduğu gösterilmiştir. Bazal hücrelerin dermal yüzeyinde P-kaderin eksprese edilmez. Bu nedenle, P-kaderin'in epidermisin proliferatif komponenti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür ve kanser invazyonunda olası bir rolüne ilişkin araştırmalara yol açmıştır (13, 15).

Tümör progresyonu ve metastaz oluşumunda klasik Wnt yolu üzerinden P-kaderin aracılı sinyalizasyon gözlemlenmiştir. OSHK hücrelerinde, P-kaderin'in aşırı ekspresyonu GSK3 β aktivasyonu ile sonuçlanarak fosforile Snail'e ve sitoplazmik translokasyonuna yol açmıştır (13).



Şekil 2: Olası P-kaderin ilişkili sinyal yolları (13)

EMT'de rol oynayan ana hücreler arası yapılar adherens bağlantılarıdır. P-kaderin epidermin bazal tabakası, meme, prostat, mezotel, over, serviks, kıl folikülü ve kornea endoteli gibi çeşitli dokularda da bulunur. Doku mimarisinin korunmasındaki rolünün yanı sıra karsinomlarla da yüksek oranda ilişkilidir (54, 55).

P-kaderin hücre büyümesi ve göçü için önemlidir. Bununla birlikte, kanserdeki rolü kanser türüne özgüdür (56). P-kaderin, kanser progresyonu sırasında down-regüle edildiği bir kanser tipinde bir tümör supresör; anormal ekspresyonun meydana geldiği bir kanser tipinde bir invazyon promotörü olarak hareket edebilir (57). Gözlemlenen farklılıklar hücre modeli, immünohistokimyasal çalışma yöntemi ve membranda veya sitoplazmada P-kaderin'e atfedilen farklı işlevlerle ilgilidir (54).

2.6.3 P-kaderin İmmünohistokimyasal Ekspresyonu

P-kaderin up-regülasyonu pankreas, meme ve mide kanseri ile ilişkilirken, down-regülasyonu küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, melanom ve hepatoselüler karsinom ile bağlantılıdır (56). Bazı çalışmalar tümör baskılayıcı etkiye işaret ederken, diğerleri agresif davranışın indüksiyonuna işaret etmektedir (54). Melanom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, OSHK ve hepatoselüler karsinomda P-kaderin, E-kaderin ile benzer bir tümör supresör davranışa sahiptir. Bununla birlikte, mesane, prostat ve kolon karsinomları gibi bazı tümörlerde, P-kaderin için zıt etkiler bulunmuştur (54). P-kaderin ekspresyonu, meme, endometriyum ve overyan karsinom gibi tümörlerde kötü prognozla ilişkilidir (16).

OSHK'da tümörün üzerindeki epitelin spinöz tabakasındaki anormal P-kaderin ekspresyonu ise keratinosit atipisi ve/veya premalign değişiklikler için biyolojik bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. İnvaziv hücrelerde P-kaderin ekspresyonunun devam etmesi, karsinom hücrelerinin epiteloid fenotipinin korunmasına katkıda bulunabilir (58).

OSHK hücrelerinde artmış presenilin-1/ γ -sekretaz ekspresyonunun, sitoplazmada P-kaderin birikimine ve OSHK hücrelerinin hücre-hücre adezyonunun azalmasına yol açtığı bulunmuştur. OSHK hücrelerinde P-kaderin, Wnt ile ilişkili sinyal molekülleri, yani Robo-3/Slit-2 kompleksi ile etkileşime girebilmekte ve hücrel göçün engellenmesinden sorumlu olmaktadır. Ayrıca, OSHK'daki P-kaderin

epitelyal özelliklerinin GSK-3 β aracılı inaktivasyon ve Snail'in sitoplazmatik translokasyonu ile tetiklendiği gösterilmiştir (54) .

Hem displastik hem de malign oral keratinositlerde P-kaderin aşırı ekspresyonunun, MAPK'nın uzun süreli aktivasyonu, artmış AKT fosforilasyonu ve keratinosit agresif fenotipinin kazanılmasıyla mezenkimal transkripsiyon faktörü Snail'in kararlı durum seviyelerinin artmasıyla ilişkili IGF1R ve EGFR aracılı sinyali güçlendirdiği gösterilmiştir (13).

Ayrıca, OSHK'da P-kaderin ekspresyonunun olmaması agresif biyolojik davranışı göstermektedir. P-kaderin'in yüksek dereceli OSHK'da downregüle olduğu ve P-kaderin membranöz ekspresyonunun azaldığı veya hiç olmadığı tümörlere sahip hastaların, P-kaderin eksprese eden tümör grubuna göre daha kötü genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (16, 54).

P-kaderin, çeşitli kanserlerde önemli prognostik öneme sahip bir pan-kanser geni olarak tanımlanmıştır. P-kaderin tümör immün mikroçevresini modüle ederek, dil SHK'de hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve apoptozu düzenleyerek tümör progresyonunu etkileyebilir ve bu nedenle dil SHK'lerinde bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabilir (56).

Melanom gelişiminin başlarında, membranöz P-kaderin ekspresyonu kaybolur. Melanomun ilerlemesi sırasında, P-kaderin ekspresyonu down-regüle oluyor gibi görünmektedir (16). Melanom serileri üzerinde yapılan çalışmalar, normal melanositlere kıyasla N-kaderin up-regülasyonu ile birlikte P-kaderin'in azaldığını veya hiç olmadığını göstermiştir. Bu kaderin değişimlerini kullanarak, melanom hücreleri epidermisteki keratinositlerin kontrolünden kaçabilir ve yeni edindikleri N-kaderin aracılığıyla fibroblastlar ve kan damarı endoteli gibi dermis bileşenlerine infiltre olabilir (57).

P-kaderin üzerine yapılmış çeşitli çalışmalarda OSHK'lerde <%5 negatif, >%5 pozitif olarak değerlendirilmesi, servikal SHK'lerde boyanma yoğunluğu ve boyanma saptanan hücrelerde 0: <10, 1:%10-50, 2:>%50 olacak şekilde cut-off belirlenerek elde edilen skorların toplamı ile ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi, safra kesesi karsinomlarında %25 cut-off noktası belirlenerek altı ve üstü olarak ayırım yapılması, meme karsinomlarında boyanma yoğunluğu ve yüzdesi ile skor verilmesi ya da %20,

%20-50, %80 cut-off değerleri verilerek skorlama yapılması, gastrik karsinomlarda Her-2 skorlamasına benzer şekilde membranöz boyanma yoğunluğu ve yüzdesi ile skorlama yapılarak 2+ ve 3+ skorların pozitif kabul edilmesi, melanositik tümörlerde boyanma yoğunluğunun skorlanması gibi çeşitli değerlendirme parametreleri kullanılmıştır (14, 16, 55, 58–61).

Yapılan bir çalışmada farelerde epidermal karsinogenezin farklı aşamalarını temsil eden hücrelerde P-kaderinin ekspresyonunu incelenmiş P-kaderin, hücre farklılaşmasından bağımsız olarak tüm hücre hatlarında tespit edilmiştir (62).

Bir başka çalışmada, SHK’de P-kaderinin up-regüle olarak, tümör oluşumu ve ilerlemesinde aktif bir rol oynadığı belirtilmiştir (63). Ayrıca bir çalışmada metastatik olmayan SHK örneklerinin periferik bölgelerinde normal cilde benzer P-kaderin ekspresyonu görülürken, metastatik SHK’lerde daha düşük ekspresyon gözlenmiştir. Bu nedenle, P-kaderinin cilt karsinogenezinde önemli bir rol oynamadığı düşünülmüştür (64).

Bir diğer çalışmada ise SHK’den türetilmiş bir hücre hattının (UM-SCC-11B) P-kaderin ekspresyonunda azalma ile birlikte dağınık fibroblastik fenotipe sahip olduğunu gösterilmiştir (65) .

2.6.4 P-kaderin hedefli tedavi ajanları

Antikor-ilaç konjugatları (ADC), kanser tedavisini iyileştirme potansiyeline sahip yenilikçi bir hedefe yönelik tedavi sınıfıdır. ADC’ler, monoklonal antikorların (mAb) seçiciliğini küçük moleküllü ilaçların güçlü sitotoksik aktivitesiyle birleştirerek, antijene özgü bağlanma yoluyla hedefe yönelik ajanların iletimini mümkün kılar. Hücre sitotoksitesini indüklemek için ADC’ler, yüzey antijen hedefine bağlanır, hücre içine girer ve ardından antikor-yük bağlayıcı veya antikorun parçalandığı lizozoma taşınır, burada sitotoksik yükü serbest bırakarak hedefe etki eder. ADC’ler umut verici olsa da, geliştirme ve klinik uygulama süreçlerinde, yüksek etkili yüklerin normal dokulara zararını en aza indirecek şekilde tümöre özgüllük sağlanması gibi önemli zorluklar bulunmaktadır (66).

P-kaderin, çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edilir ve güçlü sitotoksik ajanların hedeflenmesi için cazip bir antijen sunar. Nitekim, sınıfının ilk örneği olan P-kaderini hedefleyen ADC PCA062, P-kaderin eksprese eden çeşitli tümörlerde güçlü in vitro ve in vivo antitümör aktivitesi göstermiş ve klinik denemelere geçmeden

önce insan dışı primat toksikoloji çalışmalarında olumlu bir güvenlik profili elde etmiştir. Ayrıca, başka bir P-kaderini hedefleyen ADC olan BC3195, ileri evre solid tümörler için yakın zamanda Faz I klinik denemelere girmiştir (66).

2.7 N-KADERİN (CDH-2)

2.7.1 N-kaderin genel bilgiler

N-kaderin, homotipik ve heterotipik hücre-hücre adezyonunu sağlayan klasik kaderinlerin kalsiyum bağımlı adezyon molekülü ailesinin bir üyesidir (18). N-kaderin, proteolitik parçalanma ve glikozilasyon dahil olmak üzere translasyon sonrası modifikasyona uğrayan bir öncü polipeptit olarak sentezlenir ve fonksiyonel olarak aktif, matür bir transmembran proteinini oluşturur (67). N-kaderin, hücre canlılığını ve hareketini destekleyen önemli bir moleküldür (68). N-kaderin nöral-kaderin, non-epitelyal kaderin veya kaderin-2 olarak da bilinir (69).

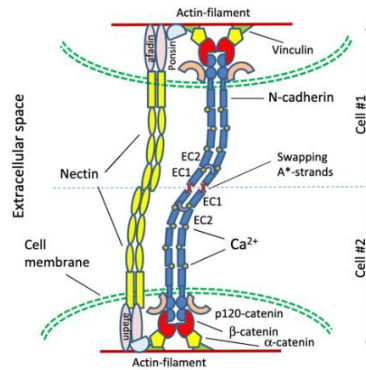
N-kaderin normalde nöral dokuda ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilir, ancak bazı epitelyal malignitelerde anormal şekilde eksprese edilebilir (16, 17). Yapılan çalışmalarda epitelyal hücrelerde anormal N-kaderin ekspresyonunun malignite ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hücre membranında veya sitoplazmada artmış N-kaderin ekspresyonu solid tümörlerin progresyonu ve metastazı ile ilişkilidir (53).

Diğer klasik kaderinlere benzer şekilde, N-kaderin hidrofobik bir transmembran bölgesi, bir ekstraselüler bölge ve bir C-terminal hücre içi bölgeden oluşur (70). N-kaderin, kanser hücrelerindeki farklı lokalizasyonları nedeniyle farklı biyolojik işlevler göstermektedir. N-kaderin'in anormal ekspresyonu, metastazın önemli basamakları olan anjiyogenez, heterotipik adezyon ve invazyon süreçleriyle ilişkilidir (70). N-kaderinin hücre dışı bölgesi, her biri yaklaşık 110 amino asitten oluşan EC alanları olarak bilinen 5 tekrarlı bir yapıya sahiptir ve cis ve trans homofilik bağların oluşumu için gerekli olan Ca^{2+} bağlanma bölgeleri içerir (67). Her bir EC alt bölge ikilisi arasında üç kalsiyum iyonu bulunur. Kalsiyum iyonlarının bağlanması, N-kaderinin uzun, kavisli yapısını stabilize eder ve böylece hücre adezyon molekülünün düzgün çalışmasını sağlar (71). Hücre dışı bölge esas olarak bir triptofan

kalıntısı lateral zincirinin ortak kaderin hücre dışı bölgesinin hidrofobik cebine karşılıklı olarak yerleştirilmesi ile hücre-hücre adezyonuna katılır (70).

Hücreler arası adezyon bağlantıları oluşturmak için, monomerlerin plazma membranı (cis etkileşimleri) ve karşıt hücrelerin yüzeyindeki monomerlerle (trans etkileşimleri) etkileşime girmesi gerekir (71). N-kaderin aracılı yapışmanın stabilizasyonu, aynı hücrenin yüzeyindeki bitişik monomerlerin kümelenmesini, EC1'deki Histidin-Alanin-Valin (HAV) motifini ve lateral N-kaderin monomerinin ikinci hücre dışı alanındaki (EC2) bir tanıma dizisini (cis yapışması) gerektirir (18).

N-kaderinin hücre içi bölgesi genellikle p120-katenin, alfa-katenin ve beta-katenin aracılığıyla aktin hücre iskeleti ile ilişkilidir (70). Beta-katenin aracılığıyla, N-kaderin yapışma bölgesi, alfa -katenin, vinkulin ve kortaktin dahil olmak üzere bir dizi hücre iskeleti ile ilişkili proteinlerle ilişkilendirilir. Alfa-katenin, aktin hücre iskeletinin adherent junktionlara dahil edilmesi ve bağlanmasında önemli bir rol oynar. p120-katenin, klasik kaderinlerin endositoz ve bozunma yoluyla dönüşümünü sınırlamada önemli bir rol oynar (72). N-kaderinin membran ekspresyonu ve lateral kümelenmesi, N-kaderini kolesterol açısından zengin mikro alanlarda lokalize eden p120 katenine bağlıdır (18).



Şekil 3: N-kaderin adezyonunun temel yapısal bileşenlerini gösteren şematik diyagram. EC1 ve 2 aracılığıyla, N-kaderin, karşıt hücredeki N-kaderin ile transbağlanma ve komşu N-kaderin ile cis etkileşimleri oluşturur. N-kaderinin sitoplazmik alanları, sırasıyla p120-katenin ve beta-katenin ile bağlanır. Alfa-katenin, beta-katenin ve vinkulin ile bağlanır ve bunlar da F-aktini doğrudan bağlar. Nektin, N-kaderin ile birleşerek hücre-hücre adezyonlarını oluşturur, sitoplazmik kuyruğu afadin ile bağlanır ve afadin de F-aktin ve ponsin ile bağlanır. Afadin ayrıca p120- ve alfa-katenin ile de etkileşime girebilir (72).

N-kaderin hücre dışı alanlarının başlangıçtaki ligasyonu, Rho GTPaz ailesi üyesi Rac'ın aktivasyonunu tetikler; bu da lokalize aktin filament montajını ve hücre-hücre temas noktalarındaki zar çıkıntılarının oluşumunu uyarır. Rac fonksiyonu aktivasyonu ile, Beta-kateninin kaderin hücre içi bölgesine sekestrasyonu tetiklenir ve N-kaderin temelli hücre-hücre bağlantılarının olgunlaşmasını kolaylaştırır. Beta-katenin, yeni oluşan hücre-hücre bağlantılarında biriken ve aktin dallanmasını baskılayan alfa-katenin için kritik bir bağlantı görevi görür. Ek olarak, alfa-katenin, kortaktin ve alfa-aktinin gibi aktin bağlayıcı proteinler aracılığıyla N-kaderin-katenin kompleksinin aktin sitoskeletonuna bağlanmasını kolaylaştırır ve böylece hücre-hücre temaslarının olgunlaşmasını destekler (18).

Membran-adherent junction ile ilişkili N-kaderinler, beta-kateninler ve p120-kateninler yüksek oranda fosforillenmiştir, ancak sitozolik havuzda daha az fosforillenmiş bir formda bulunurlar. N-kaderin ve bununla ilişkili kateninlerin tirozin fosforilasyonu ve defosforilasyonu kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Tirozin fosforilasyonu, N-kaderin-katenin etkileşiminin dinamik değişikliklerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bir dizi reseptör tirozin kinaz (örneğin, epitelyal büyüme faktörü reseptörü ve hepatosit büyüme faktörü reseptörü) reseptör olmayan tirozin kinazlar (örneğin Src ailesi kinazlar) ve siklin bağımsız kinaz 5, N-kaderin yapışmasıyla ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bunların N-kaderin veya beta-katenin ve p120-kateninlerin fosforilasyonuna neden olduğu ve dolayısıyla kompleksin ayrışmasını sağladığı öne sürülmektedir. Benzer şekilde, reseptör protein tirozin fosfataz (PTP, LAR, PTP sigma dahil), reseptör olmayan fosfataz (PTP1B, SHP-1 ve PTP mu dahil) N-kaderin kompleksine bağlandığı gözlemlenmiştir. Bağlanmanın ardından, N-kaderin, beta- ve p120-kateninlerin fosforilasyonunu ortadan kaldırarak N-kaderin komplekslerini stabilize ettikleri görülmüştür. (72).

P120-katenin ve beta-katenin ile N-kaderin arasındaki ilişkiler oldukça dinamiktir. Bağlanmamış p120-katenin ve beta-katenin, hücre içinde uyarıya göre değişen işlevlere sahiptir. Sitozolik formunda beta-katenin, kanonik Wnt sinyalleşmesinde önemli bir rol oynar. Wnt yokluğunda, sitozolik beta-katenin, Axin ve APC ile kompleksler oluşturur ve bu kompleksler, N-terminalinde GSK3beta ve CKI tarafından fosforilasyona yol açar. Bu beta-katenin formu, SCF sınıfı E3-

ubiquitin ligaz tarafından tanınabilir ve daha sonra poli-ubiquitilasyon ve proteazom sindirimine uğrar. Ancak, Wnt ligandı iki ortak reseptörü Frizzled (Fz) ve LRP5/6 ile bağlandığında, LRP5/6'nın sitoplazmik kuyruğu fosforile olur ve Axin'i çekmek için bir Axin bağlanma bölgesi ortaya çıkar. Beta-katenin daha sonra bozulmaz ve hücre çoğalmasını ve doku genişlemesini sağlayan Wnt hedef genlerini aktive etmek için çekirdeğe girebilir. Sitozolik formdaki p120-katenin, küçük GTPaz RhoA ile doğrudan bağlanabilir ve RhoA aktivitesini inhibe edebilir. p120-katenin'in adherent junctionlarda kaderin sitoplazmik kuyruklarına bağlanması, RhoA'nın salınmasını indükler ve RhoA aktivitesinde lokalize artışlara yol açar. Ancak, Rac'ın PDGF tarafından aktive edildiği durumlarda, p190RhoGAP aktive olabilir ve adherent junctionlarda p120-katenin ile bağlanarak RhoA'nın lokalize inhibisyonuna yol açabilir. P120 ve beta-kateninlerle ilişkili bu sayısız etkileşim nedeniyle, adherent junctionlarda kateninlerin dinamik olarak toplanması ve salınmasının N-kaderin aracılı hücre sinyalleşmesinin önemli bir parçasını oluşturduğu anlaşılabılır (72).

N-kaderin-katenin kompleksinin stabilitesi, Fer ve Src gibi tirozin kinazlar ve tirozin fosfataz PTP1B tarafından düzenlenen N-kaderinin ve ilişkili kateninlerin fosforilasyonuna bağlıdır. Ek olarak, N-kaderin EC2'nin ve üçüncü hücre dışı alanın dallanmış N-glikozilasyonu, N-kaderin monomerlerinin lateral kümelenmesini kontrol ederek N-kaderin bağımlı hücre adezyonunu düzenler (18).

2.7.2 N-kaderinin neoplazideki rolü

Normal doku hücreleriyle karşılaştırıldığında kanser hücreleri, çevresel değişikliklere uyum sağlama konusunda daha yeteneklidir. N-kaderin ekspresyonunun da kanser hücresinin hayatta kalması üzerinde etkisi vardır (70). Kanserde N-kaderinin artan ekspresyonu tümör agresifliğiyle yaygın olarak ilişkilidir. Birçok çalışma epitelyal ve bazı epitelyal olmayan solid tümörlerde yükselmiş N-kaderin düzeyi ile lokalize tümör invazyonu ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik özellikler ve kötü hasta prognozu arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (18).

Hücrelerin normalde o hücre tipinde bulunmayan bir kaderin izoformunun ekspresyonunu indüklediği, epitel hücrelerinin invazyonu sırasında kaderin dinamiklerini düzenleyen bir mekanizma olan kaderin değişiminde en sık gözlenen örnek N-kaderin kazanımıdır (17). Kanser hücrelerinin invazyonu artırdığı temel

mekanizmalar, hücreler arası adezyonun çözülmesi ve EMT'nin bir parçası olarak mezenkimal fenotip edinilmesidir. Diğer hücelere ve hücre dışı matrikse bağlanan bir hücre adezyon molekülü olan P-kaderin inhibisyonu, EMT ile ilişkili N-kaderin'i upregüle eder (56).

Metastaz, mezenkimal-epitelyal tranzisyon ve metastatik organdaki hücrelerin kök hücre benzeri özellikler kazanması da dahil olmak üzere, hücresel plastisite ile mümkün olmaktadır. Organa spesifik metastaz, büyüme faktörleri, reseptörler, proteazlar, kemokinler, kaderinler ve integrinler gibi hücresel adezyon molekülleri dahil olmak üzere farklı moleküllere bağlıdır (73). Tümör hücrelerinde E-kaderinden' den N-kaderin'e geçiş, invazyonu baskılayan bir kaderinden hareketliliği ve invazyonu sağlayan bir kaderine geçiştir (68). Kaderin kompozisyonu, farklı mikro ortamlara bir yanıt olarak tümör progresyonu ve metastaz sırasında değişmektedir (73).

N-kaderin, anjiogenezde ve damar bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar. N-kaderin, endotel hücreleri ile perisitler arasındaki adeziv komplekslerde bulunur. N-kaderin işlevinin inhibisyonu, endotel hücreleri-perisit adezyon komplekslerini bozar ve kanamaya neden olur (71). Tümör büyümesi, yeterli kan akışına bağlı olduğundan anjiyogenez tümör büyümesi için temel bir rol oynar. Dolayısıyla tümör büyümesi N-kaderine bağlıdır ve N-kaderin antagonistleri tümör büyümesini etkileyebilir. Ayrıca N-kaderin antagonistleri tümör hücrelerinin apoptoza uğraması ve metastazı baskılama potansiyeline sahiptir (71).

Beta-katenin, Wnt/Beta-katenin sinyalizasyonunda anahtar bir proteindir ve EMT sürecinde önemli bir rol oynar. N-kaderin genellikle Beta-katenin ile bir kompleks oluşturarak membranda yer alır. Kompleks parçalandığında, Beta-katenin kompleksten serbest kalır ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), siklin D1 ve CD44 gibi genlerin transkripsiyonunu modüle etmek için çekirdeğe girer (70).

N-kaderinin MMP-9 ekspresyonunu artırarak tümör metastazını desteklediği düşünülmektedir. MMP-9, hücre dışı matriksi, vasküler bazal membranı ve N-kaderin-katenin komplekslerini parçalayarak tümör hücrelerinin metastazını kolaylaştırır. N-kaderinin MMP-9 ekspresyonunu up-regüle ettiği aydınlatılmış mekanizmalar, FGFR/MEK/ERK ve Wnt/Beta-katenin sinyal yolları üzerinden hareket etmektedir. N-kaderin, hücre yüzeyinde FGFR'nin stabilizasyonunu sağlayarak ERK ve

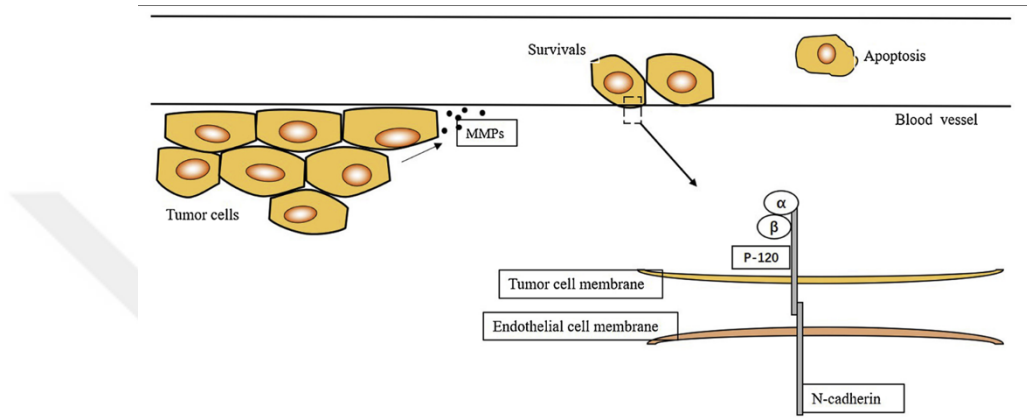
PI3K/AKT sinyal yolunu aktive eden sürekli FGF sinyaline yol açar ve sonuçta metastaza neden olur. Buna karşılık, MEK/ERK sinyalizasyonunun sürekli aktivasyonu MMP-9 salgılanmasının artmasına neden olur (70).

Hücre hareketliliği, malign tümörlerin ortak özelliklerinden biri olarak kabul edilir ve invazyon, metastaz için önemlidir (70). N-kaderinin tümör hücrelerine migrasyon kapasitesi kazandırdığı üç farklı mekanizma tanımlanmıştır: kolektif hücre göçünün kolaylaştırılması, FGFR-1 sinyalinin artırılması ve kanonik Wnt sinyalinin modülasyonu (18). N-kaderin'in FGFR aktivitesini uyararak nöral ve tümör hücre hareketliliğini desteklediği tanımlanmıştır. Bu uyarım, N-kaderin'in EC 4'ünün FGFR'deki HAV motifi ile etkileşimi ile açıklanmıştır. Bu bulgu, N-kaderin'in kanser hücresi hareketliliğini FGFR'nin downstream bir yolu aracılığıyla desteklediğini göstermektedir (70).

Bir çalışmada, N-kaderin'in Akt3 baskılanması yoluyla hücre hareketliliğini artırdığı bulunmuştur. Akt3, FGFR sinyal yolunda kritik bir faktör olan Akt izoformlarından biridir ve tümör hücrelerinin hareketliliğini düzenlemede baskılayıcıdır. Ek olarak, N-kaderin aracılı hücre-hücre adezyonunun hücre hareketliliğine bir engel olabileceğini ve Rab14 GTPaz aracılığıyla kontrol edilen N-kaderin parçalanmasının daha sonra hücre hareketliliğini indükleyeceğini göstermiştir. Rab14 GTPaz, çok sayıda farklı endositik taşıma adımını düzenleyen anahtar bir proteindir. Rab14 GTPaz aracılı endositik geri dönüşüm yolu, disintegrin ve metalloproteinaz domain 10 (ADAM10) proteazını plazma membranına taşır ve ardından N-kaderin'in parçalanmasını indükler (70).

N-kaderin aracılı heterotipik hücre adezyonu, hematogen metastazda da önemli bir rol oynar. Damar invazyonu ile, yer değiştiren tümör hücreleri, N-kaderin ve CD44 gibi adezyon molekülleri sayesinde endotel hücrelerine yapışıp ve kümelenerek anoikisten kaçınabilir. Çalışmalar N-kaderin'in melanom ve meme kanseri hücrelerinin endotel hücrelerine yapışmasını destekleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, N-kaderin'in akciğer adenokarsinomu A549 hücreleri ve insan umbilikal ven endotel hücreleri arasındaki adezyona aracılık ettiği de bulunmuştur. Bu hücrel adezyon, kanser hücrelerinin ve insan umbilikal ven endotel hücre membranlarında eksprese edilen N-kaderin moleküllerinin homotipik bağlanmasıyla modüle edilir ve yalnızca N-kaderin insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde

eksprese edildiği için gerçekleşir. N-kaderin ekspresyonu azaldıktan sonra, tümör hücreleri ve insan umbilikal ven endotel hücreleri arasındaki adezyon açıkça azalır. Bu nedenle N-kaderin, hematojen metastaz için uygun bir koşul sağlayan heterotipik adezyonu düzenleyerek kanser hücrelerini anoikisten korumada hayati bir rol oynar (70).



Şekil 4: N-kaderinin, hematojen metastaza neden olan heterojen adezyonunun şematize ifadesi. α : α -katenin, β : β -katenin, p-120: p-120-katenin (70).

Anjiyogenez, malign solid tümörlerin epitelyal bazal membranı aşarak büyümesi için gereklidir. N-kaderin, nörositlerde ve tümör hücrelerinde eksprese edilmesinin yanı sıra endotel hücrelerinde de eksprese edilir ve damarların olgunlaşmasında, stabilizasyonunda ve tümörle ilişkili anjiyogenezde önemli bir rol oynar. İn vivo olarak, gelişmekte olan fare beyninde N-kaderin yokluğu, kan damarlarına yapışan kusurlu perisitler oluşmasına neden olarak anormal anjiyogenez ve kanamaya yol açmıştır. Bir başka çalışmada ise N-kaderin ekspresyonunun küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında anjiyogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında N-kaderin ekspresyonu bulunan tümörlerde, N-kaderin ekspresyonu bulunmayan tümörlere göre hipervaskülerite daha sık olarak izlenmiştir (70).

Ayrıca N-kaderin, vasküler morfogenezin kontrolünde VE-kaderin'in upstream düzenleyicisi olarak kabul edilir. Klasik olmayan kaderin ailesinin bir üyesi olan VE-kaderin, tümörle ilişkili anjiyogenez modüle eder. N-kaderin kaybının VE-kaderin'de

belirgin bir down-regülasyona neden bulunmuştur. N-kaderin, vasküler remodeling için uygun ortam sağlayan endotelial hücre proliferasyonu ve hareketliliğinin hızlanmasında bir faktör olarak işlev görmektedir. N-kaderinin hücre dışı parçasının ERK'nin FGFR aracılı fosforilasyonunu kolaylaştırarak anjiyogenezi uyardığı bildirilmiştir. Ayrıca, N-kaderin'in prostat kanseri hücreleri ile mikrovasküler endotel hücreleri arasındaki etkileşimleri kolaylaştırdığı ve PI3K/Akt sinyal yolu üzerinden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonuna aracılık ederek mikrovasküler endotel hücreleri tarafından kapiller ağ oluşumunu desteklediği de gösterilmiştir (70).

TGF- β , Beta-katenin, Nükleer faktör κ B (NF- κ B), EGFR, galektin-3, Notch, STAT3, vb. gibi bir çok faktörün N-kaderin ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur (70).

TGF- β , EMT'nin iyi bilinen bir indükleyicisidir. TGF- β 1'in N-kaderin ekspresyonunu up-regüle ederek tümör progresyonuna katkı sağladığı bulunmuştur. Ek olarak, TGF- β 2 ve TGF- β 3 gibi diğer TGF- β izoformları da N-kaderin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. TGF- β -yanıt elementinin CDH2 promotör bölgesinde -1078 ila -891 pozisyonunda bulunduğu bildirilmiştir. TGF- β uyarısı, Smad3 ve Smad4, CDH2 promotör bölgesine alınan ve daha sonra spesifik bir Smad bağlayıcı eleman ile doğrudan etkileşime girerek N-kaderin ekspresyonunu up-regüle eden bir Smad3/4 kompleksi oluşturur. Bu nedenle, TGF- β aracılı N-kaderin ekspresyonu kanser progresyonu ile ilişkilidir (70).

Galektin-3, hücre içi, hücre dışı ve serumda bulunan tümörojenik bir glikoproteindir. Galektin-3'ün çekirdekte Beta-katenin birikimini desteklediği ve TCF/LEF'e duyarlı genlerin transkripsiyonunu aktive ederek N-kaderin ekspresyonunu doğrudan artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle galektin-3 ve Beta-katenin'in N-kaderin ekspresyonunu düzenlemek için onkoterapötik hedefler olduğunu düşünülmektedir (70).

EGFR birçok tümörde anormal şekilde eksprese edilir ve tümör progresyonu ile ilişkilidir. EGFR'nin downstream akış yolu olan fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) / protein kinaz B (PKB, Akt olarak da adlandırılır) sinyal yolu çoğu tümörde düzensizdir. EMT'nin önemli bir indükleyicisi olan PI3K/Akt sinyal yolu, metastazın

odak noktası olmuştur. EGFR/PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonu ile, tümörlerde yüksek seviyelerde N-kaderin ekspresyonu indüklenir (70).

NF- κ B, kanser gelişiminde kritik öneme sahip birçok genin ekspresyonunu düzenleyen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Birçok çalışma NF- κ B sinyalinin EMT sürecini modüle ettiğini bulmuştur. NF- κ B aktivasyonunun vimentin, N-kaderin ve E-kaderin dahil olmak üzere EMT ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırdığı, ancak bu artışın bir NF- κ B inhibitörü olan dimetil fumarat ile tersine çevrildiği bildirilmiştir (70).

Anormal N-kaderin ekspresyonu EMT'nin mezenkimal bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, yukarıda belirtilen düzenleyici faktörlere ek olarak, MAPK, STAT3, Notch, GSK3 β , FGF ve Hsp90alfa gibi sıklıkla incelenen diğer EMT ile ilişkili düzenleyicilerin de N-kaderin ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Bu EMT ile ilişkili düzenleyici mekanizmaların ötesinde, miR-145'in doğrudan 3' çevrilmemiş bölgesine bağlanarak N-kaderin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, miR-145 seviyesindeki bir azalmanın akciğer adenokarsinomunda N-kaderin mRNA seviyesini artırdığı ve lenf nodu metastazıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (70).

Endositoz, kaderinlerin geri dönüşümü için önemli bir mekanizmadır ve kaderin kompleksinin parçalanması bu süreci kolaylaştırabilir. Kaderinlerin endositozu için aktif aktin yeniden düzenlenmesinin de gerekli olduğu bildirilmiştir. Adherent junctionların parçalanmasını düzenlemede rol oynadığı düşünülen bir başka mekanizma, kaderinin proteazla parçalanmasıdır. MMP'ler, kalpain ve presenilin/gama sekretaz gibi bir dizi proteazın, N-kaderinleri ektodomain veya junkstamembran domaininde parçalayabildiği gösterilmiştir. Kesik kaderinler genellikle p120 ve betakateninlerin salınmasına yol açar ve hücre dışı fragmanlar daha sonra parçalanır (72). Tümör hücrelerinde N-kaderin-Beta-katenin kompleksinin bozulmasıyla, ayrılmış Beta-katenin kanser hücrelerinin çekirdeğine gider ve CD44 ve MMP'ler gibi metastazı destekleyen molekülleri kodlayan genlerin TCF/LEF aracılı transkripsiyonunu aktive eder. N-kaderin'in sitoplazmik alanının MMP-9 ekspresyonunu düzenlemek için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, N-kaderin tarafından indüklenen MMP-9 ekspresyonunun artması, tümör invazyonu ve metastazında önemli bir basamak olabilir (70).

N-kaderin, EGFR-1 ve FGF reseptör ailesinin üyeleri ile etkileşime girerek hücre hareketliliğini ve göçünü uyarır. N-kaderin ayrıca tümörögenizde rol oynayan MAPK / ERK sinyal yolağı ile de ilişkilidir. N-kaderin'in up-regülasyonu tümör hücrelerinin göç ve invazyon kapasitesini artırır (53).

2.7.3 Çözünür N-kaderin

Tümör hücrelerindeki N-kaderin'e ek olarak, kanser hastalarının serumunda çözünür N-kaderin gözlenmiştir. Araştırmalara göre, çözünür N-kaderin esas olarak N-kaderinin ektodomain bölgesinin dökülmesinden gelir. En çok çalışılan düzenleyici, plazma membranındaki N-kaderinin ekstraselüler alanını doğrudan kesebilen bir disintegrin ve ADAM10'dur. Ayrıca, birçok matriks metalloproteinazın, çoğu kanser hücresinde up-regüle olan MMP-7, MMP-9 ve MMP-12 dahil olmak üzere N-kaderinin proteolizinde de yer aldığı gösterilmiştir. Bu bulgular kanser hastalarında çözünür N-kaderin ekspresyonunun mekanizmasına ilişkin olası bir açıklama sunmaktadır (70). Hastalardaki tümör hacmi ve histolojik derece de çözünür N-kaderin seviyesi ile pozitif ilişkilidir. Bu nedenle, N-kaderin'in sadece tümör hücrelerindeki ekspresyonu değil serumdaki varlığı da malign progresyon ile yakından ilişkili ve kötü prognoz göstergesidir (70).

2.7.4 N-kaderin immünohistokimyasal ekspresyonu

N-kaderin'in yüksek ekspresyonunun tümör agresifliği ile ilişkili olduğu ve akciğer, meme, prostat, pankreas kanseri, melanom, multipl miyelom ve OSHK gibi birçok neoplazide pozitif eksprese edildiği gösterilmiştir. Tümörlerdeki anormal N-kaderin ekspresyonunun tümör klinik evresi, diferansiasyonu, invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (70). Artmış N-kaderin ekspresyonunun prostat, akciğer ve mesane kanseri gibi çeşitli epitelyal malignitelerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (18).

Çalışmalar, N-kaderin'in melanom ve prostat kanserinde PKB2'yi aktive ederek kanser hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediğini göstermiştir. Aktive olan PKB, apoptotik protein Bad'ı fosforile ederek veya inaktive ederek prostat kanseri hücrelerinde anti-apoptotik protein Bcl-2'nin; melanom hücrelerinde Beta-katenin'in up-regülasyonuna neden olur (70).

N-kaderin'in down-regülasyonu, özofagus skuamöz hücreli karsinomunda hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurabilir ve apoptoza yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, N-kaderin'in aşırı ekspresyonunun, dekoy reseptör-2 (DcR-2) ekspresyonunu artırarak baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarında apoptozu azalttığı gösterilmiştir. DcR-2 kanser hücrelerinin hayatta kalmasını MAPK/ERK yolunu aktive ederek, tümör apoptozu ve kemoterapötik dirençte hayati bir rol oynayan NF-kB/p65 fosforilasyonunu baskılayarak, kaspazların ve PARP'ın bölünmesi yoluyla destekler. Bu nedenle, N-kaderin tümör sağkalımında hayati bir rol oynar (70).

Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında N-kaderin ekspresyonu değerlendirilmiş ve tümör hücrelerindeki sitoplazmik N-kaderin'in tümör T evresi ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (53).

OSHK üzerinde yapılan N-kaderin çalışmaları çok sınırlı olmakla birlikte, çalışmalarda süperfisyal iyi diferansiye kanserlerde N-kaderin boyanmasının olmadığını ve derin infiltrasyon gösteren kanserlerde güçlü boyanma olduğunu göstermiştir. N-kaderin ekspresyonuyla derece ve evre ile ilişkili histopatolojik parametreler arasında korelasyon bulunmuştur (69).

Küçük bir dizi makaleye göre, N-kaderin gliomda diğer kanserlerden farklı performans göstermiş ve N-kaderin ekspresyonunun artması invaziv davranışı baskılamıştır. N-kaderin gliomlarda ve diğer tümörlerden farklı etkiler gösterse de, gliomlu hastalar için de prognostik bir göstergedir (70).

N-kaderin üzerine yapılmış olan çeşitli çalışmalarda OSHK'de boyanma yoğunluğu ve yüzdesi çarpımı ile elde edilmiş skor değerlendirmesi; membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma yoğunluklarının değerlendirilmesi; boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi 0: % <1/ 1: %2-40/ 2: %40-80/ 3: %>80 olacak şekilde cut-off belirlenerek elde edilen skorların çarpımı ile ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi; boyanma yüzdesi 1: %0-20/ 2: %21-40/ 3: >%40 olacak şekilde cut-off belirlenerek skor verilmesi gibi çeşitli değerlendirme parametreleri kullanılmıştır (11, 69, 74–76).

Ayrıca larinks SHK'de 1: 0%–20%: 2: 21%–40%, 3: >40% cut-off değerleri ile yüzde ile skor verilmesi, papiller tiroid karsinomunda yüzde ve boyanma yoğunluğunun çarpılması ile skor elde edilmesi, kolorektal karsinomlarda boyanma

yoğunluğu ve 0:%0,1: ≤%10, 2:%11-50, 3:%51-80, 4:>%80 olacak şekilde cut-off belirlenerek elde edilen skorların çarpımı ile ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi, özefagus SHK'de boyanma yoğunluğu ve boyanma saptanan hücrelerde 1: <%30, 2:%30-60, 3:>%60 olacak şekilde cut-off belirlenerek elde edilen skorların çarpımı ile ulaşılan sonuçların değerlendirilmesi, meme karsinomlarında boyanma yoğunluğu ve yüzdesi ile skor verilmesi ya da %20, %20-50, %80 cut-off değerleri verilerek skortlama yapılması, germ hücreli tümörlerde boyanma yoğunluğu 0:%0,1: <%25, 2:%26-50, 3:%51-75, 4:>%76-100 olacak şekilde cut-off belirlenerek skor verilmesi ve safra kesesi karsinomlarında %25, hepatosellüler karsinomlarda %20, servikal SHK'de %5 cut-off noktaları belirlenerek altı ve üstü olarak ayırım yapılması gibi değerlendirme parametreleri kullanılan çalışmalar da mevcuttur (14, 14, 53, 55, 59, 77–81).

Daha önce de bahsedilen bir çalışmada SHK'den türetilmiş bir hücre hattının (UM-SCC-11B) N-kaderin eksprese ettiğini ve P-kaderin ekspresyonunda azalma ile birlikte dağınık fibroblastik fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (65)

Bir çalışmada normal epitelyal hücrelerde N-kaderin ekspresyonu izlenmediği ancak az diferansiye karsinom hücrelerinde E-kaderin ekspresyonu yerine N-kaderin ekspresyonu gösterdiğinden bahsedilmiştir (71)

Yakın zamanda yapılan ve SHK'de N-kaderinin ekspresyonunu analiz eden bir çalışmada, bu adezyon molekülünün yüksek ekspresyonu gözlemlenmiştir. SHK vakalarının %14'ünde hücrelerin %50'sinden fazlasında, %10'unda %26-50 arasında ve %8'inde %25'ten az N-kaderin ekspresyonu olduğu tespit edilmiştir (82).

2.7.5 N-kaderin hedefli tedavi ajanları

N-kaderin'in kanser hücrelerindeki ekspresyonun tümörögenез ve metastaz ile yakından ilişkili olması nedeniyle, N-kaderin tümör invazyonu ve metastaz tedavisi için terapötik bir hedef olarak kabul edilmiştir (70). N-kaderin hedefli ajanların hücre adezyonunu engellediği ve hücre sinyallerini düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca N-kaderin hedefli ajanların hem tümör hücrelerini hem de tümörle ilişkili damarları etkilediğini gösterilmiştir (18).

N-kaderin ile ilişkili kanser progresyonunu engellemek amacıyla, sentetik lineer peptitler, sentetik siklik peptitler, non-peptidil peptidomimetikler ve

monoklonal antikorlar gibi N-kaderine karşı antagonistler keşfedilmiştir. Bu antagonistler arasında, sentetik bir siklik peptit (N-AcCHAVC-NH₂) olan ADH-1, anjiyogenezi inhibe etmek ve tümör hücresi apoptozunu indüklemek için en çok çalışılan N-kaderin antagonistidir. ADH-1 klinik çalışmalarda test edilmiş ve umut vadeden bir kanser ilacı olduğu kanıtlanmıştır. Kanser hücrelerinde ve kanser hastalarının serumunda bulunan N-kaderin, yalnızca tümörlerin ve klinik bulguların tanısında yararlı bir parametre olmakla kalmayıp aynı zamanda yeni onkoterapötik ajanların geliştirilmesinde de yararlı bir hedef olabilir (70).

ADH-1'in anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, çalışmalar ADH-1'in multipl miyelom, nöroblastom ve pankreas kanser hücrelerinde apoptoza neden olabileceğini göstermiştir. N-kaderin eksprese eden tüm tümör hücreleri ADH-1'e maruz kaldıklarında apoptoza uğramazlar. Örneğin, bu siklik peptid, N-kaderin eksprese eden çeşitli melanom hücrelerinde apoptoza neden olmaz. Bunun yerine, ADH-1 bu hücreleri sitotoksik ajan melphalan'a duyarlı hale getirir. ADH-1'in, tek başına veya sitotoksik ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında hayvan modellerinde pankreas ve melanom tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (71).

ADH-1'in bir onkolojik ajan olarak etkinliği, pankreas, meme, kolon, over ve akciğer kanseri dahil olmak üzere bir dizi prelinik fare deneyinde gösterilmiştir. Prelinik çalışmalar, ADH-1'in primer tümör büyümesini inhibe etmenin yanı sıra, lokalize tümör invazyonunu ve dolaşım yoluyla yayılmayı da inhibe edebileceğini göstermektedir. Özellikle, ADH-1'in vasküler yapıyı bozan bir ajan olduğu da tespit edilmiştir, bu da bileşiğin hem tümör hücreleri hem de tümörle ilişkili damar yapısı üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir. ADH-1 tedavisi, tümör N-kaderin ekspresyon durumundan bağımsız olarak, ileri kemoterapiye dirençli solid tümörlü hastaların yaklaşık %25'inde hastalık kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (18).

ADH-1'in kanser ajanı olarak terapötik etkinliği en kapsamlı şekilde melanomda değerlendirilmiştir. Prelinik çalışmalar, ADH-1'in melphalan'a karşı melanom yanıtını sinerjik olarak artırdığını göstermektedir. Bu veri, ADH-1'in belirli tümör bağlamlarında N-kaderin agonisti olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Ancak, bugüne kadar, ADH-1 aracılı tümör hücresi proliferasyonu ve sinyalleşmesinin aktivasyonu klinik bağlamda bildirilmemiştir (18).

Farklı bir tür N-kaderin antagonisti keşfedilmiştir. Bu antagonist, N-terminalinden ikinci pozisyonda bir Trp kalıntısı bulunan N-kaderine benzer sentetik bir lineer peptiddir. H-SWTLYTPSGQSK-NH₂ peptidi, anti-anjiyojenik özelliklere sahiptir. Geliştirilen son N-kaderin antagonisti türü monoklonal antikorlardır. Sonuç olarak N-kaderin antagonistleri tümör büyümesi ve metastaz inhibitörleri olarak kullanılma potansiyeli göstermektedir (71).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Mevcut çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 02.09.2022 tarihli 270 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2 OLGULARIN SEÇİMİ

2013-2024 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Patoloji bölümünde incelenen invaziv SHK tanısı almış olgular elektronik hasta bilgi yönetim sisteminde geriye dönük (retrospektif) olarak tarandı. Çalışmaya alınacak SHK olguları, OSHK dışlanarak dudak yerleşimli lezyonlar kapsam dışı bırakıldı. En kötü invazyon paterni değerlendirmesi yapılacağı için, deri punch biyopsileri kapsam dışı bırakılarak eksizyon materyalleri seçildi. Bu kriterler göz önünde bulundurularak tespit edilen verrüköz, foliküler, akantolitik, berrak hücreli, işçi hücreli, keratoakantom benzeri SHK'ler ile konvansiyonel SHK'lerin tamamı çalışmaya alındı. Arşivde parafin bloklarına ulaşamayan veya immünohistokimyasal çalışma için yeterli lezyon içermeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olgulara ait H&E boyalı lamalar arşivden çıkarıldı. Preparatların tamamı iki patolog (EMY ve CL) tarafından yeniden değerlendirildi ve skuamöz hücreli karsinom tanıları verifiye edildi. Skuamöz hücreli karsinom olgularının histolojik alt tipleri, üçlü sislemle histolojik gradeleri, anatomik invazyon düzeyleri, tümör kalınlığı, tümör çapı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı incelenerek not edildi.

Literatür bilgilerini örnek alarak ve modifiye ederek oluşturduğumuz invazyon paternleri (tartışma bölümüne bakınız), verrüköz karsinomlar grup 1, tümörün en invaziv alanında; 15 hücre ve üzeri hücreden oluşan büyük tümör adalarından oluşan invazyon bulunan olgular grup 2, 5-15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizilerinden oluşan invazyon bulunan olgular grup 3, 4 ve 4 hücreden daha az hücreden oluşan tümör adaları veya dizilerinden oluşan invazyon bulunan olgular grup 4, ana tümör kitlesinden veya en yakın satellit tümör nodülünden 1 mm uzakta(x20) invaziv satellit

tümör nodülü bulunan veya perinöral ve/veya lenfovasküler invazyonu bulunan olgular grup 5 olarak belirlendi (4, 5). WPOI 1 paternine sahip verrüköz SHK olguları grup 1, 15 hücre ve üzeri hücreden oluşan, WPOI 2 ve 3 invazyon paternine sahip olan olgular grup 2 olarak değerlendirildi. Grup 3 ve 4 ayrımı yapılırken literatürde bulunan çalışmalar örnek alınarak 15 hücreden az hücreden oluşan invazyon paternine sahip olgular için 5 hücre cut-off noktası belirlendi (47, 83, 84). Olgular bu sınıflamaya göre değerlendirilerek not edildi.

Tablo 1: Çalışmada belirlenen histomorfolojik grupların tanımlanması ve literatürde oral SHK’da belirtilen WPOI gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızdaki gruplar	Oral SHK’daki WPOI karşılıkları	Tanımlama
Grup 1	WPOI 1	Kutanöz verrüköz SHK olguları
Grup 2	WPOI 2 WPOI 3	15 hücre ve üzeri hücreden oluşan büyük tümör adaları
Grup 3	WPOI 4	5-15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri
Grup 4	WPOI 4	4 ve 4 hücreden daha az hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri
Grup 5	WPOI 5	Ana tümör kitlesinden veya en yakın satellit tümör nodülünden 1 mm uzakta(x20) invaziv satellit tümör nodülü veya perinöral ve/veya lenfovasküler invazyon

3.4 KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Hastalara ait demografik veriler (yaş ve cinsiyet) ile tümör lokalizasyonu, tümör çapı, nüks varlığı, metastaz, takip ve vefat durumu gibi klinikopatolojik özellikler patoloji raporlarının, elektronik hasta bilgi yönetim sisteminin ve e-nabız bilgilerinin yeniden incelenmesi sonucu elde edildi.

Hastalar takiplerinde rezidü veya nüks olmaması, nüks veya metastaz olması ve takipli olmamaları durumlarına göre üç sınıfa ayrıldı. Hastalar ex olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı, daha sonra ex olan hastalar ex olma sürelerine göre ≤ 12 ay, 13-24 ay, 25-36 ay, 37-48 ay, ≥ 60 ay olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

3.5 İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

Her olguya ait bütün H&E kesitlerin incelenmesiyle immünhistokimyasal çalışma için yeterli miktarda doku içeren, lezyonu en iyi yansıtan, nekroz ve hemorajinin en az olduğu, %10'luk tamponlu formalin ile fikse, parafine gömülü, bir adet blok seçildi. Pozitif yüklü lamlara her bloktan 2'şer adet 2 μ m kalınlığında kesitler alındı. Doku kesitinin bulunduğu lamlar, cihaza yerleştirilmeden önce kesitlerin altındaki fazla suyu kurutmak için oda sıcaklığında en az 15 dakika boyunca dikey konumda bekletildi. Lamlar 65 ± 5 °C sıcaklığındaki etüvde 1 saat boyunca bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden alınan kesitler oda sıcaklığında 10 dakika bekledikten sonra P-kaderin (Mouse Monoclonal Antibody, 12H6, İnvitrogen) ve N-kaderin (Rabbit monoclonal antibody, SY02-46, HUABIO) primer antikörleri kullanılarak Ventana Biotinsiz İndirek Yöntem ile immünhistokimyasal boyama otomatik olarak gerçekleştirildi. P-kaderin antikoru 1:50, N-kaderin antikoru 1:200 dilüsyon oranında inkübe edildi. Antikörün doğru uygulandığını ve cihazın uygun şekilde çalıştığını teyit etmek için normal böbrek korteks dokusu eksternal pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Tablo 2: Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal markerlar

<i>Antikor</i>	<i>Dilüsyon oranı</i>	<i>Klon</i>	<i>Marka</i>
P-kaderin	1:50	12H6	İnvitrogen
N-kaderin	1:200	SY02-46	HUABIO

3.6 İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlanan immünhistokimya preparatları ışık mikroskopunda iki patolog (EMY ve CL) tarafından değerlendirildi.

3.6.1 P-kaderin değerdendirilmesi

P-kaderin immünhistokimyal boyasının deri eksizyon materyallerinin lezyonsuz epidermis bazal tabaka hücrelerinde membranöz boyanma pozitif kontrol olarak değerdendirildi (54). Literatür bilgileri ışığında invaziv alanının tamamında tümör hücrelerindeki P-kaderin ile membranöz immünreaktivite kaybı yüzde olarak not edildi(58). P-kaderin ile immünreaktivite kaybı $\leq\%5$ olan vakalar: kayıp yok (negatif); $>\%5$ olan vakalar: kayıp mevcut (pozitif) olarak gruplandı.

3.6.2 N-kaderin değerdendirilmesi

N-kaderin immünhistokimyal boyasının normal böbrek dokusundaki proksimal tubul epitelinde membranöz boyanma pozitif kontrol olarak değerdendirildi (85). Literatür bilgileri göz önünde bulundurularak invaziv tümör alanının tamamı değerdendirildi ve invaziv tümör hücrelerindeki N-kaderin ile membranöz immünreaktivite gösteren hücreler yüzde olarak not edildi (69, 70). Daha sonra N-kaderin ile immün reaktive göstermeyen vakalar: skor 0, %1-10 hücrede immünreaktive gösteren vakalar: skor 1; %11-80 hücrede immünreaktive gösteren vakalar: skor 2; %81-100 hücrede immünreaktive gösteren vakalar: skor 3 olacak şekilde sınıflandı.

3.7 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerdeleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. 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. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

Olgular 5 grup olarak ayrıldığında istatistiksel olarak değerdendirilirken her grupta bulunan olgu sayısının azlığı istatistiksel gücü olumsuz etkileyeceği için grup 1-2 bir grup, grup 3-4-5 ikinci grup olarak kabul edilip analiz değerdendirildi. Tümör çapı ve

grade'i, hastaların takip durumu ve sağ kalım süreleri değişkenleri için benzer grup ayrımı grup 1-2-3-4 ve grup 5 şeklinde yapıldı.



4. BULGULAR

4.1 OLGU DAĞILIMI

Çalışmamızda 77 adet NOS SHK, 11 adet foliküler SHK, 8 adet akantolitik SHK, 8 adet verrüköz SHK, 6 adet keratoakantom benzeri SHK, 5 adet berrak hücreli SHK, 4 adet işsi hücreli SHK olgusu değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen SHK olgularının tiplerine göre dağılımı

NOS	77	64.7%
Foliküler	11	9.2%
Akantolitik	8	6.7%
Verrüköz	8	6.7%
Keratoakantom Benzeri	6	5.0%
Berrak Hücreli	5	4.2%
İşsi Hücreli	4	3.4%

Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **NOS, işsi hücreli SHK oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup 3-4-5'te **akantolitik SHK oranı** grup 1-2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak **daha yüksekti** (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara göre SHK tipi dağılımı

	Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
	n	%	n	%	
SHK Tipi					
NOS	21	53.8%	56	70.0%	0.083 ^{X²}
İşsi Hücreli	1	2.6%	3	3.8%	1.000 ^{X²}
Akantolitik	0	0.0%	8	10.0%	0.041 ^{X²}
Berrak Hücreli	2	5.1%	3	3.8%	0.662 ^{X²}
Keratoakantom Benzeri	3	7.7%	3	3.8%	0.392 ^{X²}
Foliküler	4	10.3%	7	8.8%	0.790 ^{X²}
Verrüköz	8	20.5%	0	0.0%	0.000 ^{X²}

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

4.2 OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen olguların %73,9'u (n=88) erkek, %26,1'i (n=31) kadındır.

Grup 1-2'de 11 (%28) adet, grup 3-4-5'te 20 (%25,0) adet kadın, Grup 1-2'de 28 (%71,8) adet, grup 3-4-5'te 60 (%75,0) adet erkek mevcuttur. Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **cinsiyet dağılımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kadın	11	28.2%	20	25.0%	0.708 ^{X²}
	Erkek	28	71.8%	60	75.0%	

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

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş aralığı 24-93 yıl olup yaş ortalaması 73,7±13,5'tir, medyan değer ise 77'dir.

Grup 1-2'de bulunan hastaların yaş ortalaması 70,6±14,6, medyan değeri 70'tir. Grup 3-4-5'te bulunan hastaların yaş ortalaması 75,2±12,7, medyan değeri 78'tir. Grup 3-4-5'te **hastaların yaşı** grup 1-2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak **daha yüksekti** (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların yaş dağılımı

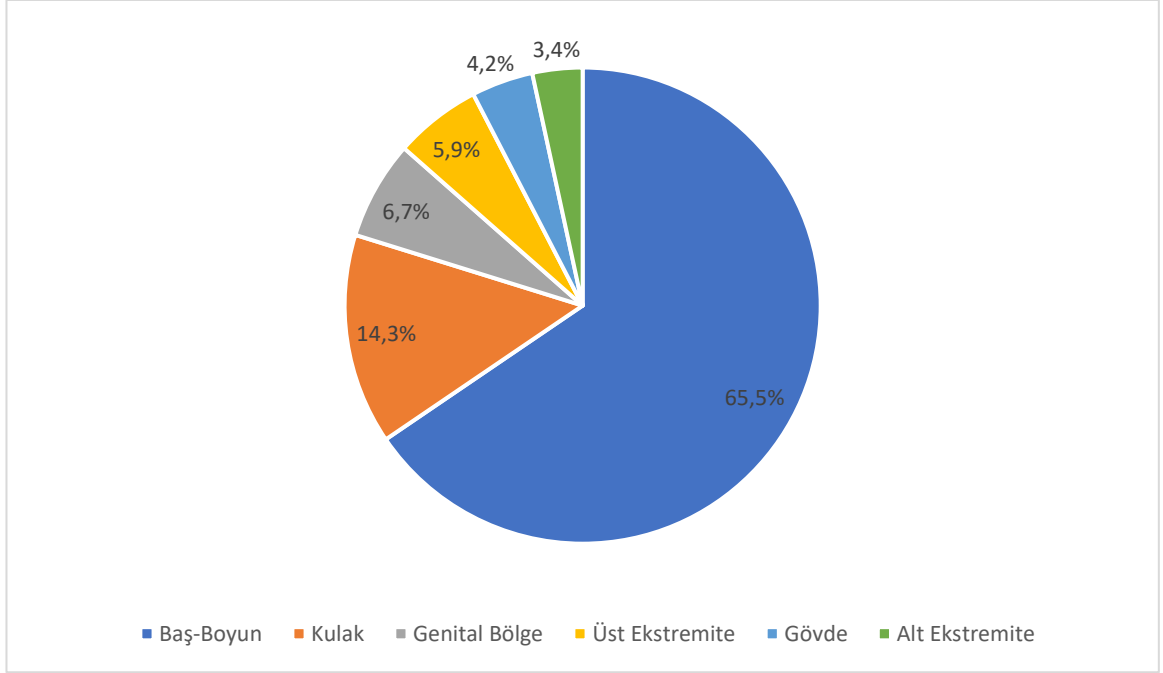
		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		70.6 ± 14.6	70.0	75.2 ± 12.7	78.0	0.047 ^m

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

4.3 OLGULARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Olguların 78'i (%65,5) baş-boyun, 17'si (%14,3) kulak, 8'i (%6,7) genital bölge, 7'si (%5,9) üst ekstremité, 5'i (%4,2) gövde, 4'ü (%3,4) alt ekstremité yerleşimlidir (Şekil 5).

Şekil 5: Olguların yerleşim yeri dağılımı



Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında *kulak, baş-boyun, genital bölge, üst ekstremité, gövdede tümör yerleşim oranı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup 3-4-5'te *alt ekstremitéde tümör yerleşim oranı* grup 1-2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **düşüktür** (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplara göre tümör yerleşim yeri dağılımı sayısal verileri

	Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
	n	%	n	%	
<i>Tümör Yerleşim Yeri</i>					
Kulak	5	12.8%	12	15.0%	0.750 ^{X²}
Baş-Boyun	21	53.8%	57	71.3%	0.061 ^{X²}
Genital Bölge	3	7.7%	5	6.3%	0.768 ^{X²}
Üst Ekstremité	4	10.3%	3	3.8%	0.157 ^{X²}
Alt Ekstremité	4	10.3%	0	0.0%	0.010 ^{X²}
Gövde	2	5.1%	3	3.8%	0.662 ^{X²}
^{X²} Ki-kare test (Fischer test)					

Lezyonların boyutu, lezyonun üç boyuttaki en büyük çapı üzerinden değerlendirilmiştir. En küçük lezyon 0,1 cm, en büyük lezyon 10 cm, ortalama $2 \pm 1,6$ cm ve medyan değer 1,5 cm'dir.

Ortalama tümör çapı grup 1-2'de 2 ± 2 cm, grup 3-4-5'te $2 \pm 1,4$ cm'dir. Medyan değer her iki grupta da 1,5'tir. Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **tümör çapı** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplara göre tümör çapı dağılımı

	Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Çapı(cm)	2.0 ± 2.0	1.5	2.0 ± 1.4	1.5	0.261 ^m

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

Ortalama tümör çapı grup 1-2-3-4'te $1,9 \pm 1,6$ cm, grup 5'te $3,4 \pm 1,8$ cmdir. Grup 5'te **tümör çapı** grup 1-2-3-4'ten anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha **yüksekti** (Tablo 9).

Tablo 9: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında tümör çapı karşılaştırılması

	Grup 1-2-3-4 (n:111)		Grup 5(n:8)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Çapı(cm)	1.9 ± 1.6	1.5	3.4 ± 1.8	3.3	0.010 ^m

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

Olgular takip durumlarına göre değerlendirildiklerinde %73,9'unda (n=88) rezidü veya nüks saptanmadı, %5,9'unda (n=7) nüks veya metastaz mevcut idi, %20,2'si (n=24) ise takipsizdi (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların takip durumlarına göre dağılımı

Takip	Rezidü veya Nüks Yok	88	73.9%
	Nüks Mevcut ve Metastatik	7	5.9%
	Takipsiz	24	20.2%

Grup 1-2’de bulunan hastaların %90,3’ünde (n=28), grup 3-4-5’te bulunan hastaların %92,3’ünde (n=60) rezidü veya nüks saptanmadı. Grup 1-2’de bulunan hastaların %9,7’sinde (n=3), grup 3-4-5’te bulunan hastaların %6,2’sinde (n=4) nüks veya metastaz mevcut idi. Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **takipte nüks/metastaz oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 11).

Tablo 11: Gruplara göre takip durumu dağılımı

	Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
	n	%	n	%	
<i>Takip</i>					
Rezidü veya Nüks Yok	28	90.3%	60	92.3%	0.742
Nüks veya Metastaz mevcut	3	9.7%	4	6.2%	
^{X²} Ki-kare test (Fischer test)					

Grup 1-2-3-4 ve grup 5 arasında **takipte nüks oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 12).

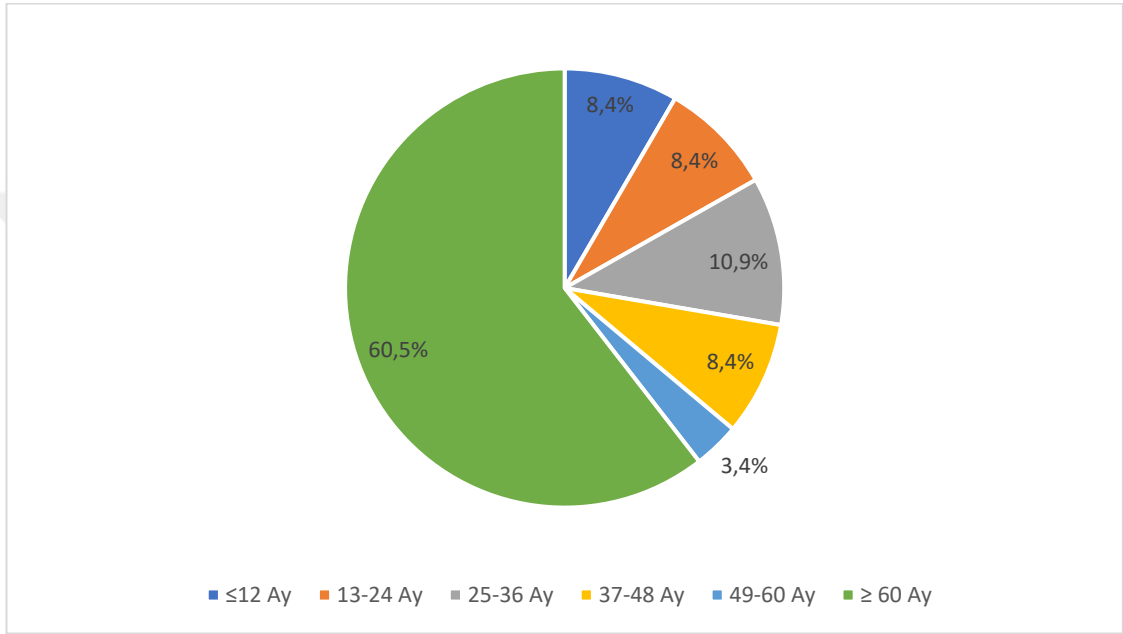
Tablo 12: Gruplara göre takip durumu dağılımı

	Grup 1-2-3-4 (n:111)		Grup 5 (n:8)		p
	n	%	n	%	
Takip					
Rezidü veya Nüks Yok	82	93.2%	6	85.7%	0.425 ^{X²}
Nüks Mevcut ve Metastatik	6	6.8%	1	14.3%	
^{X²} Ki-kare test (Fischer test)					

Olguların %55,5’i (n=66) ex olmuştu, %44,5’i (n=53) ise hayattaydı. Olgular gruplara göre ex durumları açısından değerlendirildiğinde grup 1-2’de bulunan hastaların %74,4’ü (n=29), grup 3-4-5’te bulunan hastaların ise %46,3’ü (n=37) ex olmuştu. Grup 3-4-5 olan grupta **ex oranı** grup 1-2 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **düşüktü** .

Ex olan olgular ex olma sürelerine göre sınıflandıklarında olguların %8,4'ü (n=10) ≤12 ay, %8,4'ü (n=10) 13-24 ay, %10,9'u (n=13) 25-36 ay, %8,4'ü (n=10) 37-48 ay, %60,5'i (n=72) ≥ 60 ayda ex olmuştu (Şekil 6).

Şekil 6: Ex olan olguların ex olma sürelerine göre dağılımı



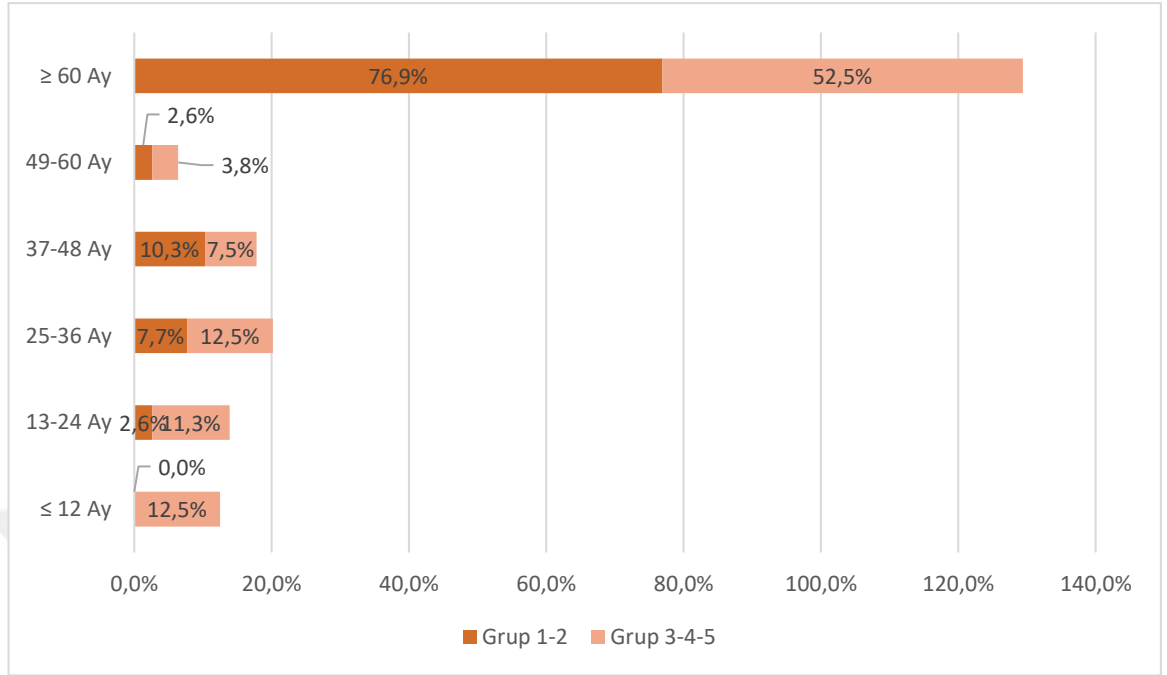
Grup 3-4-5'te **ex süresi** grup 1-2'den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha **düşüktü** (Tablo 13, Şekil 7)

Tablo 13: Gruplara göre ex olma sürelerinin sayısal dağılımı

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		n	%	n	%	
Ex Süresi	≤ 12 Ay	0	0.0%	10	12.5%	0.003 ^{X²}
	13-24 Ay	1	2.6%	9	11.3%	
	25-36 Ay	3	7.7%	10	12.5%	
	37-48 Ay	4	10.3%	6	7.5%	
	49-60 Ay	1	2.6%	3	3.8%	
	≥ 60 Ay	30	76.9%	42	52.5%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Şekil 7: Gruplara göre ex olma sürelerinin dağılımı



Grup 1-2 olan (50,2 ay) ile grup 3-4-5 (55,2 ay) arasında ve grup 1-2-3-4 (53,3 ay) ile grup 5 (48,0 ay) öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.4 OLGULARIN HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tümör kalınlığı değerlendirilen bütün olgular ele alındığında tümör kalınlığı en az 0,7 mm, en çok 35 mm olup ortalama $5 \pm 4,7$ mm ve medyan değer 4 mm'dir. Tümör kalınlığı ≤ 2 mm olan 24 (%20,2) > 2 mm olan 95 (%79,8) adet vaka mevcuttur.

Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **tümör kalınlığı** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Gruplara göre tümör kalınlığı dağılımları

	Grup 1-2(n:39)		Grup 3-4-5(n:80)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Kalınlığı (mm)	4.7 ± 3.4	4.0	5.1 ± 5.3	4.0	0.738 ^m
Tümör Kalınlığı ≤ 2 mm	8	20.5%	16	20.0%	0.948 ^{x²}
Tümör Kalınlığı > 2 mm	31	79.5%	64	80.0%	

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

Olgular anatomik düzeyine (Clark level) göre sınıflandırıldığında, level II 2 (%1,7) adet, level III 2 (%1,7), level IV 65(%54,6), level V 50(%42) adet olgu bulunmaktaydı.

Grup 3-4-5'te **anatomik düzey** grup 1-2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksekti** (Tablo 15).

Tablo 15: Gruplara göre anatomik düzey dağılımı

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		n	%	n	%	
Anatomik Düzey	II	1	2.6%	1	1.3%	0.001 χ^2
	III	1	2.6%	1	1.3%	
	IV	29	74.4%	36	45.0%	
	V	8	20.5%	42	52.5%	

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

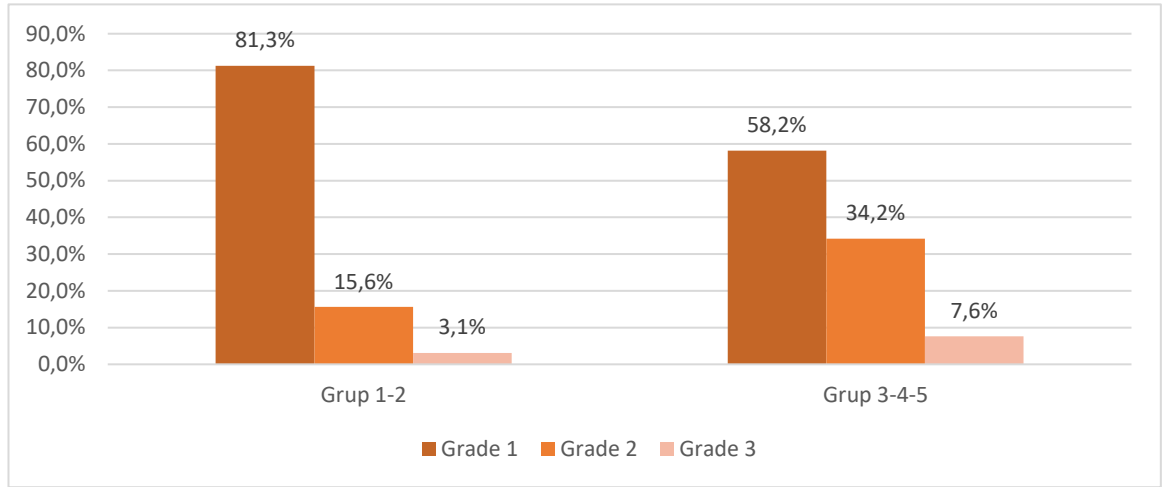
Olgular diferansiyasyon dereceleri açısından sınıflandırıldığında olgulardan 72'si (%60,5) grade 1/iyi diferansiye, 32'si (%26,9) grade 2/orta derecede diferansiye, 7'si (%5,9) grade 3/az diferansiyedir. 8 (%6,7) adet olgu ise verrüköz SHK olduğu için gradelenmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların diferansiyasyon derecelerine göre dağılımı

Grade	I	72	60.5%
	II	32	26.9%
	III	7	5.9%
	Bilgi Yok	8	6.7%

Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **grade** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Şekil 8).

Şekil 8: Gruplara göre grade dağılımı



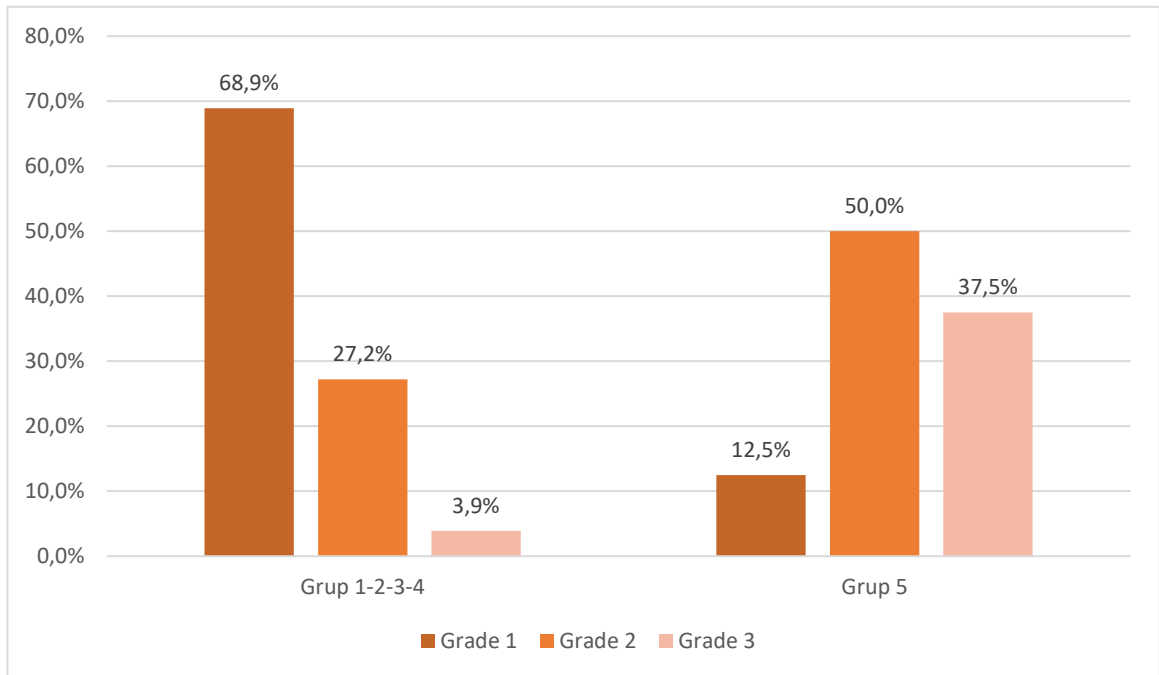
Grup 5'te **grade** grup 1-2-3-4'ten anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha **yüksekti** (Tablo 17, Şekil 9).

Tablo 17: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında grade karşılaştırılması

		Grup 1-2-3-4 (n:111)		Grup 5 (n:8)		p
		n	%	n	%	
Grade	I	71	68.9%	1	12.5%	0.001 ^{X²}
	II	28	27.2%	4	50.0%	
	III	4	3.9%	3	37.5%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Şekil 9: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasında grade karşılaştırılması



Olguların %3,4'ünde (n=4) LVİ, %4,2'sinde (n=5) PNİ saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Olguların PNİ ve LVİ durumlarına göre dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
PNİ	(-)			114 95.8%
	(+)			5 4.2%
LVİ	(-)			115 96.6%
	(+)			4 3.4%

Grup 3-4-5'te PNİ oranı %6,3 (n=5), LVİ oranı %5'ti (n=4), grup 1-2'te ise PNİ ve LVİ saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Gruplara göre PNİ ve LVİ dağılımı

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		n	%	n	%	
PNİ	(-)	39	100.0%	75	93.8%	0.171
	(+)	0	0.0%	5	6.3%	
LVİ	(-)	39	100.0%	76	95.0%	0.302
	(+)	0	0.0%	4	5.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Grup 5'te PNİ ve LVİ oranı Grup 1-2-3-4'e göre anlamlı olarak (p<0.05) daha yüksekti (Tablo 20).

Tablo 20: Grup 5 ve grup 1-2-3-4 arasındaki PNİ ve LVİ oranlarının karşılaştırması

		Grup 1-2-3-4 (n:111)		Grup 5 (n:8)		p
		n	%	n	%	
PNİ	(-)	110	99.1%	4	50.0%	0.000 ^{X²}
	(+)	1	0.9%	4	50.0%	
LVİ	(-)	111	100%	4	50.0%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	4	50.0%	

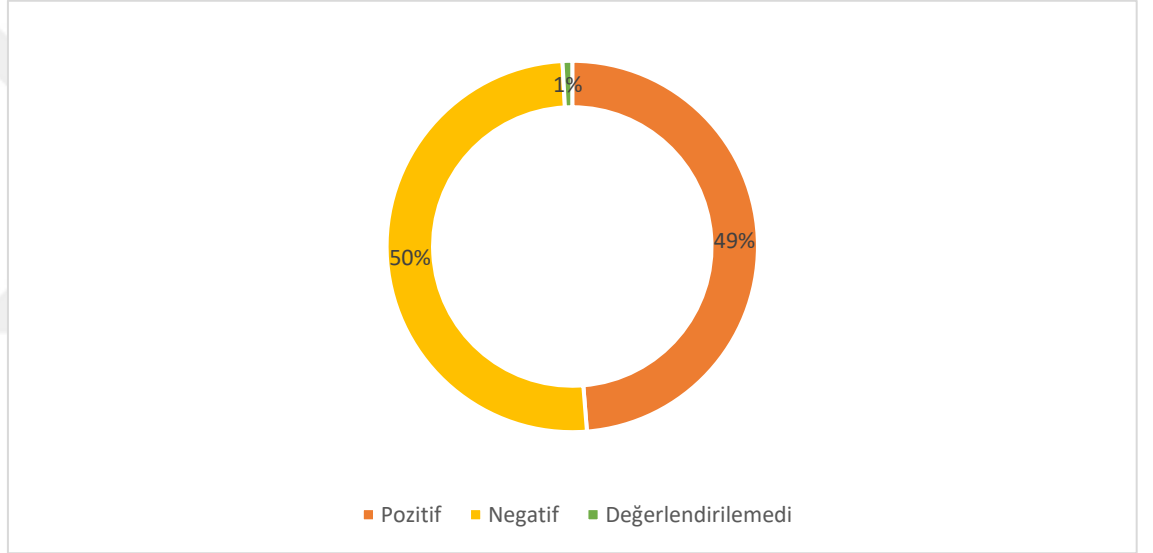
^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

4.5 OLGULARIN İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

4.5.1 P-kaderin ekspresyonu

Çalışmaya dahil edilen olguların P-kaderin ekspresyonu %48,7'i (n=58) ile negatif, %50,4'ü (n=60) pozitif olarak izlenmiştir. Olgulardan %0,8'indeki (n=1) P-kaderin ekspresyonu teknik nedenlerle değerlendirilememiştir (Şekil 10).

Şekil 10: Olgulara göre P-kaderin ekspresyonunun dağılımı



P-kaderin pozitif ve negatif gruplar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, P-kaderin negatif grupta yaş ortalaması $71,6 \pm 15,1$ yıl (medyan: 74,0), pozitif grupta ise $76,1 \pm 11,1$ yıl (medyan: 78,0) olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, P-kaderin negatif grubun %24,1'i kadın (n=14), %75,9'u erkek (n=44); pozitif grubun ise %28,3'ü kadın (n=17), %71,7'si erkek (n=43) idi. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında *hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 21).

Tablo 21: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki yaş ve cinsiyet dağılımı

		P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		71.6 ± 15.1	74.0	76.1 ± 11.1	78.0	0.129 ^m
Cinsiyet	Kadın	14	24.1%	17	28.3%	0.605 ^{X²}
	Erkek	44	75.9%	43	71.7%	

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

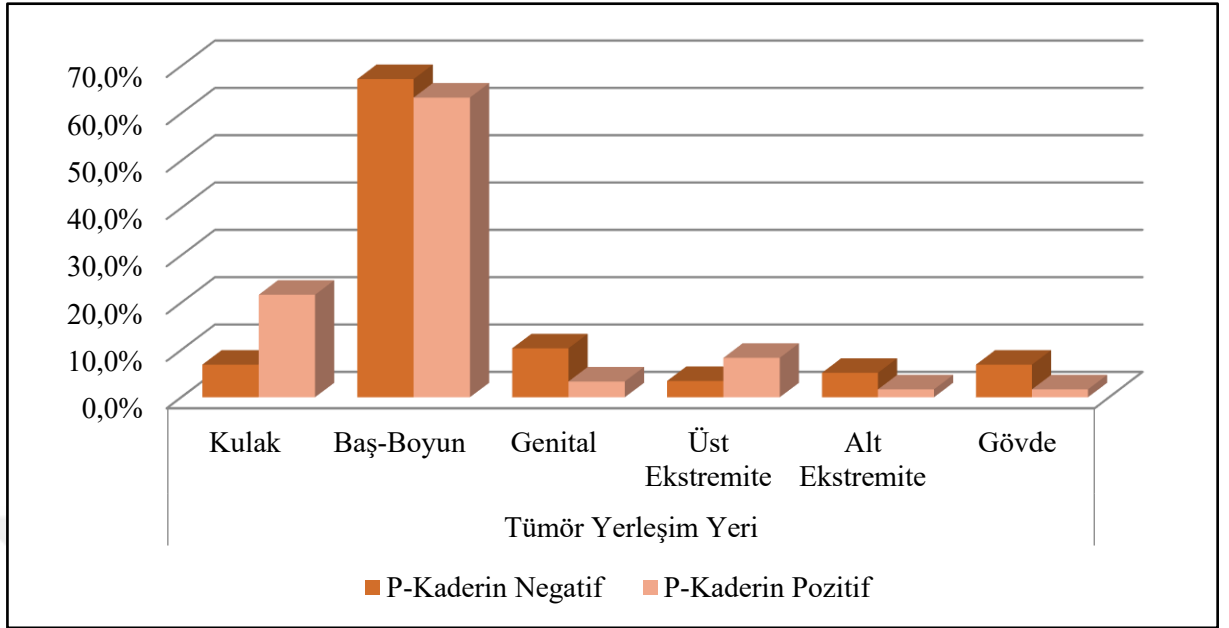
Baş-boyun yerleşimli olgular, hem P-kaderin negatif (%67,2) hem de pozitif (%63,3) gruplarda en sık görülen lokalizasyon olmuştur. Genital bölgede yerleşimli tümörler P-kaderin negatif grupta %10,3, pozitif grupta ise %3,3 oranında gözlemlendi. Üst ekstremitte yerleşimli olgular negatif grupta %3,4, pozitif grupta %8,3; alt ekstremitte yerleşimli olgular sırasıyla %5,2 ve %1,7; gövde yerleşimli olgular ise %6,9 ve %1,7 oranlarında izlendi. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **baş-boyun, genital bölge, üst ekstremitte, alt ekstremitte ve gövdede tümör yerleşim oranı** anlamlı (p>0.05) farklılık **göstermemiştir**. Kulak yerleşimli tümörlerin ise %21,7'si (n=13) P-kaderin ile pozitif, %6,9'u (n=4) P-kaderin ile negatif ekspresyon göstermiştir. P-kaderin pozitif olan grupta **kulakta tümör yerleşim oranı** P-kaderin negatif olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha **yüksekti** (Tablo 22, Şekil 11).

Tablo 22: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki tümör yerleşim yeri dağılımı

	P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
	n	%	n	%	
<i>Tümör Yerleşim Yeri</i>					
Kulak	4	6.9%	13	21.7%	0.022 ^{X²}
Baş-Boyun	39	67.2%	38	63.3%	0.656 ^{X²}
Genital	6	10.3%	2	3.3%	0.130 ^{X²}
Üst Ekstremitte	2	3.4%	5	8.3%	0.261 ^{X²}
Alt Ekstremitte	3	5.2%	1	1.7%	0.360 ^{X²}
Gövde	4	6.9%	1	1.7%	0.159 ^{X²}

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Şekil 11: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki tümör yerleşim yeri dağılımı



P-kaderin ile negatif ekspresyon gösteren olguların %6,9'unda (n=1) PNİ %1,7'sinde (n=1) LVİ ve pozitif ekspresyon gösteren olguların %1,7'sinde (n=1) PNİ, %5'inde (n=3) LVİ saptanmıştır. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **PNİ, LVİ oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 23).

Tablo 23: P-kaderin ekspresyonu pozitif ve negatif gruplardaki PNİ ve LVİ dağılımı

		P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
		n	%	n	%	
PNİ	(-)	54	93.1%	59	98.3%	0.159 ^{X²}
	(+)	4	6.9%	1	1.7%	
LVİ	(-)	57	98.3%	57	95.0%	0.619 ^{X²}
	(+)	1	1.7%	3	5.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

P-kaderin immünekspresyonu, SHK tiplerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. P-kaderin pozitifliği, NOS SHK'de %65,0 (n=39), iğsi hücreli SHK'de %5,0 (n=3), berrak hücreli SHK'de %3,3 (n=2), foliküler SHK'de %10,0 (n=6) ve verrüköz SHK'de %3,3 (n=2) oranında saptandı. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **NOS, berrak hücreli SHK, foliküler SHK, verrüköz SHK, iğsi hücreli SHK oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Akantolitik SHK grubundaki olguların tamamı P-kaderin ile pozitif ekspresyon gösterirken P-kaderin negatif olan hiç olgu bulunmamaktaydı. P-kaderin pozitif olan grupta **akantolitik SHK oranı** negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksekti**. Keratoakantom benzeri SHK grubundaki olguların tamamı P-kaderin ile negatif ekspresyon gösterirken P-kaderin pozitif olan hiç olgu bulunmamaktaydı. P-kaderin pozitif olan grupta **keratoakantom benzeri SHK oranı** negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **düşüktü** (Tablo 24).

Tablo 24: P-kaderin immünekspresyon durumlarının SHK tiplerine göre dağılımı

	P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p	
	n	%	n	%		
SHK Tipi						
NOS	37	63.8%	39	65.0%	0.891	χ^2
İğsi Hücreli	1	1.7%	3	5.0%	0.619	χ^2
Akantolitik	0	0.0%	8	13.3%	0.004	χ^2
Berrak Hücreli	3	5.2%	2	3.3%	0.620	χ^2
Keratoakantom Benzeri	6	10.3%	0	0.0%	0.011	χ^2
Foliküler	5	8.6%	6	10.0%	0.797	χ^2
Verrüköz	6	10.3%	2	3.3%	0.130	χ^2

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

P-kaderin ile negatif immünekspresyon gösteren tümörlerin %66'sı grade I, %24,5'i grade II, %9,4'ü grade III'tü, pozitif immün ekspresyon gösteren tümörlerin ise %64,9'u grade I, %31,6'sı grade II, %3,5'i grade III'tü. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **grade** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 25).

Tablo 25: Tümör gradelerine göre P-kaderin immünekspresyon durumu

		P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
		n	%	n	%	
Grade	I	35	66.0%	37	64.9%	0.367 χ^2
	II	13	24.5%	18	31.6%	
	III	5	9.4%	2	3.5%	

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

P-kaderin ekspresyon durumu ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde, P-kaderin negatif olan olgularda tümör çapı ortalama $2,2 \pm 2,0$ cm, medyan 1,7 cm olarak saptanmıştır. P-kaderin pozitif olan olgularda ise ortalama tümör çapı $1,9 \pm 1,2$ cm, medyan 1,5 cm olarak bulunmuştur. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **tümör çapı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 26).

Tablo 26: P-kaderin immünekspresyon durumuna göre tümör çapı karşılaştırılması

	P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Çapı (cm)	2.2 ± 2.0	1.7	1.9 ± 1.2	1.5	0.742 ^m

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

P-kaderin negatif gruptaki olguların %1,7'si level II'de, %1,7'si level III'te, %53,4'ü level IV'te ve %43,1'i level V'te idi. Pozitif grupta ise olguların %1,7'si level II, %1,7'si level III, %56,7'si level IV ve %40'ı level V'te saptanmıştır. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **anatomik düzey** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 27).

Tablo 27: Tümör anatomik düzeyi ve P-kaderin immünekspresyonu karşılaştırması

		P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
		n	%	n	%	
Anatomik Düzey	II	1	1.7%	1	1.7%	0.732 ^{X²}
	III	1	1.7%	1	1.7%	
	IV	31	53.4%	34	56.7%	
	V	25	43.1%	24	40.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

P-kaderin pozitif ve negatif gruplar tümör kalınlığı açısından karşılaştırıldığında, P-kaderin negatif grupta ortalama tümör kalınlığı $4,8 \pm 5,1$ mm

(medyan: 4,0 mm), pozitif grupta ise $5,2 \pm 4,4$ mm (medyan: 4,0 mm) olarak saptanmıştır.

Tümör kalınlığı ≤ 2 mm olan olgular, P-kaderin negatif grupta %22,4 (n=13), pozitif grupta ise %18,3 (n=11) oranında izlenmiştir. Kalınlığı > 2 mm olan olgular ise negatif grupta %77,6 (n=45), pozitif grupta %81,7 (n=49) oranındaydı. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **tümör kalınlığı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 28).

Tablo 28: Tümör kalınlığı ve P-kaderin immünoekspresyonu karşılaştırması

	P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Kalınlığı (mm)	4.8 ± 5.1	4.0	5.2 ± 4.4	4.0	0.416 ^m
Tümör Kalınlığı ≤ 2 mm	13	22.4%	11	18.3%	0.582 ^{X²}
Tümör Kalınlığı > 2 mm	45	77.6%	49	81.7%	

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

P-kaderin pozitif ve negatif gruplar arasında takip bulguları karşılaştırıldığında, rezidü veya nüks varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. P-kaderin negatif grubun %93,8'inde rezidü ya da nüks izlenmezken, %6,3'ünde nüks ve metastatik hastalık mevcuttu. Pozitif grupta ise bu oranlar sırasıyla %91,5 ve %8,5'ti. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **takipte nüks oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Ex durumu açısından yapılan değerlendirmede, negatif grupta ex oranı %63,8 (n=37), pozitif grupta ise %46,7 (n=28) olarak tespit edildi. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **ex oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Ex süreleri değerlendirildiğinde, P-kaderin negatif gruptaki olguların %69'unda ölüm 60 ay ve sonrasında gerçekleşirken, pozitif grupta bu oran %51,7 idi. Diğer zaman aralıklarında, 12 ay veya daha kısa sürede ex izlenen olguların oranı negatif grupta %8,6, pozitif grupta ise %8,3 idi. Benzer şekilde, 13–24 ay aralığında ex oranları sırasıyla %6,9 ve %10; 25–36 ay arasında %6,9 ve %15; 37–48 ay arasında %5,2 ve %11,7; 49–60 ay aralığında ise %3,4 ve %3,3 olarak izlendi. P-kaderin negatif ve pozitif olan gruplar arasında **ex süresi** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 29)

Tablo 29: P-kaderin immünekspresyon durumuna göre takip, ex durumu ve ex sürelerinin karşılaştırılması

		P-kaderin Negatif (n:58)		P-kaderin Pozitif (n:60)		p	
		n	%	n	%		
Takip							
Rezidü veya Nüks Yok		45	93.8%	43	91.5%	0.673	x²
Nüks Mevcut ve Metastatik		3	6.3%	4	8.5%		
Ex	(-)	21	36.2%	32	53.3%	0.062	x²
	(+)	37	63.8%	28	46.7%		
Ex Süresi	≤12 Ay	5	8.6%	5	8.3%	0.186	x²
	13-24 Ay	4	6.9%	6	10.0%		
	25-36 Ay	4	6.9%	9	15.0%		
	37-48 Ay	3	5.2%	7	11.7%		
	49-60 Ay	2	3.4%	2	3.3%		
	≥ 60 Ay	40	69.0%	31	51.7%		

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

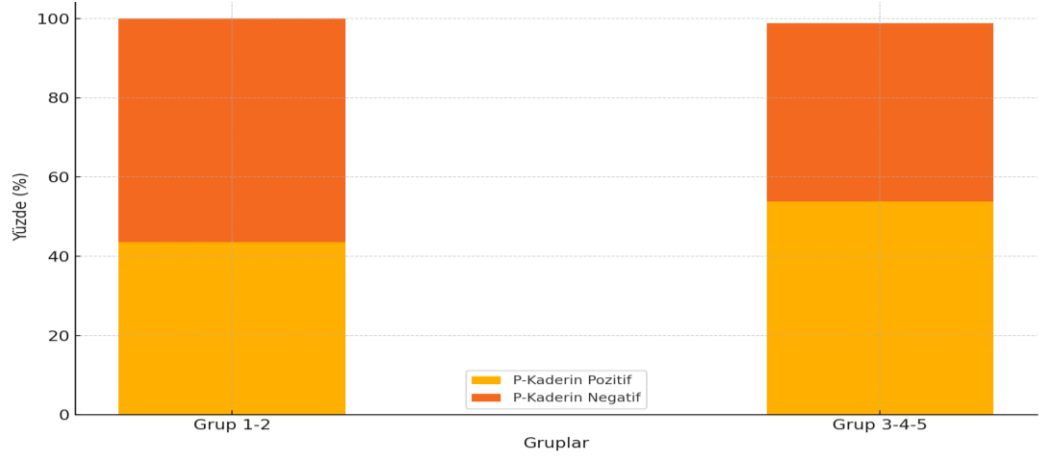
Grup 1-2 vakalar %43,6 (n=17), grup 3-4-5 vakalar %53,8 (n=43) oranında P-kaderin pozitifliği göstermiş olup, grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **P-kaderin pozitifliği** anlamlı (p>0.05) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 30, Şekil 12).

Tablo 30: Gruplara göre P-kaderin ekspresyonu dağılımının sayısal verileri

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
P-kaderin	Negatif	22	56.4%	36	45.0%	0.268 ^{x²}
	Pozitif	17	43.6%	43	53.8%	

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

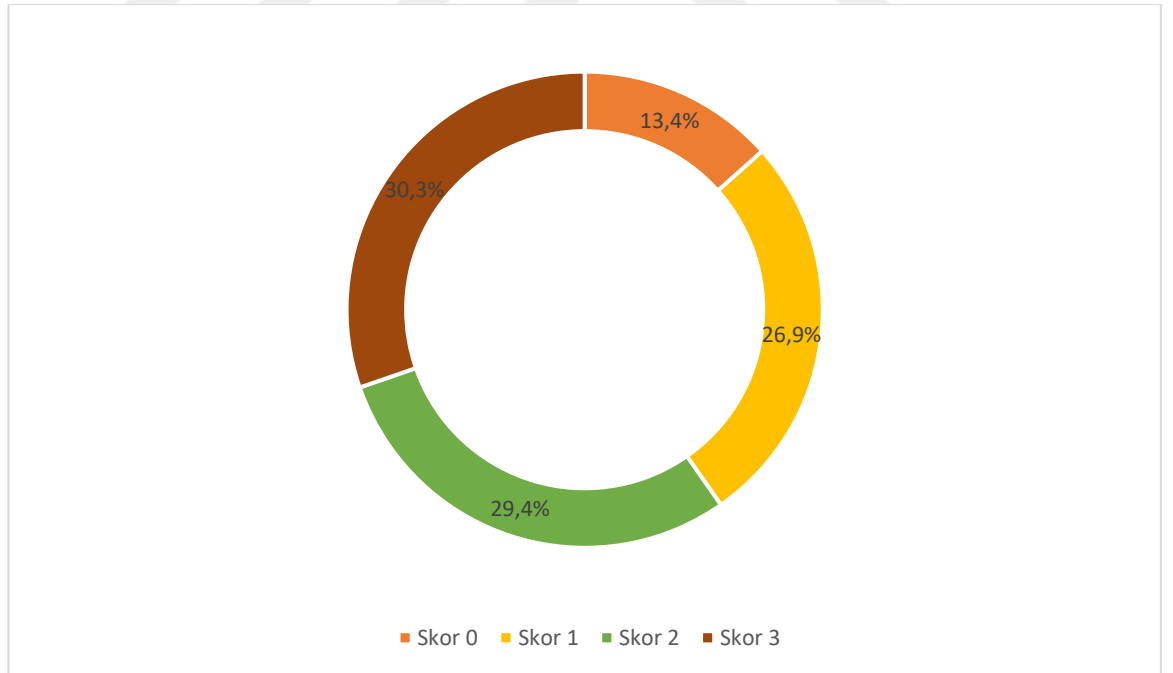
Şekil 12: Gruplara göre P-kaderin ekspresyonu dağılımı



4.5.2 N-kaderin ekspresyonu

Olguların %30,3'ü (n=36) skor 3, %29,4'ü (n=35) skor 2, %26,9'u (n=32) skor 1 ve %13,4'ü (n=16) skor 0 N-kaderin ekspresyonu göstermiştir (Şekil 13).

Şekil 13: Olgulara göre N-kaderin ekspresyonunun dağılımı



N-kaderin skoru 0–1 olan olgularda (n=83) ortalama yaş $73,2 \pm 14,1$ yıl, medyan yaş ise 77 yıl olarak hesaplanmıştır. Skor 2–3 olan olgularda (n=36) ise ortalama yaş $74,8 \pm 12$ yıl, medyan yaş 78,5 yıl olarak bulunmuştur. N-kaderin skoru

0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında ***hastaların yaşı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 31).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, skor 0–1 grubunda olguların %26,5'i kadın (n=22), %73,5'i erkek (n=61); skor 2–3 grubunda ise %25'i kadın (n=9), %75'i erkek (n=27) olarak belirlenmiştir. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında ***cinsiyet dağılımı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 31).

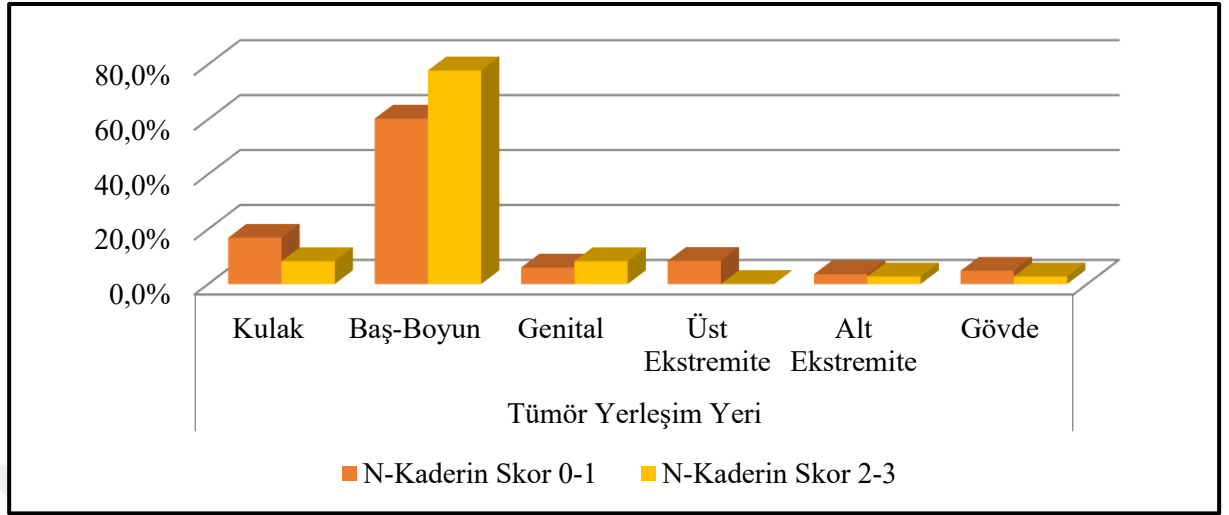
Tablo 31: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		73.2 ± 14.1	77.0	74.8 ± 12.0	78.5	0.563 ^m
Cinsiyet	Kadın	22	26.5%	9	25.0%	0.863 ^{x²}
	Erkek	61	73.5%	27	75.0%	

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

N-kaderin skoru 0–1 olan olgular ile skor 2–3 olan olguların tümör yerleşim yerleri karşılaştırıldığında; skor 0–1 grubunda en sık yerleşim baş-boyun bölgesi olup %60,2 (n=50) oranında izlenmiştir. Bunu sırasıyla kulak (%16,9, n=14), üst ekstremité (%8,4, n=7), genital bölge (%6,0, n=5), gövde (%4,8, n=4) ve alt ekstremité (%3,6, n=3) izlemiştir. Skor 2–3 olan grupta ise en sık yerleşim yine baş-boyun bölgesi olup %77,8 (n=28) oranında izlenmiş; ardından kulak (%8,3, n=3), genital bölge (%8,3, n=3), alt ekstremité (%2,8, n=1) ve gövde (%2,8, n=1) gelmiştir. Bu grupta üst ekstremité yerleşimli olgu izlenmemiştir. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında ***kulak, baş-boyun, genital bölge, üst ekstremité, alt ekstremité, gövdede tümör yerleşim oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Şekil 14, Tablo 32).

Şekil 14: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre tümör yerleşim yeri dağılımı



Tablo 32: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre tümör yerleşim yeri dağılımı sayısal verileri

	N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p	
	n	%	n	%		
<i>Tümör Yerleşim Yeri</i>						
Kulak	14	16.9%	3	8.3%	0.222	X ²
Baş-Boyun	50	60.2%	28	77.8%	0.064	X ²
Genital	5	6.0%	3	8.3%	0.644	X ²
Üst Ekstremité	7	8.4%	0	0.0%	0.072	X ²
Alt Ekstremité	3	3.6%	1	2.8%	1.000	X ²
Gövde	4	4.8%	1	2.8%	1.000	X ²

X² Ki-kare test (Fischer test)

Skor 0–1 olan grupta %2,4’ünde (n=2), skor 2–3 olan grupta ise %8,3’ünde (n=3) PNİ mevcuttur. LVİ durumu incelendiğinde; skor 0–1 grubunda olguların %3,6’sında (n=3), skor 2–3 grubunda ise %2,8’inde (n=1) LVİ tespit edilmiştir. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **PNİ, LVİ oranı** anlamlı (p>0.05) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 33).

Tablo 33: N-kaderin ekspresyonu skorlarına göre PNİ ve LVİ dağılımı

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		n	%	n	%	
<i>Tümör Yerleşim Yeri</i>						
PNİ	(-)	81	97.6%	33	91.7%	0.162 ^{X²}
	(+)	2	2.4%	3	8.3%	
LVİ	(-)	80	96.4%	35	97.2%	1.000 ^{X²}
	(+)	3	3.6%	1	2.8%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

N-kaderin immün ekspresyon skorları ile SHK tipleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, skor 0–1 olan olguların %62,7’si (n=52) NOS SHK tipindeyken, foliküler SHK %12,0 (n=10), keratoakantom benzeri SHK %6 (n=5), verrüköz SHK %6 (n=5), akantolitik SHK %4,8 (n=4), berrak hücreli SHK %4,8 (n=4) ve içsi hücreli SHK %3,6 (n=3) oranında izlendi.

Skor 2–3 olan grupta ise skor 2–3 olan olguların %69,4’ü (n=25) NOS SHK iken, akantolitik SHK %11,1 (n=4), verrüköz SHK %8,3 (n=3), içsi hücreli SHK %2,8 (n=1), berrak hücreli SHK %2.8 (n=1), keratoakantom benzeri SHK %2.8 (n=1) ve foliküler tip SHK %2.8 (n=1) oranında izlenmiştir.

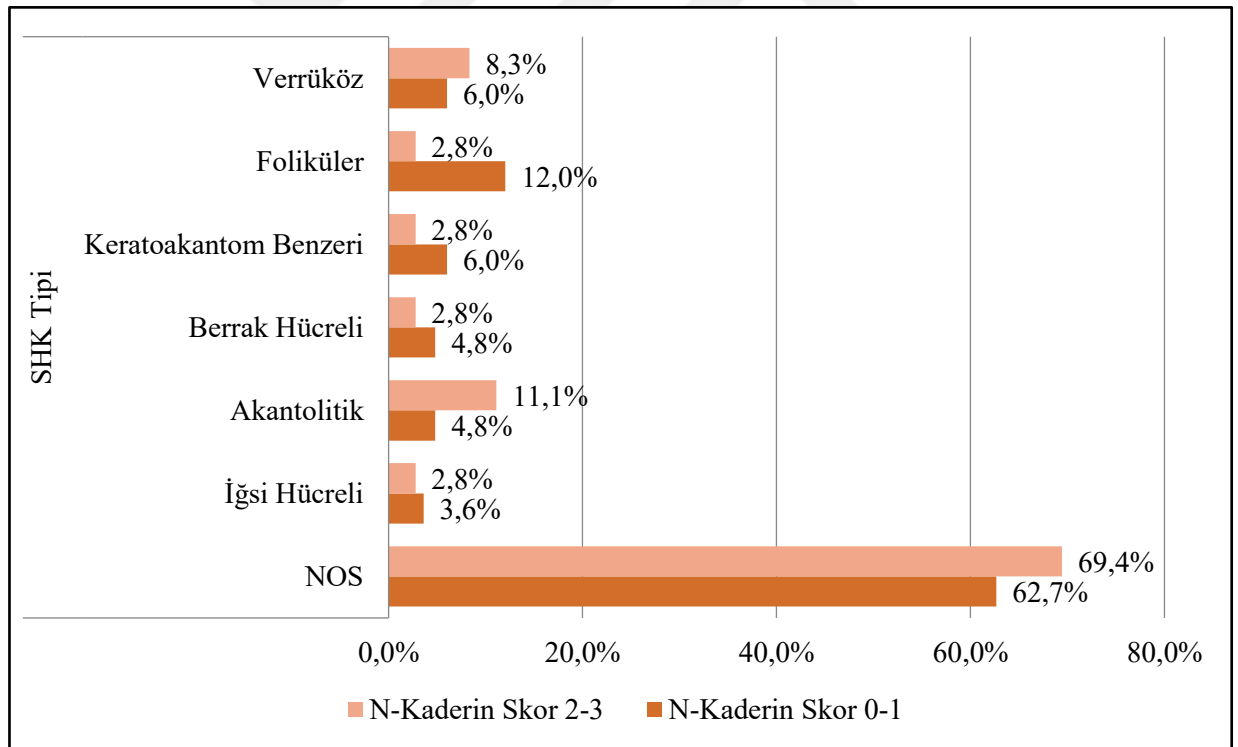
N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında ***NOS, içsi hücreli SHK, akantolitik SHK, berrak hücreli SHK, keratoakantom benzeri SHK, foliküler SHK ve verrüköz SHK oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 34, Şekil 15).

Tablo 34: N-kaderin immünekspresyon skorlarının SHK tiplerine göre dağılımı sayısal verileri

	N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p	
	n	%	n	%		
SHK Tipi						
NOS	52	62.7%	25	69.4%	0.476	X ²
İğsi Hücreli	3	3.6%	1	2.8%	1.000	X ²
Akantolitik	4	4.8%	4	11.1%	0.208	X ²
Berrak Hücreli	4	4.8%	1	2.8%	1.000	X ²
Keratoakantom Benzeri	5	6.0%	1	2.8%	0.666	X ²
Foliküler	10	12.0%	1	2.8%	0.109	X ²
Verrüköz	5	6.0%	3	8.3%	0.644	X ²

X² Ki-kare test (Fischer test)

Şekil 15: N-kaderin immünekspresyon skorlarının SHK tiplerine göre dağılımı



Skor 0–1 olan olguların %65,4’ü (n=51) grade I, %30,8’i (n=24) grade II ve %3,8’i (n=3) grade III olarak değerlendirilmiştir. Skor 2–3 olan olguların ise %63,6’sı (n=21) grade I, %24,2’si (n=8) grade II ve %12,1’i (n=4) grade III olarak

saptanmıştır. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **grade** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 35).

Tablo 35: N-kaderin immünekspresyon skorlarının grade'e göre dağılımı

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		n	%	n	%	
Grade	I	51	65.4%	21	63.6%	0.238 ^{X²}
	II	24	30.8%	8	24.2%	
	III	3	3.8%	4	12.1%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

N-kaderin immün ekspresyon skorları ile tümör çapı arasında ilişki incelendiğinde, skor 0–1 olan grupta ortalama tümör çapı $2,1\pm 1,7$ cm, medyan değer ise 1,6 cm; skor 2–3 olan grupta ise ortalama tümör çapı $1,8\pm 1,3$ cm, medyan değer 1,5 cm'dir. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **tümör çapı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 36).

Tablo 36: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör çapları

	N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Çapı(cm)	2.1 ± 1.7	1.6	1.8 ± 1.3	1.5	0.288 ^m

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

N-kaderin ekspresyon skorları ile tümörlerin anatomik düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, skor 0–1 olan grupta olguların %55,4'ü (n=46) level IV'te, %43,4'ü (n=36) level V'te, %1,2'si (n=1) level II'de idi. Bu grupta level III invazyon gösteren olgu izlenmedi. Skor 2–3 olan grupta ise olguların %52,8'i (n=19) level IV, %38,9'u (n=14) level V, %5,6'sı (n=2) level III ve %2,8'i (n=1) level II'de yer almaktaydı. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **anatomik düzey** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 37).

Tablo 37: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümörlerin anatomik düzeylerinin dağılımı

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		n	%	n	%	
Anatomik Düzey	II	1	1.2%	1	2.8%	0.649 ^{X²}
	III	0	0.0%	2	5.6%	
	IV	46	55.4%	19	52.8%	
	V	36	43.4%	14	38.9%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

N-kaderin ekspresyon skorları ile tümör kalınlıkları arasındaki ilişki incelendiğinde, skor 0–1 olan grupta ortalama tümör kalınlığı $5,6 \pm 5,4$ mm, medyan kalınlık ise 4,1 mm olarak bulunmuştur. Skor 2–3 olan grupta ise ortalama tümör kalınlığı $3,7 \pm 2,4$ mm, medyan değer 2,8 mm’dir.

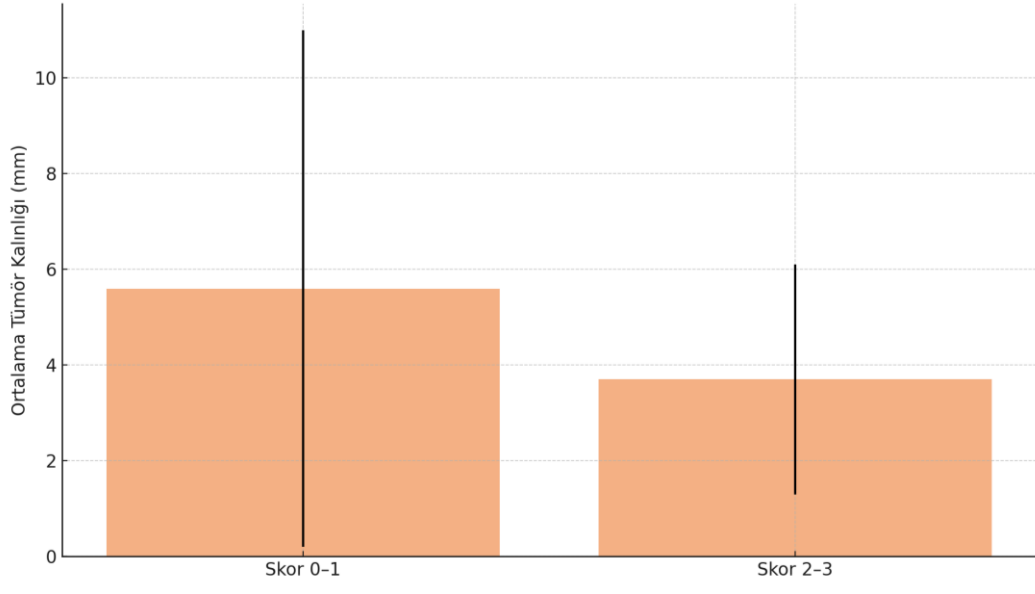
Tümör kalınlıkları ≤ 2 mm ve >2 mm olarak gruplandırıldığında; skor 0–1 olan olguların %15,7’si (n=13) ≤ 2 mm iken, %84,3’ü (n=70) >2 mm kalınlığa sahiptir. Skor 2–3 olan grupta ise olguların %30,6’sı (n=11) ≤ 2 mm, %69,4’ü (n=25) >2 mm kalınlıktadır. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **tümör kalınlık dağılımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 38, Şekil 16).

Tablo 38: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör kalınlıkları dağılımı sayısal verileri

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Kalınlığı	≤ 2 mm	13	15.7%	11	30.6%	0.063 ^{X²}
	> 2 mm	70	84.3%	25	69.4%	

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

Şekil 16: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre tümör kalınlıkları dağılımı

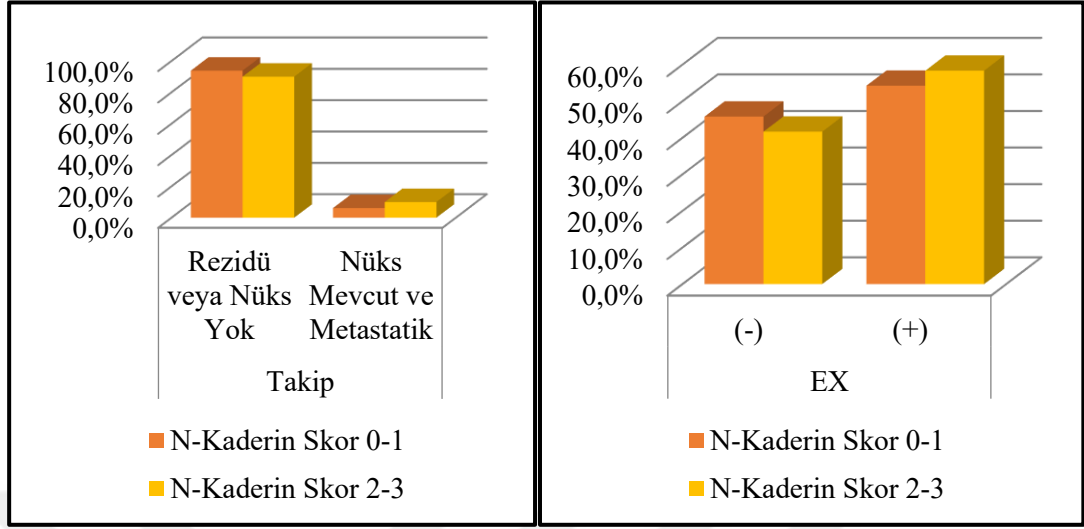


N-kaderin ekspresyon skorları ile takip verileri arasındaki ilişki incelendiğinde, skor 0–1 olan grupta olguların %93,8’inde (n=61) rezidü veya nüks izlenmezken, %6,2’sinde (n=4) nüks veya metastaz tespit edilmiştir. Skor 2–3 olan grupta ise %90’ında (n=27) rezidü veya nüks yokken, %10’unda (n=3) nüks veya metastaz mevcuttur. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **takipte nüks oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 39, Şekil 17).

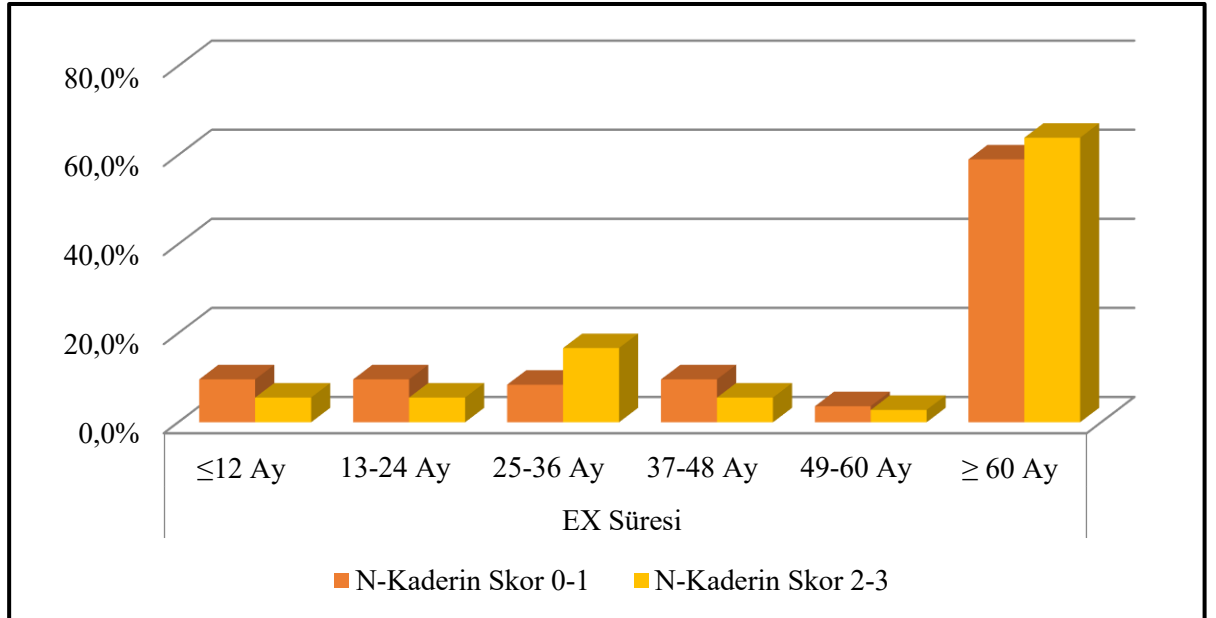
Ex durumu değerlendirildiğinde, skor 0–1 grubunda olguların %54,2’si (n=45) ex olmuş iken, %45,8’i (n=38) hayattaydı. Skor 2–3 grubunda ise ex oranı %58,3 (n=21), sağ kalan oranı %41,7 (n=15) olup, N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **ex oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 39, Şekil 17).

Ex olma süreleri karşılaştırıldığında, skor 0–1 grubunda hastaların %59’u (n=49) ≥ 60 ay yaşamışken, bu oran skor 2–3 grubunda %63,9 (n=23) olarak saptanmıştır. Daha kısa süreli takip dağılımları da benzer şekilde dağılmış olup, N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında **ex süresi** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir** (Tablo 39, Şekil 18).

Şekil 17: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip ve ex durumu



Şekil 18: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip ex sürelerinin dağılımı



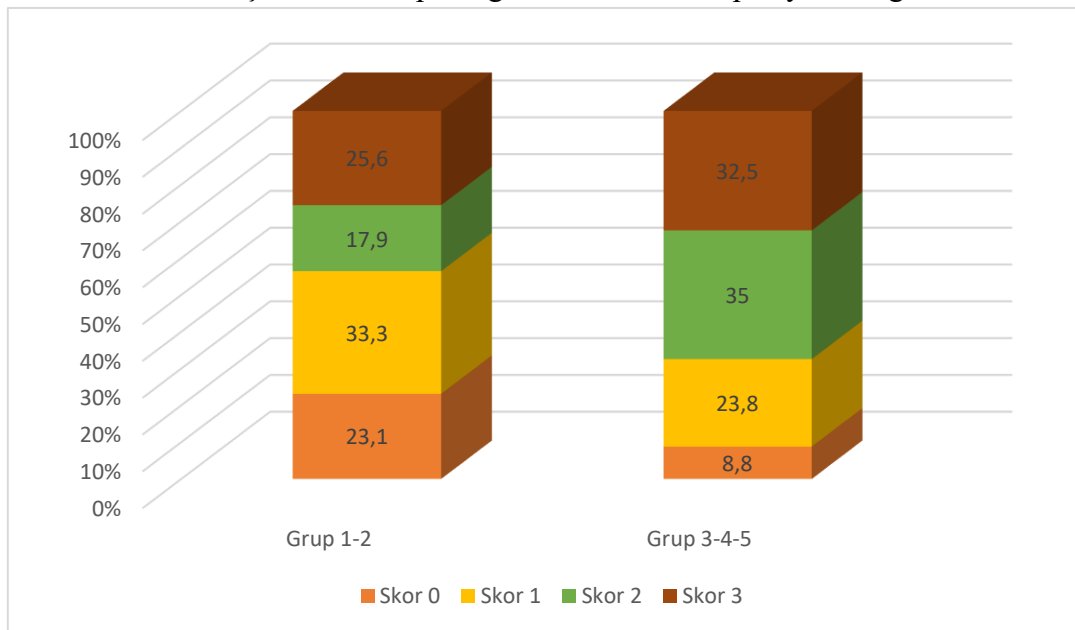
Tablo 39: N-kaderin immünekspresyon skorlarına göre takip durumu, ex durumu ve ex sürelerinin dağılımı sayısal verileri

		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
		n	%	n	%	
<i>Takip</i>						
Rezidü veya Nüks Yok		61	93.8%	27	90.0%	0.505 χ^2
Nüks Mevcut ve Metastatik		4	6.2%	3	10.0%	
Ex	(-)	38	45.8%	15	41.7%	0.678 χ^2
	(+)	45	54.2%	21	58.3%	
Ex Süresi	≤12 Ay	8	9.6%	2	5.6%	0.994 χ^2
	13-24 Ay	8	9.6%	2	5.6%	
	25-36 Ay	7	8.4%	6	16.7%	
	37-48 Ay	8	9.6%	2	5.6%	
	49-60 Ay	3	3.6%	1	2.8%	
	≥ 60 Ay	49	59.0%	23	63.9%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Grup 1-2’de en sık izlenen skor %33,3 (n=13) ile skor 1 iken, bunu %25,6 (n=10) ile skor 3, %23,1 (n=9) ile skor 0 ve %17,9 (n=7) ile skor 2 takip etmiştir. Grup 3-4-5’te ise en sık skor %35 (n=28) ile skor 2 olup, bunu %32,5 (n=26) ile skor 3, %23,8 (n=19) ile skor 1 ve %8,8 (n=7) ile skor 0 izlemiştir. Grup 3-4-5’te *N-kaderin skoru* grup 1-2’den anlamlı (p<0.05) olarak **daha yüksekti** (Şekil 19, Tablo 40).

Şekil 19: Gruplara göre N-kaderin ekspresyonu dağılımı



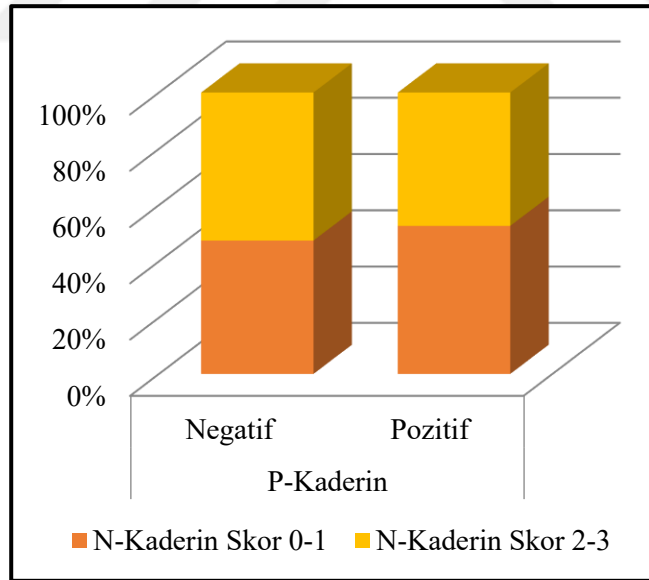
Tablo 40: Gruplara göre N-kaderin ekspresyonu dağılımının sayısal verileri

		Grup 1-2 (n:39)		Grup 3-4-5 (n:80)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
N-kaderin Skor	Skor 0	9	23.1%	7	8.8%	0.048 ^{X²}
	Skor 1	13	33.3%	19	23.8%	
	Skor 2	7	17.9%	28	35.0%	
	Skor 3	10	25.6%	26	32.5%	

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

Skor 0–1 olan olguların %52,4’ünde (n=43) P-kaderin pozitifliği saptanırken, %47,6’sında (n=39) P-kaderin negatiftir. Skor 2–3 olan grupta ise P-kaderin pozitifliği %47,2 (n=17), negatifliği ise %52,8 (n=19) oranında gözlenmiştir. N-kaderin skoru 0-1 ve 2-3 olan gruplar arasında ***P-kaderin pozitifliği*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 41, Şekil 20).

Şekil 20: P-kaderin ve N-kaderin immünekspresyon durumlarının karşılaştırılması

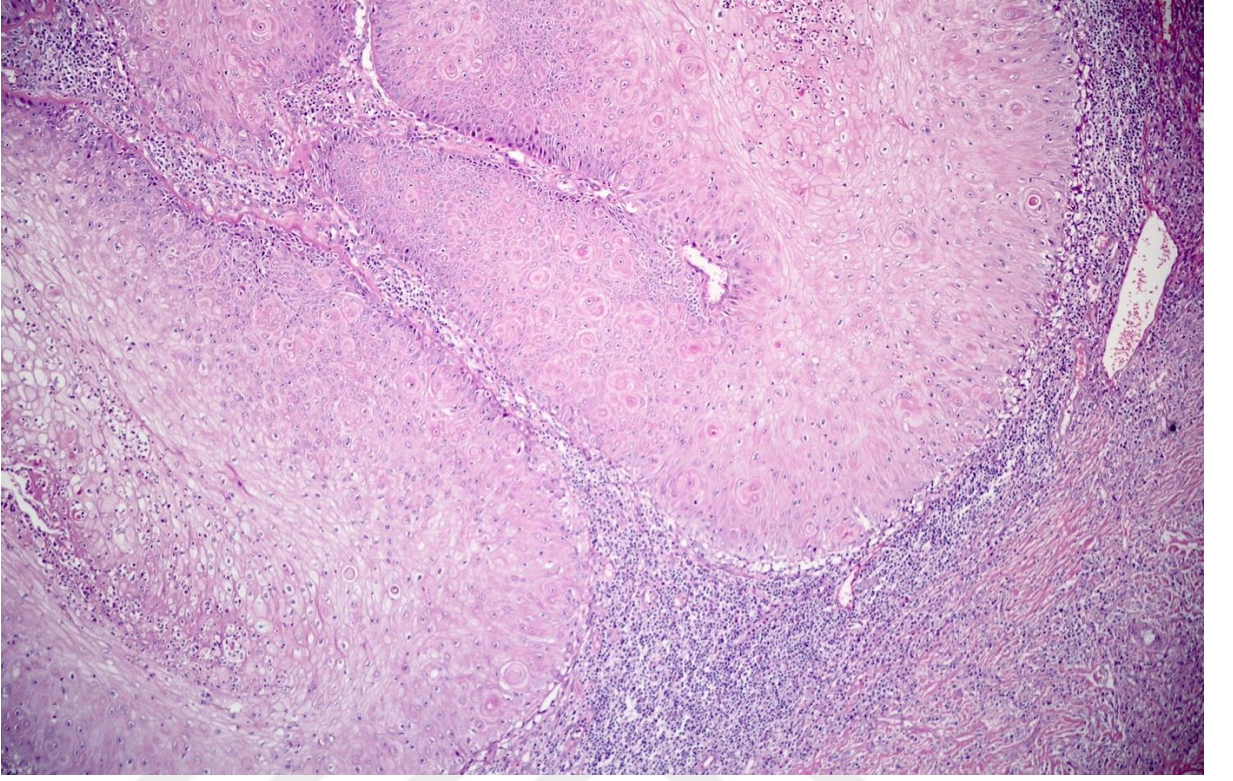


Tablo 41: P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonu karşılaştırmasının sayısal verileri

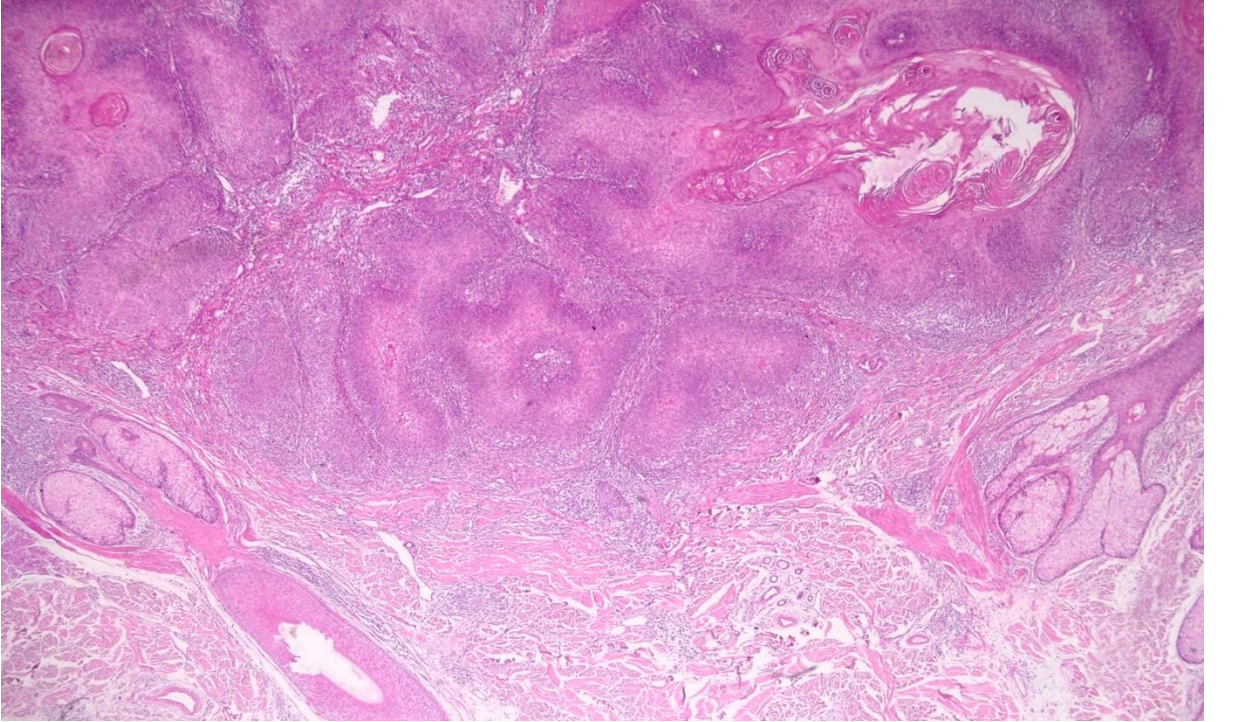
		N-kaderin Skor 0-1 (n:83)		N-kaderin Skor 2-3 (n:36)		p
P-kaderin	Negatif	39	47.6%	19	52.8%	0.602 ^{X²}
	Pozitif	43	52.4%	17	47.2%	

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

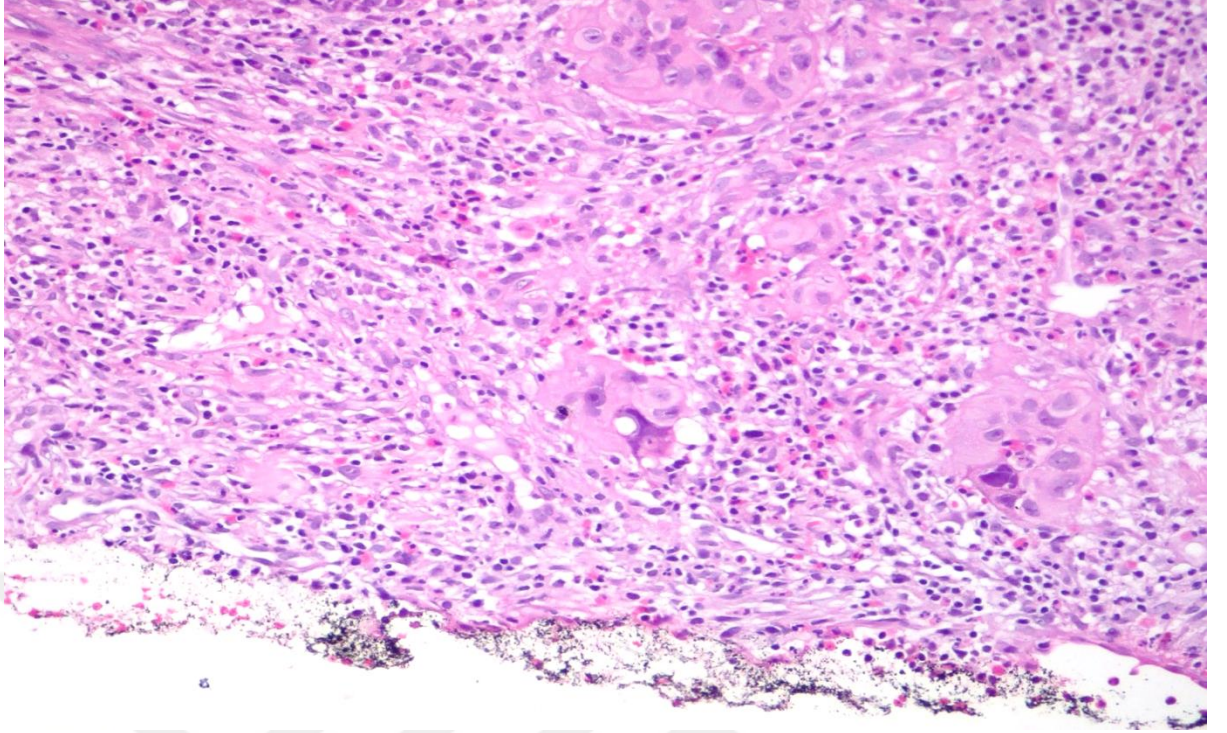
5. RESİMLER



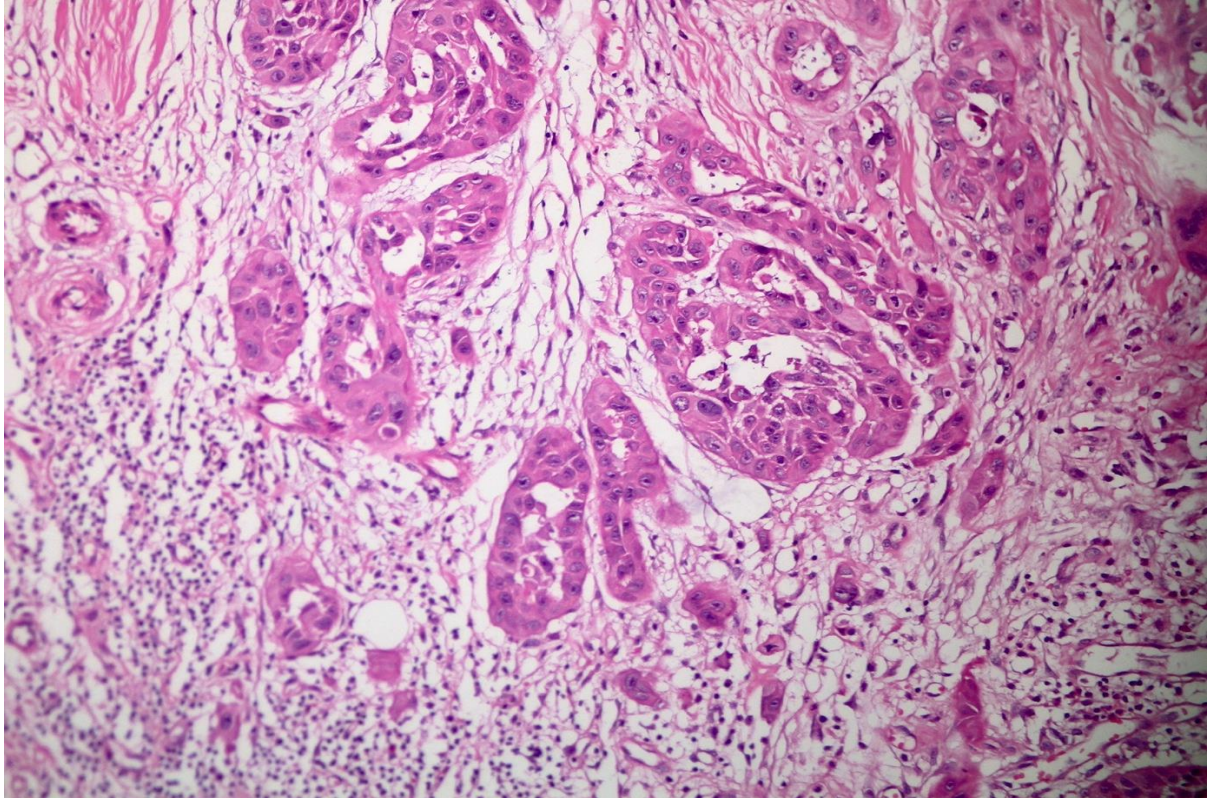
Resim 1: Grup 1 SHK olgusu, verrüköz SHK (H&E X100)



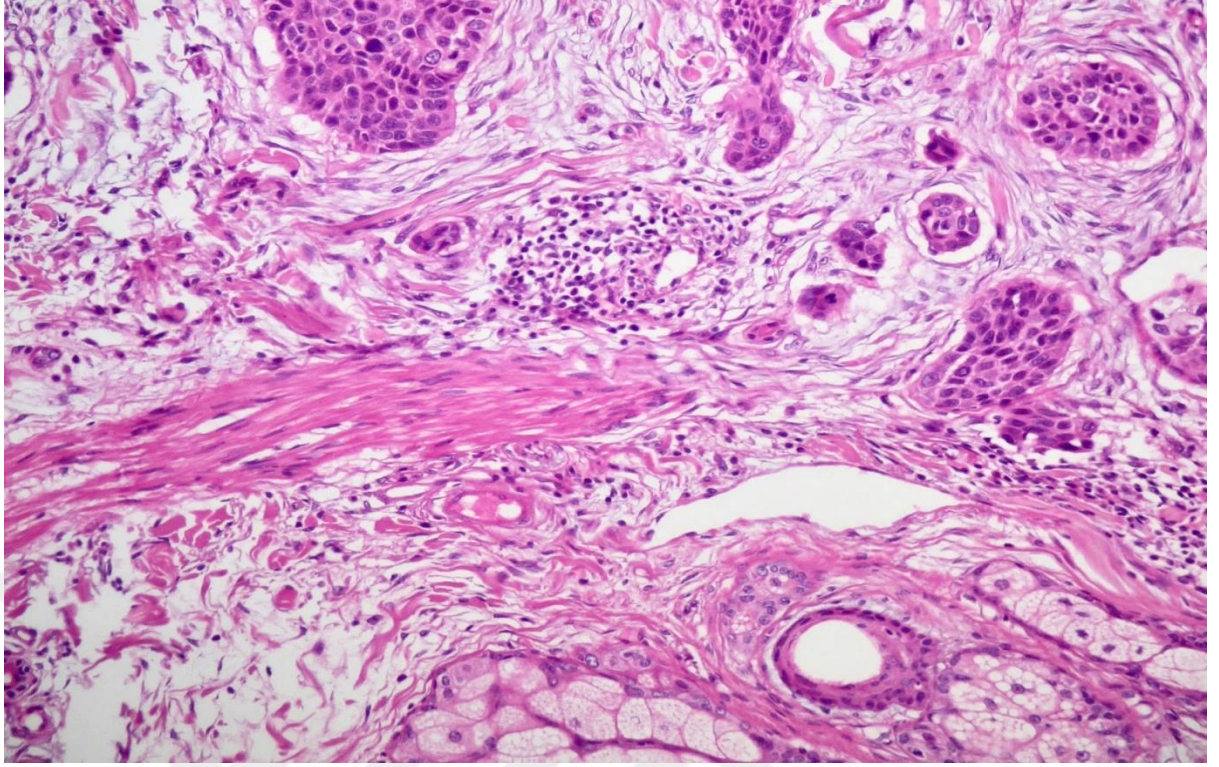
Resim 2: Grup 2 SHK olgusu, 15 hücre ve üzeri hücreden oluşan büyük tümör adaları
(H&E x100)



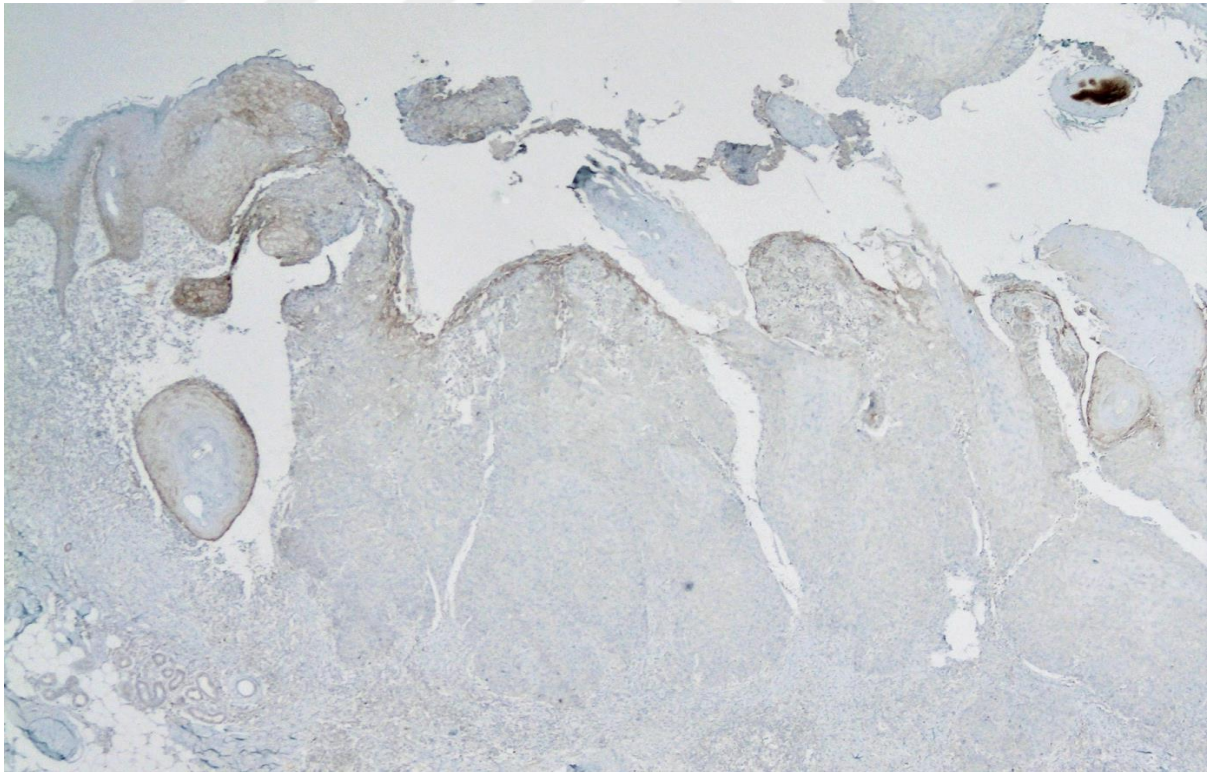
Resim 3: Grup 3 SHK olgusu, 5-15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri (H&E x200)



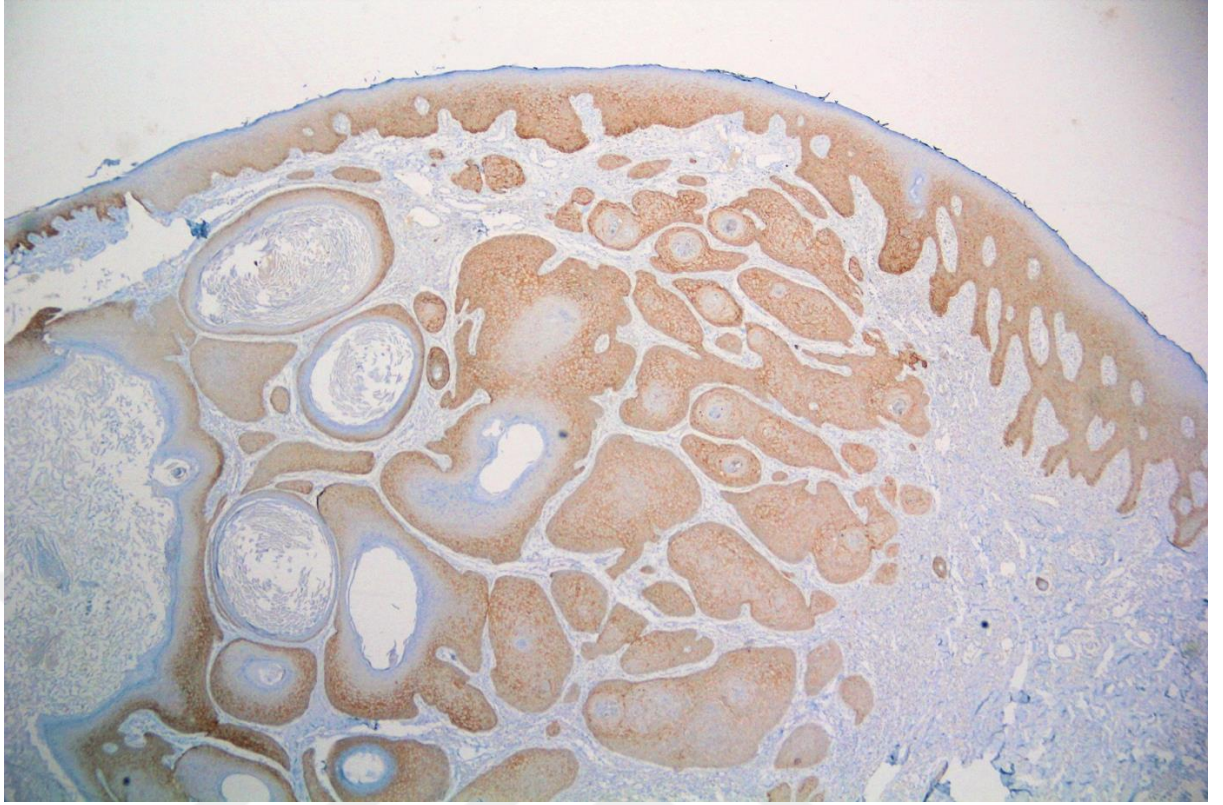
Resim 4: Grup 4 SHK olgusu, 4 ve 4 hücreden daha az hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri (H&E x200)



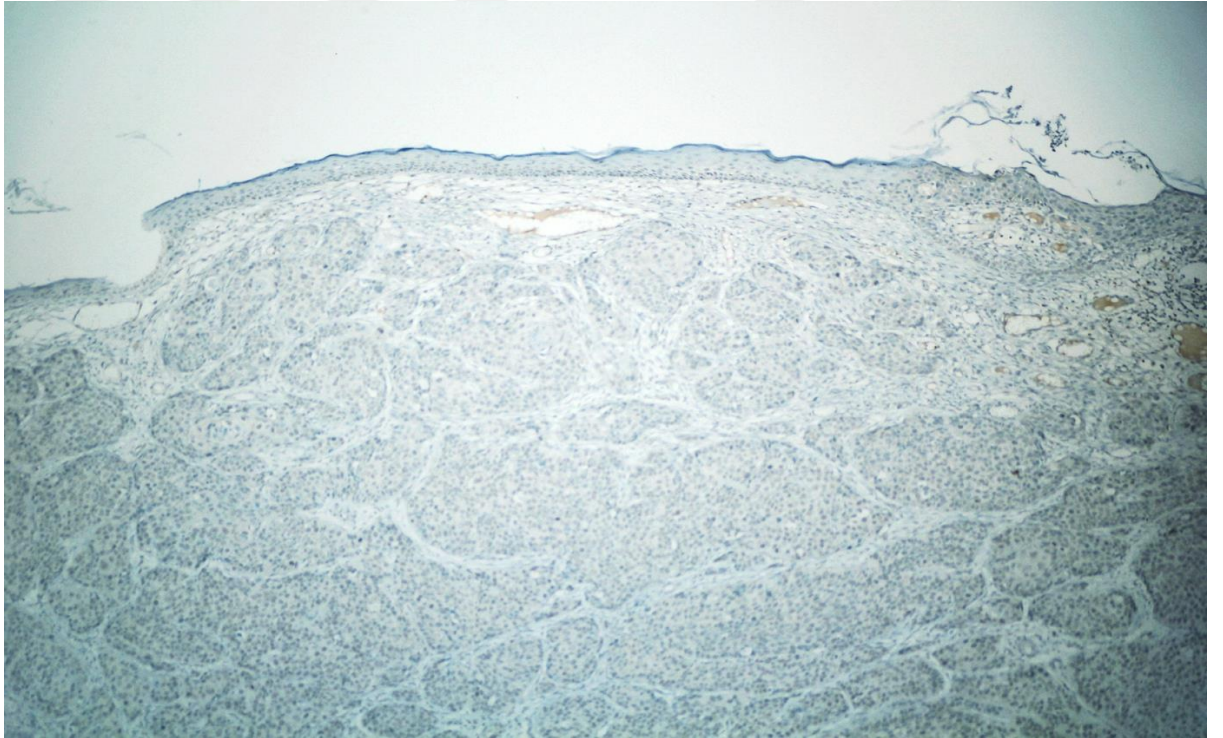
Resim 5: Grup 5 SHK olgusu, LVI mevcut (x200)



Resim 6: P-kaderin pozitif olgu (P-kaderin ile membranöz boyanmada %5'in üzerinde kayıp mevcut) (x40)



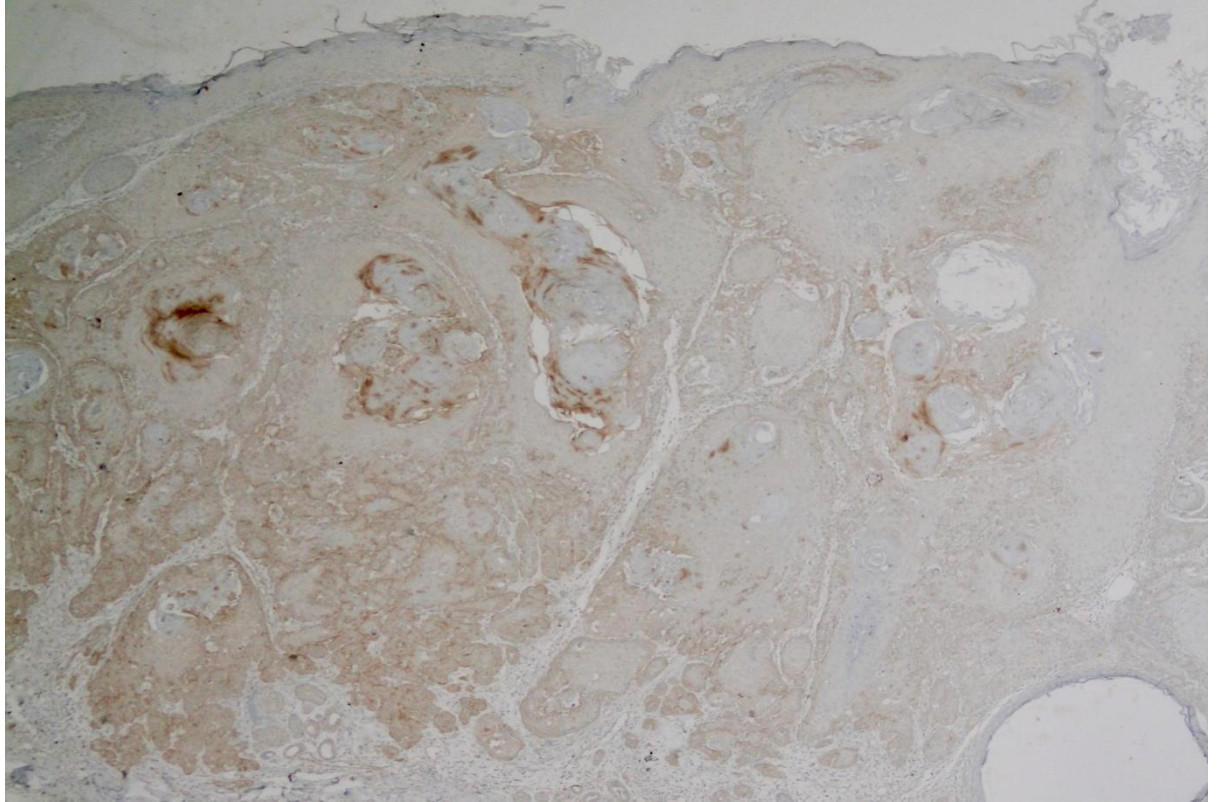
Resim 7: P-kaderin ekspresyonu negatif olgu (P-kaderin ile membranöz boyanma kaybı %5'in altında) (x40)



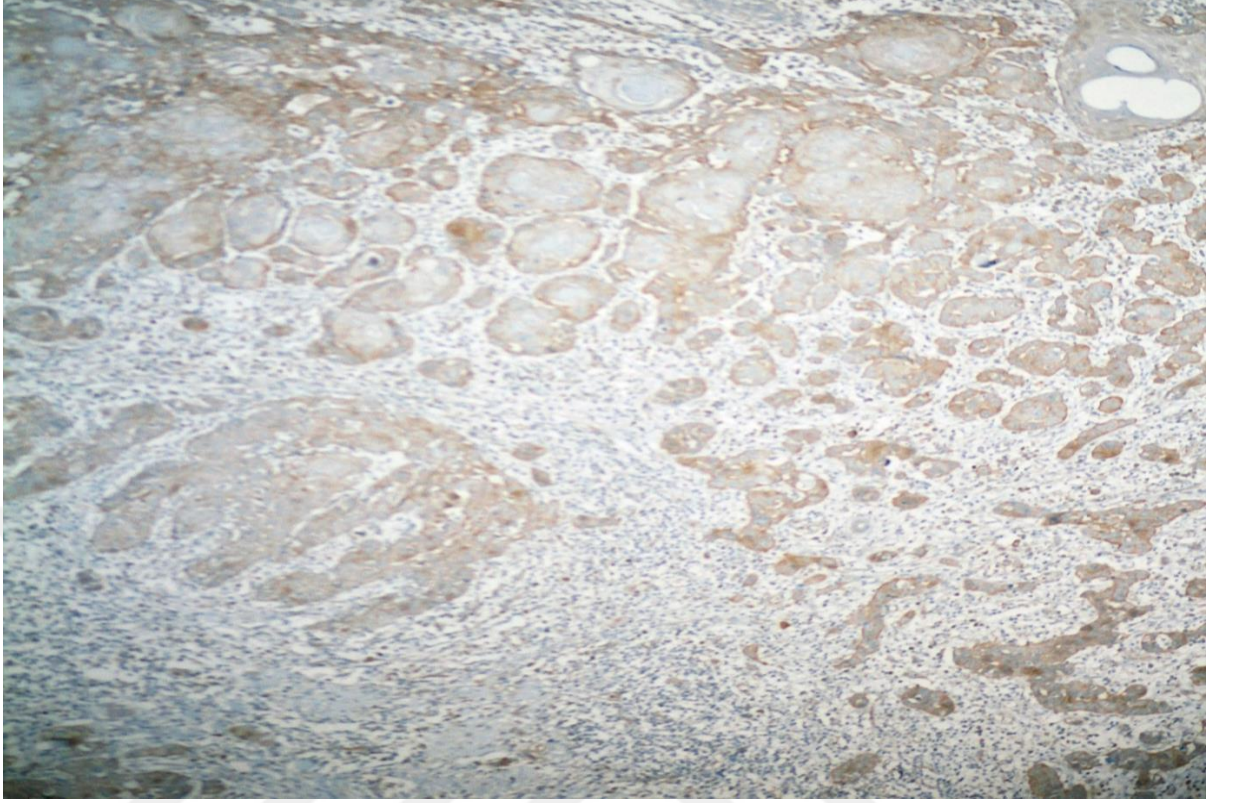
Resim 8: Skor 0 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinde N-kaderin ile membranöz boyanma yok (x40)



Resim 9 : Skor 1 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %1-10'unda membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40)



Resim 10: Skor 2 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %11-80'inde membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40)



Resim 11: Skor 3 N-kaderin ekspresyonu gösteren olgu, tümör hücrelerinin %81-100'ünde membranöz N-kaderin boyanması mevcut (x40)

6. TARTIŞMA

SHK, derinin en yaygın görülen ikinci kanser türüdür (86). İleri yaş erkeklerde daha yüksek insidans gösterdiği bilinmektedir (87). Çalışmamızda mevcut bilgi ile uyumlu şekilde SHK hastalarının yaş ortalaması 73,7 olup erkek oranı %73,9'dur. Çoğu SHK alın, yüz, boyun ve el sırtları gibi güneşe doğrudan maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar (24). SHK'lerin %80-90'ı baş-boyun yerleşimlidir (88). Çalışmamızda da SHK olgularının %65,5'i baş-boyun yerleşimli olup en sık yerleşim yerini temsil etmektedir. SHK'lerde ortalama tümör boyutu 2 cm, tümör kalınlığı 6,2 mm'dir. SHK olgularında LVİ sık görülmemektedir. Literatürde bir çalışmada SHK olgularında LVİ oranı %9,2 olarak bildirilmiştir (89). Çalışmamızda SHK olgularının %3,4'ünde LVİ saptanmıştır. Literatürde, SHK olgularında PNİ sıklığının %2,5 ile %14 arasında değiştiği bildirilmiştir (90). Buna paralel şekilde çalışmamızda SHK olgularının %4,2'sinde PNİ saptanmıştır.

Metastatik hastalık %2 oranındadır ancak dudak ve kulak yerleşimli lezyonlar için bu oran %10-15 civarına yükselir (3). Metastazların %85'i yalnızca lenf nodlarına olur, ancak akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve mediasten tutulumu da görülebilir (3). Literatürde nüks ve metastaza ilişkin farklı oranlar belirtilmekle beraber kapsamlı bir meta-analizde nüks oranının tedavi biçimine bağlı olarak %3,7-10 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da hastaların %5,9'unda nüks veya metastaz saptanmış olup literatür ile uyumlu niteliktedir.

Cerrahi sonrası 10 yıllık sağ kalım %90'nın üzerinde olsa da SHK cilt kanseri kaynaklı ölümlerin melanomdan sonra ikinci en sık nedenidir ve 85 yaş üstü kişilerde cilt kanseri kaynaklı ölümlerin çoğundan SHK sorumludur (87). SHK'nin mortalitesi üzerine yapılan bir çalışmada 3 yıllık hastalıksız sağkalım lezyon boyutunun 4 cm ve üzeri olması, PNİ ve subkutan dokuyu aşan derin invazyon olması gibi risk faktörlerinden en az birisine sahip hastalarda %70 iken risk faktörü bulunmayan hastalarda %100 olarak belirlenmiştir (24). SHK'lerin %1-4'ü ölümcül seyretmektedir (22). Bizim çalışmamızda hastaların %39,5'i 5 yıl içerisinde ex olmuştur. Bu oranın literatürden fazla çıkmış olmasının sebebinin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olmamız nedeniyle fazlaca komorbid hastalığı eş zamanlı olarak bulunan hastaların merkezimize daha sık başvurması ve ölüm nedenlerini net olarak tespit edemememizden kaynaklandığını düşündük.

Oral kanserler, dünya çapında en yaygın on malignite arasında yer almakta ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (38). Erken tanı ve tedaviye rağmen, erken evre OSHK'li hastaların önemli bir kısmı hastalık nedeniyle ölmektedir (38).

OSHK'li hastalar için evre ve diğer bileşenler göz önünde bulundurulduğunda lokal rekürrens ve genel sağkalımı öngören çok parametrelili bir histolojik 'risk değerlendirme' modeli mevcuttur (4). İnvazyon paterni OSHK hastalarında tümör invazivliği için bir kriter olarak kabul edilmiştir. WPOI, tümör/konak ara yüzünde mevcut olan en kötü infiltrasyon şeklini ifade eder ve artan negatif prognostik değere sahip beş tip patern içerir (5, 6). WPOI-1 geniş itici tümör alanı; WPOI-2 parmak benzeri itici invazyon ; WPOI-3 > 15 hücreden oluşan büyük tümör adaları; WPOI-4 ≤ 15 hücre veya tümör dizilerinden oluşan küçük tümör adaları; WPOI-5 ana tümörden veya en yakın satellit tümör nodülünden en az 1 mm uzakta satellit tümör nodülleridir (4, 5). Ekstratümöral perinöral invazyon veya ekstratümöral lenfovasküler invazyon da WPOI-5 olarak sınıflandırılabilir. Tümör yayılımı invaziv tümör kenarında değerlendirilir. WPOI-5 görülme şekli en yaygın olarak tümörün yumuşak doku boyunca yayılmasıdır (7) .

WPOI 1-3 nispeten düşük invazivliği, WPOI 4 ve 5 ise yüksek invazivliği gösterir. OSHK'li olgularda WPOI 1-3 olan hastalar WPOI 4 ve 5 olan hastalarla karşılaştırıldığında, WPOI 4 ve 5 olan hastalarda mortalite, lokorejyonel rekürrens ve okkült servikal metastaz oranlarının daha yüksek olduğunu ve T hücre infiltrasyonunun azaldığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (6).

Çalışmamızda, mevcut literatürde tanımlanan histolojik invazyon paternleri esas alınarak modifiye bir gruplama sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem ile amaçlanan, WPOI'nin prognostik değerini daha detaylı alt gruplar üzerinden incelemek ve morfolojik özellikleri daha somut hale getirebilmektir. Bu doğrultuda, verrüköz karsinomlar itici patern oluşturan invazyon özellikleri nedeniyle Grup 1, en invaziv alanında ≥ 15 tümör hücresinden oluşan adalar bulunan WPOI 1-2-3 paterni ve olgular Grup 2, en invaziv alanında TT tanımının üzerinde hücre sayısına sahip olup 5–15 hücreden oluşan tümör adaları veya dizileri içeren olgular Grup 3, en invaziv alanında TT tanımına uyan ≤ 4 hücreden oluşan küçük adalar veya diziler içeren olgular Grup 4, ana tümörden ≥ 1 mm uzaklıkta invaziv satellit nodül saptanan yani

WPOI 5'i temsil eden olgular ya da ekstratümöral perinöral ve/veya lenfovasküler invazyon gösteren ise Grup 5 olarak tanımlanmıştır.

Bu sınıflandırma ile invazyon paternlerine ait morfolojik farklılıkların daha net ve ayırt edilebilir şekilde ortaya konulması amaçlanmıştır. Mevcut literatürde prognostik önemi vurgulanan TT, örneklem yapısındaki sınırlılıklar nedeniyle istatistiksel analizde bağımsız bir değişken olarak değerlendirilememiştir. Bu durum, TT'nin potansiyel prognostik değerini göz ardı ettirmemekle birlikte, ileride daha geniş örnekleme sahip çalışmalarda ayrıca ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen klinik ve histopatolojik veriler bu grupta temelde analiz edilmiş ancak veriler WPOI ile ilişkili olacak şekilde değerlendirilmiştir.

WPOI, OSHK hastaları için doğrulanmış bir prognoz belirleyicisidir. Bu prognostik değerlendirmeyi basitleştirmek ve değerlendiriciler arasındaki tutarlılığı artırmak için, değerlendirme için önerilen cut-off noktası WPOI-5'in mevcut olup olmadığıdır. WPOI-5'in varlığı lokorejyonel nüks ve hastalığa özgü sağkalım için önemli ölçüde prediktiftir ve lokorejyonel nüks gelişme olasılığı neredeyse %42'dir (7).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde SHK'lerde WPOI değerlendirilmesi üzerine yalnızca tek bir çalışma yapılmış olup bizim çalışmamız gerek örneklem büyüklüğü gerekse değerlendirilen parametrelerin çeşitliliği nedeniyle bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda SHK'de prognoz üzerine etkili olduğu bilenen tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümörün histolojik alt tip, tümör kalınlığı, tümör diferansiasyonu, invazyonun anatomik düzeyi, PNI ve LVI varlığı parametrelerini belirlediğimiz invazyon paterni gruplarıyla karşılaştırdık.

SHK'ler genellikle alın, yüz, boyun ve el sırtları gibi güneşe doğrudan maruz kalan bölgelerde görülmekle birlikte özellikle erkeklerde kulak, skalp ve alt dudağın vermilyon kısmında da görülebilir (24). Dudak ve kulak yerleşimli lezyonlar daha agresif seyreder (2). Kalça, genital bölge ve subungual bölge gibi güneşe maruz kalmayan alanlar da nadiren etkilenebilir (24). Çalışmamızda olgulardaki yerleşim yerleri değerlendirildiğinde grup 1-2 ve grup 3-4-5 olan gruplar arasında **kulak, baş-boyun, genital bölge, üst ekstremité, gövdede tümör yerleşim oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir**. Grup 3-4-5 olan grupta **alt ekstremitéde tümör yerleşim oranı** grup 1-2 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **düşüktür**. Çalışmamızda,

invazyon paternlerine göre yerleşim yerleri arasında genel olarak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir; özellikle, literatürde agresif seyir ile ilişkilendirilen kulak yerleşiminin grup 3-4-5'te artış göstermemesi, yerleşim yeri ile invazyon paterni arasında doğrudan bir korelasyonun olmadığını düşündürmektedir. Yine de çalışmamızdaki olguların %15'ini kulak yerleşimli tümörler oluşturmakta olup olgularımız içerisinde baş-boyun yerleşimli tümörlerden sonra 2. en sık yerleşim yeridir. Kulak yerleşimli olguların bu yüksek prevalansı, bu bölgenin klinik prognoz değerlendirmelerinde özel bir önem taşıdığını düşündürmektedir.

SHK'de çapı 2 cm'den büyük olan tümörlerin nüks etme olasılığı iki kat, metastaz yapma olasılığı ise üç kat daha fazladır (3). Çalışmamızda SHK'lerde hastalıksız sağ kalımı etkileyen bir faktör olan **tümör çapı** (24) grup 5'te ortalama $3,4 \pm 1,8$ cm olarak tespit edilmiş olup diğer gruplardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha **yüksek** olarak bulunmuştur. Tümör çapının artmasıyla beraber WPOI 5 paterninin daha sık gözlenmesi, bu tümörlerin daha agresif bir davranış sergileyerek hızlı büyüme eğiliminde olduğunu ve dolayısıyla hastalık seyrinin daha kötü olabileceğini göstermektedir.

Akantolitik SHK, tümör hücrelerinin kohezyonundaki kayıp nedeniyle oluşan psödoglandüler komponentin görüldüğü bir histolojik SHK alt tipidir. Tümöral hücrelerin büyüme paterni nest ve diziler şeklindedir (2, 34). Nest yapılarının periferindeki hücreler koheziv özellik gösterirken, merkezde gelişen akantoliz, gland benzeri bir yapı izlenimi oluşturur (24). Akantolitik SHK'ler klasik olarak SHK'nin yüksek riskli bir varyantı olarak kabul edilmiştir (35). Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar akantolitik SHK'nin klasik olarak yüksek riskli bir varyant olarak kabul edilmesine rağmen daha agresif bir seyir izlemediğini göstermektedir (36, 37).

İğsi hücreli SHK nadir görülen, az diferansiye bir SHK türüdür. Çoğunlukla skuamöz diferansiasyonun kısmen veya tamamen kaybolduğu iğsi tümör hücrelerinden oluşur (1). İğsi hücreli SHK de, klasik SHK ile karşılaştırıldığında, daha agresif bir klinik seyir gösterme eğilimindedir (3). Çalışmamızda gruplardaki olguların histolojik alt tiplerine göre karşılaştırma gerçekleştirdik. Buna göre grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **iğsi hücreli SHK oranı** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık **göstermedi** ancak grup 3-4-5'te **akantolitik SHK oranı** grup 1-2 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak **daha yüksekti**. Çalışmamızda akantolitik SHK alt tipinin, grup 3-4-5'te anlamlı

olarak daha yüksek oranda bulunması WPOI 4-5 paternlerinin SHK'de de yüksek riskli tümör özellikleriyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Buna karşın, içsi hücreli SHK olgularında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemesi, histolojik alt tiplerin prognostik etkisinin WPOI paternleriyle doğrudan korele olmayabileceğini düşündürmektedir.

SHK'de tümör kalınlığı, melanomlarda olduğu gibi milimetre cinsinden ölçülür ve daha derin cilt invazyonu, artmış nüks ve metastaz oranları ile ilişkilidir (3). SHK'de yüksek riskli histolojik prognostik özelliklerden biri tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olmasıdır (1). Çalışmamızda gruplar arasında tümör kalınlığı açısından fark olup olmadığı araştırılmış ancak grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **tümör kalınlığı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir**. Tümör kalınlığı, SHK'de bilinen önemli prognostik parametrelerden biri olmasına rağmen, çalışmamızda WPOI skorları arttıkça tümörün kalınlığında paralel bir artış izlenmemiştir. Bu durum, invazyon paterninin agresifliği ile tümör kalınlığı arasında doğrudan bir ilişki olmadığını ve bu iki parametrenin prognozu farklı mekanizmalar üzerinden etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Tümörün az diferansiye olması SHK'nin prognozunu etkileyen faktörlerden biridir (1). Metastazlar az diferansiye, uzun süredir var olan ve yetersiz tedavi edilen tümörlerde daha yaygındır (3). Çalışmamızda grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **grade** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermedi** ancak grup 5 olguların **grade'i** grup 1-2-3-4 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksekti**. Elde edilen bulgular, SHK'de WPOI 5 paternine sahip tümörlerin, daha az diferansiye olmasıyla ilişkili olarak daha agresif bir davranış sergileyeceğini ve bu nedenle OSHK literatüründe önerilen WPOI-5 cut-off noktasının SHK'de de prognostik anlam taşıyabileceğini düşündürmektedir.

SHK'de prognoz açısından yüksek risk oluşturan bir diğer histolojik parametre anatomik düzeyin level IV ve V olmasıdır (1). Çalışmamızda grup 3-4-5 olan grupta bulunan olguların **anatomik düzeyi** grup 1-2'deki olgulardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksek** olarak saptanmıştır. Bu veri, WPOI paterni arttıkça daha derin anatomik invazyonun, hastalığın daha agresif seyriyle ilişkili olduğunu göstermektedir ve OSHK literatüründe bildirilen WPOI 4-5 paterni prognostik öneminin SHK için de geçerli olduğunu desteklemektedir.

LVİ, SHK olgularında sık görülmemekle beraber literatürde mevcut bir çalışmada SHK olgularında LVİ oranı %9,2 olarak bildirilmiştir (89). Çalışmamızda grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **LVİ oranı** istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir**. Bunun yanı sıra grup 5'te **LVİ oranı** grup 1-2-3-4'ten anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksek olarak** tespit edilmiştir. Çalışmamızda WPOI 4-5 paterni ile LVİ varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, grup 5'te LVİ oranının anlamlı şekilde yüksek olması, WPOI-5'in prognostik cut-off noktası olarak önemini desteklemektedir. Bununla birlikte, LVİ pozitif vakaların ayrı bir kategori olarak değerlendirilmeyerek direkt grup 5 olarak sınıflandırılması, invazyon paternleri ile LVİ arasındaki potansiyel ilişkinin tam olarak ortaya konmasını sınırlamış olabilir. Bu nedenle, LVİ'nin invazyon paternleriyle olan ilişkisinin daha kesin değerlendirilmesi için, LVİ bulunan vakaların ayrı bir kategori olarak analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. LVİ'nin metastaz potansiyelini artıran bir faktör olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi prognostik değerlendirmeler için önem taşımaktadır.

SHK'de PNİ varlığı lokal invazyon ve metastaz yapma potansiyelini etkileyen faktörlerden biridir (26). PNİ, olguların %2,4-14'ünde görülür (3). Çapı $\geq 0,1$ mm olan sinirlerin perinöral invazyonu, hastalığa özgü yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir (1). Çalışmamızda grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında **PNİ oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık **göstermemiştir**. Ancak grup 5'te **PNİ oranı** grup 1-2-3-4'ten anlamlı ($p<0.05$) olarak daha **yüksek olarak** tespit edilmiştir. Grup 5'te PNİ oranının anlamlı şekilde yüksek olması, WPOI-5'in prognostik cut-off noktası olarak önemini desteklemektedir. Bununla birlikte, LVİ'de olduğu gibi PNİ bulunan vakaların da ayrı bir kategori olarak değerlendirilmeyerek direkt grup 5 olarak sınıflandırılması, invazyon paternleri ile PNİ arasındaki potansiyel ilişkinin tam olarak ortaya konmasını sınırlamış olabilir. Bu nedenle, PNİ'nin invazyon paternleriyle olan ilişkisinin daha net değerlendirilmesi için, PNİ görülen vakaların ayrı bir kategori olarak analiz edilmesi gerekmektedir. PNİ'nin lokal invazyon ve metastaz yapma potansiyelini artıran bir faktör olduğu ve mortaliteyi %30'a varan bir şekilde etkilediği göz önünde bulundurulduğunda, bu ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi prognostik değerlendirmeler için oldukça kıymetlidir.

SHK’de metastaz ihtimali yerleşim yerine bağlı olarak %10-15 oranına kadar yükselebilir (3). Nüks ve metastaz oranları literatürde değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, tedavi şekline bağlı olarak nüks sıklığının %3,7-10 arasında değiştiği, yapılan büyük ölçekli bir meta-analizle doğrulanmıştır (2).

Agar ve ark. Yaptığı bir çalışmada, WPOI 4-5 paternlerinin SHK’de nodal metastaz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle de WPOI 4-5 varlığı, artmış metastatik potansiyelle ilişkilendirilmiş ve WPOI paternlerinin prognozla anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (42). Buna karşın çalışmamızda SHK’lerde grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında takipte nüks/metastaz oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, teorik olarak WPOI ile beklenen prognostik farkı desteklemiyor gibi görünse de örneklem büyüklüğü, takip süresinin sınırlılığı veya diğer prognostik faktörlerin etkisi gibi nedenlerden etkilenmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle WPOI’nin SHK’deki prognostik etkisini değerlendirmek için yeterli istatistiksel güce sahip, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de grup 3-4-5’te bulunan olgularının anatomik düzeylerinin daha yüksek olması ve akantolitik SHK vakalarının anlamlı fark oluşturacak şekilde fazla bulunması gibi veriler literatürde agresif tümör davranışıyla ilişkilendirilen WPOI 4-5’in, SHK’de de daha kötü prognoz eğilimini desteklediğini gösterir niteliktedir.

OSHK literatüründe önerilen WPOI 5 cut-off noktasına istinaden çalışmamızda ayrıca grup 1-2-3-4 ve grup 5 arasında takipte nüks veya metastaz varlığı da karşılaştırılmış ancak anlamlı ($p>0.05$) **farklılık görülmemiştir**. Çalışmamızda grup 5 ile diğer gruplar arasında nüks/metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da grup 5’te tümör çapının anlamlı olarak daha büyük olması, tümör grade’inin anlamlı olarak daha yüksek olması, PNI ve LVI varlığının anlamlı olarak daha fazla bulunması literatürde agresif tümör davranışıyla ilişkilendirilen WPOI 5’in, SHK’de de daha kötü prognoz eğilimini desteklediğini göstermektedir. Bu bulgular, daha büyük örneklemli çalışmalarda grup 5’in prognostik değerinin daha güçlü biçimde ortaya konabileceğini düşündürmektedir.

OSHK’de WPOI iyi bilinen bir prognostik faktör olmasına ve CAP kılavuzlarına göre oral kavite malignitelerinin raporlanması için gerekli kriter olarak

belirtilmesine rağmen, mevcut literatürün azlığı nedeniyle patoloji raporlarında hala her zaman rapor edilmemektedir. WPOI derecelendirmesi gibi histopatolojik veriler, hangi düşük evreli hastaların lokorejyonel nüks açısından önemli risk altında olduğunu tahmin etmek için yararlı bir yardımcıdır ve buna göre yüksek riskli hastalar için daha ileri adjuvan tedaviler düzenlenebilir ve yönetimleri bireyselleştirilebilir (40).

Çalışmamızda, WPOI ile, histolojik alt tip, tümör çapı, tümör diferansiyasyon derecesi, anatomik invazyon düzeyi, PNI ve LVI gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, WPOI'nin yalnızca OSHK'de değil, SHK'de de tümör biyolojisini ve klinik davranışı yansıtan güçlü bir histopatolojik gösterge olduğunu ortaya koymakta olup, WPOI değerlendirmesinin SHK için de rutin patoloji raporlarına dahil edilmesinin, hastaların risk sınıflamasında daha hassas bir öngörü sağlayarak tedavi planlamasını bireyselleştirme açısından klinik karar süreçlerine anlamlı katkı sunacağı kanaatini desteklemektedir.

SHK'lerin %1-4'ü ölümcül seyretmektedir (22). SHK mortalitesi üzerine yapılan bir çalışmada 3 yıllık hastalıksız sağkalım lezyon boyutunun 4 cm ve üzeri olması, PNI ve subkutan dokuyu aşan derin invazyon olması gibi risk faktörlerinden en az birisine sahip hastalarda %70 iken risk faktörü bulunmayan hastalarda %100 olarak belirlenmiştir (24).

Çalışmamızda grup 3-4-5'teki olgularda ex oranı, grup 1-2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha **düşük** saptanmıştır ($p<0.05$). Bununla birlikte, aynı grupta ex olana kadar geçen süre anlamlı düzeyde **daha kısa** bulunmuştur ($p<0.05$). Öngörülen **sağkalım süresi** açısından değerlendirildiğinde, grup 1-2 (ortalama 50,2 ay) ile grup 3-4-5 (ortalama 55,2 ay) arasında gözlemlenen fark istatistiksel olarak **anlamlı değildir** ($p>0.05$). Bu bulgular, grup 3-4-5'te mortalite insidansının daha düşük olduğunu, ancak ex gerçekleşen vakalarda mortal seyrin daha kısa sürede geliştiğini ortaya koymaktadır. Bu da WPOI 4-5'in mortal seyrin hızını etkileyebileceğini düşündürdüğünden invazyon paterninin daha agresif seyredeceği bilgisiyle tutarlılık göstermektedir. Sağkalım analizleri değerlendirildiğinde ise her iki grup benzer prognostik davranış sergilemektedir.

TT, invaziv tümör alanında stromaya dağılmış şekilde bulunan izole tek tek hücreler veya en fazla dört hücreden oluşan küçük hücre kümeleri şeklinde tanımlanmaktadır (8). Son zamanlarda özellikle kolorektal karsinomlar başta olmak

üzere birçok malignitede TT, dikkat çeken önemli bir prognostik parametre olarak öne çıkmıştır (43).

TT, neoplastik hücrelerin mezenkimal bir fenotip kazanmasıyla ilişkili olup, bu durum hücrelerin tümörü çevreleyen stromaya infiltrasyonunu, kan ve/veya lenfatik damarlar yoluyla invazyonunu kolaylaştıran EMT'nin morfolojik bir yansıması olarak kabul edilmektedir (43, 44). TT aynı zamanda tümör hücreleri arasındaki kohezyonun azalmasını, hücrelerin göç etme kapasitesini ve aktif invazyon yeteneğini göstermektedir (45).

Çalışmamızın hipotezi esas olarak WPOI paternlerine dayanmakla birlikte oluşturduğumuz gruplara göre grup 1-2-3 TT bulunmayan olguları, grup 4-5 ise TT bulunan olguları temsil etmektedir. Karayannopoulou ve ark.'nın yaptığı çalışmada SHK'de TT ile anatomik invazyon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup bizim çalışmamızda da benzer şekilde grup 4-5'te anatomik düzey grup 1-2-3'teki olgulardan anlamlı olarak daha yüksekti (9). Yine aynı çalışmada Karayannopoulou ve ark. SHK'de TT yüksek olan olgularda tümör diferansiasyonunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da grup 4-5'te grade grup 1-2-3'ten anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ayrıca bu çalışmada **LVİ varlığı**, yüksek tümör budding skoru ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde grup 4-5'te LVİ oranı grup 1-2-3'ten anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Çalışmamızdaki bu bulgular Karayannopoulou ve ark.'nın çalışmasıyla yüksek oranda paralellik göstermekteydi.

Öte yandan Fujimoto ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada SHK'de TT ile anatomik invazyon düzeyi arasında beklenmedik bir şekilde negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yazarlar bu durumu, papiller dermisin, retiküler dermisin ve subkutanöz yağ dokusunun farklı kolajen tiplerinden oluşmasının TT'yi etkileyebileceği yönünde yorumlamışlardır (46). Bizim çalışmamızdaki bulgularımız ise Fujimoto ve ark.'nın aksine, TT varlığı anatomik derinliğe eşlik eden bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

P-kaderin ve N-kaderin

Epitelyal hücreler genellikle komşu hücrelerle sıkı bağlantılar kurarak hayatta kalır, mezenkimal hücreler ise epitelyal hücrelere göre daha yüksek bir göç kapasitesine sahip, fiziksel ve immünolojik bariyerleri aşma kabiliyeti bulunan, kendi

kendine yetebilen hücrelerdir. Bazı özel durumlarda epitel hücreleri bulundukları bölgeleri terk eder ve mezenkimal özellikler kazanırlar (10). Bir epitel hücresinin mezenkimal bir fenotip kazandığı karmaşık ve reversibl biyolojik bu süreç EMT olarak adlandırılır (11). EMT'ye uğrayan kanser hücreleri, bazal membranı geçerek stromaya invaze olabilir ve bu sayede uzak organlara metastaz yapma yeteneği kazanırlar (11).

EMT, aynı zamanda hücre-hücre bağlantılarının ve hücre polaritesinin kaybını da içeren bir dönüşüm sürecidir. Kaderinlerin sadece adezyonu düzenleyen değil aynı zamanda migrasyon, proliferasyon, apoptoz ve hücre farklılaşması gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen sinyaller gönderebileceğine dair kanıtlar da vardır. Tüm bu değişiklikler bazal membran bütünlüğünün kaybına yol açar. Hücreler tek tek, lenfatik ve hematogen yollarla yayılabilir ve uzak metastaz yapabilir (12).

EMT'de rol oynayan ana hücreler arası yapılar adherens bağlantılarıdır. P-kaderin epidermisin bazal tabakasında bulunur. Doku mimarisinin korunmasındaki rolünün yanı sıra karsinomlarla da yüksek oranda ilişkilidir (54, 55). Bazal hücrelerin dermal yüzeyinde P-kaderin eksprese edilmez. Bu nedenle, P-kaderin'in epidermisin proliferatif komponenti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür ve kanser invazyonunda olası bir rolüne ilişkin araştırmalara yol açmıştır (13, 15).

Klasik kaderinlerin anormal ekspresyonunun birçok karsinomda tümör invazyonu ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14). P-kaderin, çeşitli kanserlerde önemli prognostik öneme sahip bir pan-kanser geni olarak tanımlanmıştır ve hücre büyümesi ve göçü için önemlidir. Bununla birlikte, kanserdeki rolü kanser türüne özgüdür (56). P-kaderin, kanser progresyonu sırasında down-regüle edildiği bir kanser tipinde bir tümör supresör; anormal ekspresyonun meydana geldiği bir kanser tipinde bir invazyon promotörü olarak hareket edebilir (57).

SHK'de EMT süreci premalign değişikliklerden uzak makrometastatik tümör oluşumuna kadar karsinogenezinin her aşamasını etkileyebilir (12). Ancak EMT'nin SHK'nın metastatik potansiyelindeki önemi henüz araştırılmamıştır (50). Primer SHK'de EMT hakkında vücudun diğer bölgelerindeki skuamöz hücreli karsinomlar ile karşılaştırıldığında çok az şey bilinmektedir. (10).

Literatürde, SHK'de P- ve N-kaderin ekspresyonunu inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır, WPOI ve P-kaderin ekspresyonunu inceleyen çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamızda, SHK olgularında p- ve N-kaderin

immünekspresyonunu değerlendirmeyi ve bu ekspresyon ile WPOI grupları arasında olası ilişkiyi araştırdık.

Literatür bilgileri ışığında P-kaderin immünhistokimyal boyasının deri eksizyon materyallerinin lezyonsuz epidermis bazal tabaka hücrelerinde membranöz boyanmasını pozitif kontrol olarak değerlendirdik (54). Literatürde P-kaderin immünhistokimyasal boyasının çeşitli değerlendirme yöntemleri mevcut olmakla birlikte, Lo muzio ve ark. yapmış olduğu çalışma örnek alınarak invaziv alanının tamamında tümör hücrelerindeki P-kaderin ile membranöz immünreaktivite kaybı yüzde olarak not ettik ve P-kaderin ile immünreaktivite kaybı $\leq 5\%$ olan vakaları: kayıp yok (negatif); $> 5\%$ olan vakaları: kayıp mevcut (pozitif) olarak grupladık (58).

N-kaderin immünhistokimyasal boyasının normal böbrek dokusundaki proksimal tubul epitelinde membranöz boyanma pozitif kontrol olarak değerlendirdik (85). Literatür bilgileri göz önünde bulundurularak invaziv tümör alanının tamamı değerlendirildi ve invaziv tümör hücrelerindeki N-kaderin ile membranöz immünreaktivite gösteren hücreler yüzde olarak not ettik (69, 70). Literatürde N-kaderin immünhistokimyasal boyasının da çok sayıda farklı değerlendirme yöntemi mevcut olmakla birlikte, çalışmamızda Pogorzelska-Dyrbuś ve ark.'nın çalışmasında kullanılan N-kaderin ekspresyonu yüzdelik cut-offlarını örnek alarak benzer şekilde, N-kaderin ile immün reaktif göstermeyen vakaları: skor 0, %1-10 hücrede immünreaktive gösteren vakaları: skor 1; %11-80 hücrede immünreaktive gösteren vakaları: skor 2; %81-100 hücrede immünreaktive gösteren vakaları: skor 3 olacak şekilde sınıflandırdık (82).

P-kaderin

Yaptığımız incelemede vakaların %50,4'ü P-kaderin ile pozitif immün ekspresyon gösterirken %48,7'sinde negatif ekspresyon izlendi. Grup 1-2 ve grup 3-4-5 arasında ***P-kaderin pozitifliği*** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık **göstermedi**. Bu bulgular, P-kaderin ekspresyonunun ne genel olarak SHK biyolojisi ile ne de WPOI grupları ile doğrudan ilişkili olabileceğini destekleyen bir kanıt sunmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamızda P-kaderinin invaziv davranış ya da histolojik invazyon paternleriyle bağlantılı bir belirteç olmadığı gözlemlenmiştir.

Lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde, kulak yerleşimli SHK'lerde P-kaderin pozitifliği anlamlı düzeyde **daha yüksek** bulunmuştur ($p=0.022$). Literatürde kulak yerleşimli SHK'lerin daha agresif seyrettiğine dair veriler mevcut olsa da (1) bu durum P-kaderin ekspresyonunun sadece bazı lokalizasyonlar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Histolojik alt tiplere göre yapılan değerlendirmede, akantolitik SHK alt tipinin tamamı P-kaderin pozitif ekspresyon gösterirken ($p=0.004$), keratoakantom benzeri SHK'lerin tamamı P-kaderin negatifti ($p=0.011$). Bu bulgular, P-kaderin ekspresyonunun belirli histolojik tiplere özgü ekspresyon paternleri gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle akantolitik SHK'nin kohezyon kaybı ile karakterize olması P-kaderin'in hücrel yapının bozulduğu ve EMT'ye yatkınlık gösteren alt tiplerde daha belirgin ekspresyon izleneceğinin bir göstergesi olabilir.

P-kaderin ekspresyonu ile klasik prognostik faktörler olan yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör kalınlığı, anatomik invazyon düzeyi ve diferansiyasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Örneğin, pozitif grupta yaş ortalaması 76,1, negatif grupta ise 71,6 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.129$). Aynı şekilde, tümör çapı, kalınlığı, grade ve Clark level gibi morfolojik parametreler açısından da anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular, P-kaderin'in SHK'deki klasik klinikopatolojik parametrelerle korele olmadığını düşündürmektedir.

PNİ ve LVİ varlığı açısından değerlendirildiğinde, P-kaderin pozitif grubun %1,7'sinde PNİ, %5'inde LVİ izlenmiş; negatif grupta ise bu oranlar sırasıyla %6,9 ve %1,7'dir. Anlamlı fark saptanmasa da ekspresyon kaybı ile daha düşük PNİ oranının birlikte görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum, P-kaderin'in tümör invazyonundaki rolünün karmaşık olabileceğini düşündürmektedir. Bu veri, istatistiksel gücün sınırlı olması nedeniyle anlamlılık düzeyine ulaşmamış olabilir, bu ilişkinin doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Takip ve sağkalım verileri açısından değerlendirildiğinde, P-kaderin ekspresyon durumuna göre rezidü/nüks varlığı, ex olma oranı ve ex süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak P-kaderin negatif grupta ex oranı %63,8 iken, pozitif grupta bu oran %46,7 olup anlamlılığa yakın bir fark izlenmiştir ($p=0.062$). Ayrıca 60 ay ve üzeri sağkalım, negatif grupta %69 iken pozitif grupta %51,7 olarak saptanmıştır. Bu veriler, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla

birlikte, P-kaderin negatifliğinin (yani ekspresyonun korunmasının) daha uzun sağkalım ve daha iyi prognozla ilişkili olabileceğine dair bir eğilimi göstermektedir.

Çalışmamızda P-kaderin ekspresyonunun grup 1-2 ile grup 3-4-5 arasında benzer oranlarda izlenmiş olması, Furukawa ve arkadaşlarının fare modellerinde epidermal karsinogenezin farklı evrelerini temsil eden hücre hatlarında, hücre farklılaşmasından bağımsız olarak P-kaderin ekspresyonu saptadıkları çalışmanın bulgularıyla örtüşmektedir (62). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da P-kaderin ekspresyonu, invaziv morfolojik paternleri yansıtan grup ayrımlarıyla anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu bulgular, P-kaderin'in SHK'de tümör invazyon paternlerinden bağımsız bir şekilde eksprese olabileceğini düşündürmektedir.

Pogorzelska-Dyrbus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metastatik olmayan SHK örneklerinde P-kaderin ekspresyonunun normal cilde benzer şekilde korunduğu, buna karşılık metastatik SHK'lerde ekspresyonun azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, P-kaderinin cilt karsinogenezinde belirleyici bir rol oynamadığı öne sürülmüştür (64). Bizim çalışmamızda da P-kaderin pozitifliği, invazivlik düzeyini yansıtan WPOI gruplarıyla anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Ayrıca nüks/metastaz, ex durumu ve sağkalım süresi gibi klinik parametrelerde de P-kaderin ekspresyon düzeyine göre anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum, söz konusu çalışmadaki bulgularla tutarlılık göstermekte olup, P-kaderin'in SHK'de tümör invazyonu ve progresyonu üzerinde doğrudan belirleyici bir rolü olmadığını, ekspresyon düzeyinin tümör davranışından bağımsız bir şekilde izlenebileceğini düşündürmektedir.

Wakita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SHK'de P-kaderin ekspresyonunun up-regüle olduğu ve bu durumun tümör oluşumu ile progresyonunda aktif rol oynadığı bildirilmiştir (63). Ancak çalışmamızda, P-kaderin ekspresyonu ile agresif davranışı yansıttığı kabul edilen WPOI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca P-kaderin pozitifliği, PNI, LVI, nüks ve sağkalım gibi klinikopatolojik parametrelerle de anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu sonuç, P-kaderinin SHK'de tümör invazivliği ya da tümör agresifliği ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmalar arasındaki bu çelişki, P-kaderin'in tümör invazivliği üzerindeki etkisinin sanılandan daha sınırlı olabileceğini göstermektedir.

İslam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SHK'den türetilmiş UM-SCC-11B hücre hattında P-kaderin ekspresyonunda azalma saptanmış ve bu azalma ile birlikte hücrelerin dağınık, fibroblastik bir fenotip kazandığı gösterilmiştir (65). Bu bulgu, P-kaderin düzeyindeki düşüşün hücre morfolojisi ve diferansiyasyonu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda, P-kaderin ekspresyon durumu ne WPOI grupları ne de tümör diferansiyasyon derecesiyle anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu durum, P-kaderin kaybının histomorfolojik agresiflik ya da tümör diferansiyasyonu üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda P-kaderin ekspresyonu ile WPOI grupları başta olmak üzere, SHK ile ilişkili çoğu klinikopatolojik parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde P-kaderin'in bazen ekspresyonunun bazen de ekspresyon kaybının invazyon ve progresyonla ilişkili olabileceğini öne süren bazı çalışmalar bulunsa da elde ettiğimiz bulgular, bu molekülün SHK biyolojisinde prognostik belirteç olarak sınırlı bir değere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, P-kaderin'in SHK'deki rolünün netleştirilmesi için daha büyük örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

N-kaderin

N-kaderin, homotipik ve heterotipik hücre-hücre adezyonunu sağlayan klasik kaderinlerin kalsiyum bağımlı adezyon molekülü ailesinin bir üyesidir (18). N-kaderin, hücre canlılığını ve hareketini destekleyen önemli bir moleküldür (68). N-kaderin normalde nöral dokuda ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilir, ancak bazı epitelyal malignitelerde anormal şekilde eksprese edilebilir (16, 17). Yapılan çalışmalarda epitelyal hücrelerde anormal N-kaderin ekspresyonunun malignite ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hücre membranında veya sitoplazmada artmış N-kaderin ekspresyonu solid tümörlerin progresyonu ve metastazı ile ilişkilidir (53). Çalışmamızda da grup 3-4-5'te N-kaderin skorlarının anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış olması, bu molekülün invaziv paternler ile ilişkili olduğunu düşündürmekte ve literatür bilgilerini desteklemektedir.

N-kaderin, kanser hücrelerindeki farklı lokalizasyonları nedeniyle farklı biyolojik işlevler göstermektedir. N-kaderin'in anormal ekspresyonu, metastazın

önemli basamakları olan anjiyogenez, heterotipik adezyon ve invazyon süreçleriyle ilişkilidir (70).

Kanserde N-kaderinin artan ekspresyonu tümör agresifliğiyle yaygın olarak ilişkilidir. Birçok çalışma epitelyal ve bazı epitelyal olmayan solid tümörlerde yükselmiş N-kaderin düzeyi ile lokalize tümör invazyonu ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik özellikler ve kötü hasta prognozu arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (18). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, WPOI 4-5'i temsil eden grupta N-kaderin skorları anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup, bu molekülün SHK'de morfolojik invazivlik ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak N-kaderin ekspresyon düzeyi ile sağkalım süresi veya ex olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının sınırlı olmasına bağlı olabilir.

Hücrelerin normalde o hücre tipinde bulunmayan bir kaderin izoformunun ekspresyonunu indüklendiği, epitel hücrelerinin invazyonu sırasında kaderin dinamiklerini düzenleyen bir mekanizma olan kaderin değişiminde en sık gözlenen örnek N-kaderin kazanımıdır (17). Kanser hücrelerinin invazyonu artırdığı temel mekanizmalar, hücreler arası adezyonun çözülmesi ve EMT'nin bir parçası olarak mezenkimal fenotip edinilmesidir. Diğer hücrelere ve hücre dışı matrikse bağlanan bir hücre adezyon molekülü olan P-kaderin inhibisyonu, EMT ile ilişkili N-kaderin'i upregüle eder (56). Çalışmamızda, P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, EMT sürecinde beklenen klasik “kaderin switching” modelinden sapma olabileceğini düşündürmektedir. SHK gibi heterojen yapıya sahip tümörlerde bu moleküllerin ekspresyonu farklı sinyal yolları tarafından ayrı ayrı düzenleniyor olabilir. Ayrıca, P-kaderin'in bazı kanser türlerinde tümör supresif, bazılarında ise tümörojenik rol üstlenmesi gibi değişken etkileri, SHK'de bu iki molekül arasında beklenen zıt korelasyonun görülmemesine sebep olmuş olabilir. Bu nedenle, P- ve N-kaderin ekspresyonlarının SHK'deki biyolojik davranışı nasıl etkilediğini ortaya koymak adına daha geniş örneklemli, tamamlayıcı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Metastaz, mezenkimal-epitelyal tranzisyon ve metastatik organdaki hücrelerin kök hücre benzeri özellikler kazanması da dahil olmak üzere, hücresel plastisite ile mümkün olmaktadır (73). N-kaderinin MMP-9 ekspresyonunu artırarak tümör

metastazını desteklediği düşünülmektedir (70). N-kaderin, hematojen metastaz için uygun bir koşul sağlayan heterotipik adezyonu düzenleyerek kanser hücrelerini anoikisten korumada hayati bir rol oynar (70).

N-kaderin, anjiogeneze ve damar bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar (71). Tümör büyümesi, yeterli kan akışına bağlı olduğundan anjiyogeneze tümör büyümesi için temel bir rol oynar dolayısıyla tümör büyümesi N-kaderine bağlıdır (71). Çalışmamızda grup 3-4-5'te N-kaderin skorları anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş; bu grupta aynı zamanda tümör çapı ve anatomik invazyon düzeyi anlamlı düzeyde yüksek, LVİ oranı da belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, N-kaderin'in SHK'de daha invaziv morfolojiyle, tümör büyümesi ve anjiogeneze ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak istatistiksel analizde, N-kaderin ekspresyonu tek başına değerlendirilerek tümör çapı, kalınlığı veya LVİ varlığı ile ilişkisi araştırıldığında aralarında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı, gruplar arası dağılımın homojen olmaması veya tümör progresyonunun değişken parametrelerden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabilir. N-kaderin, progresyonda rol oynayan birçok mekanizmadan yalnızca birini temsil ediyor olabilir; bu nedenle, izole bir parametre olarak anlamlı korelasyon göstermemesi biyolojik karmaşıklığı yansıtır olabilir.

N-kaderin'in yüksek ekspresyonunun tümör agresifliği ile ilişkili olduğu ve akciğer, meme, prostat, pankreas kanseri, melanom, multipl miyelom ve OSHK gibi birçok neoplazide pozitif eksprese edildiği gösterilmiştir. Tümörlerdeki anormal N-kaderin ekspresyonunun tümör klinik evresi, diferansiasyonu, invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (70). Artmış N-kaderin ekspresyonunun prostat, akciğer ve mesane kanseri gibi çeşitli epitelyal malignitelerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (18). Bizim çalışmamızda da N-kaderin skorları morfolojik olarak daha invaziv gruplarda anlamlı olarak yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir.

OSHK üzerinde yapılan N-kaderin çalışmaları çok sınırlı olmakla birlikte, çalışmalarda süperfisyal iyi diferansiye kanserlerde N-kaderin ekspresyonunun olmadığını ve derin infiltrasyon gösteren kanserlerde güçlü boyanma olduğunu göstermiştir. N-kaderin ekspresyonuyla derece ve evre ile ilişkili histopatolojik parametreler arasında korelasyon bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda da grup 3-4-

5'te *N-kaderin skoru* grup 1-2'den anlamlı olarak **daha yüksekti** ($p<0.05$). Bu bulgu, N-kaderin ekspresyonunun SHK'de de daha invaziv morfolojik paternlere sahip tümörlerde belirgin şekilde arttığını ve tümör agresifliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce de bahsedilen İslam ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SHK'den türetilmiş UM-SCC-11B hücre hattında N-kaderin ekspresyonunun arttığı, buna karşılık P-kaderin ekspresyonunun azaldığı ve hücrelerin dağınık, fibroblastik bir fenotip kazandığı gösterilmiştir (65). Bu bulgular, N-kaderin'in hücre-hücre adezyonunu bozarak hücre morfoloji üzerinde de etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Söz konusu çalışma in vitro ortamda yürütülmüş olmakla birlikte, bizim klinik SHK örneklerine dayalı çalışmamızda da N-kaderin ekspresyonu ile invaziv morfolojik paternler (grup 3-4-5) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda örneklerde elde edilen sonuçların, söz konusu çalışma ile paralellik göstermesi, N-kaderin'in SHK'de invaziv potansiyelin biyobelirteci olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Blaschuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal epitelyal hücrelerde N-kaderin ekspresyonu izlenmediği; buna karşın, az diferansiye karsinom hücrelerinde E-kaderin kaybıyla beraber N-kaderin ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (71). Bu durum, EMT sürecinde kaderin değişimi ile karakterize olan dönüşümün, özellikle az diferansiye tümörlerde belirginleştiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise invaziv morfolojik özellikler gösteren grup 3-4-5'te N-kaderin ekspresyonu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; bu, agresif tümör biyolojisi ile N-kaderin pozitifliği arasında olası bir ilişkiyi desteklemektedir. Ancak, N-kaderin ekspresyonu ile tümör diferansiyasyon derecesi (grade) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürde öne sürülen diferansiyasyon kaybı ile N-kaderin kazanımı sürecinin her SHK olgusunda gözlenmeyebileceğini düşündürmektedir.

Yakın zamanda Pogorzelska-Dyrbuś ve arkadaşları tarafından yapılan ve SHK'de N-kaderin ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada, vakaların %14'ünde hücrelerin %50'sinden fazlasında; %10'unda %26-50 arasında ve %8'inde ise %25'ten az N-kaderin ekspresyonu saptanmıştır (82). Bu veriler değerlendirildiğinde, toplamda vakaların yalnızca yaklaşık %32'sinde N-kaderin pozitifliği raporlanmıştır. Buna karşın, bizim çalışmamızda bu oran daha yüksektir; vakaların toplamda

%86,6'sında değişen düzeylerde N-kaderin pozitifliği saptanmıştır. Bu fark, öncelikle iki çalışma arasında kullanılan skrlama sistemleri, cut-off değerleri, immünohistokimyasal değerlendirme kriterleri, kullanılan N-kaderin immünhistokimyasal boyasının klon farklılığı ve örneklem büyüklüğü gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda izlenen yüksek pozitiflik oranı, N-kaderin'in SHK'de yaygın biçimde eksprese edilen ve tümör progresyonuyla ilişkili olabilecek bir molekül olduğunu desteklemektedir. Ancak, kullanılan cut-off değerlerinin klinik karşılığının henüz standartlaştırılmamış olması, N-kaderin'in anlamını yorumlamada farklı çalışmalardan elde edilen veriler arasında doğrudan kıyaslama yapılmasını güçleştirmektedir. Bu durum, N-kaderin'in SHK'de invazivlik ve tümör progresyonuna etkisini daha net ortaya koymak için metodolojik olarak standartlaştırılmış, geniş ölçekli çalışmalara olan ihtiyaı da vurgulamaktadır.

Ayrıca alışmamızda N-kaderin ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör kalınlığı, anatomik invazyon düzeyi ve diferansiyasyon derecesi gibi klasik prognostik parametreler arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak grup 3-4-5'te hem N-kaderin skorları hem de tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, N-kaderin'in tümör çapı gibi bazı morfolojik parametrelerle dolaylı ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak N-kaderin pozitifliği tek başına bu değişkenler ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bulgularımız, N-kaderin'in SHK'de klasik klinikopatolojik parametrelerden ziyade, daha çok morfolojik invazivlik paternleriyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak alışmamızda SHK olgularında tümör invazyon paternlerini yansıtan WPOI sınıflaması, immünhistokimyasal belirteçler olan P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonlarıyla birlikte değerlendirilmiş, bu parametrelerin tümör özellikleri ve olguların klinikopatolojik özellikleri ilişkileri kapsamlı şekilde analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, WPOI'nin SHK'de tümör agresifliğini ve histolojik invazivliği yansıtan güçlü bir prognostik parametre olduğunu ortaya koyarken; P-kaderin ve N-kaderin'in bu süreçlerdeki rollerine dair daha sınırlı ama dikkat çekici sonuçlar sunmuştur.

Çalışmamızda OSHK'deki WPOI'yi esas olarak oluşturduğumuz grup 3-4-5 olgularımızda yaş ortalamasının daha yüksek, anatomik invazyon düzeyinin yüksek, akantolitik SHK tipinin oranının daha fazla ve ex olana kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, bu grubun genel olarak daha agresif tümör biyolojisini yansıttığını göstermektedir. Öte yandan, grup 5'te tümör çapı, tümör grade'i, PNI ve LVI varlığının anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, WPOI-5 paterninin SHK'de invazivlik ve kötü prognostik göstergelerle güçlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu veriler, OSHK literatüründe prognostik önemi vurgulanan WPOI sisteminin SHK için de benzer şekilde geçerli olabileceğini düşündürmekte ve bu parametrenin SHK patoloji raporlamasında da dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

P-kaderin açısından yapılan değerlendirmede, bu molekülün ekspresyonu ile WPOI grupları, sağkalım süresi, PNI, LVI ya da diğer klasik yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümörün anatomik invazyon düzeyi, tümör diferansiyasyonu, tümör kalınlığı gibi klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak akantolitik SHK gibi bazı histolojik tiplerde daha yüksek ekspresyon izlenmesi ve kulak yerleşimli olgularda pozitifliğin daha yüksek saptanması, P-kaderin'in bazı tümör alt tipleri veya lokalizasyonlara özgü ekspresyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, genel olarak SHK'de P-kaderin'in prognostik bir belirteç olarak sınırlı değere sahip olduğu izlenmiştir.

N-kaderin ise özellikle grup 3-4-5'te anlamlı olarak daha yüksek ekspresyon göstermiştir. Bu durum, literatürde tanımlanan EMT ve "kaderin switching" süreçleriyle uyumlu görünmekte, N-kaderin'in SHK'de morfolojik invazivlikle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu molekülün ekspresyonu ile doğrudan yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümörün anatomik invazyon düzeyi, tümör diferansiyasyonu, PNI, LVI, nüks/metastaz ya da sağkalım süresi gibi klinik sonuçlar arasında doğrudan anlamlı ilişki saptanamamıştır. Ayrıca P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonları arasında da beklenen zıt korelasyon izlenmemiştir. Bu durum, SHK'nin biyolojik heterojenliği, EMT sürecinin değişkenliği ve moleküler regülasyon farklılıkları ile açıklanabilir. Ayrıca, invazivlik ve tümör biyolojisiyle ilişkileri göz önüne alınarak, özellikle N-kaderin'in bazı hedefe yönelik tedavilere yanıtı

öngörebilecek potansiyel bir prediktif biyobelirteç olup olamayacağı da ileri araştırmalarla değerlendirilmelidir.

Nihayetinde, çalışmamız WPOI'nin SHK'de morfolojik invazyonu ve prognostik riskleri yansıtmak açısından değerli bir histopatolojik kriter olduğunu vurgularken; P-kaderin ve N-kaderin'in tümör progresyonundaki rollerinin daha karmaşık ve sınırlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu moleküllerin SHK'deki prognostik değerlerinin daha net olarak belirlenebilmesi için, daha büyük örneklemli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇLAR

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde tanısı konmuş kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) olgularında, tümör invazyon paternini yansıtan en kötü invazyon paterni (WPOI) sınıflaması ile hücre adezyon molekülleri olan P-kaderin ve N-kaderin'in immünohistokimyasal ekspresyonları değerlendirilmiş; bu parametrelerin klasik klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucuna göre:

- SHK hastalarının yaş ortalaması 73,7'dir. Erkek/kadın oranı 2,8:1 olarak hesaplanmıştır.
- SHK olgularında tümör en sık baş-boyun bölgesinde yerleşmiş olup ortalama tümör çapı 2 cm, tümör kalınlığı 5 mm olarak ölçülmüştür.
- Olguların %3,4'ünde lenfovasküler invazyon (LVİ), %4,2'sinde perinöral invazyon (PNİ) saptanmıştır.
- Ex olan hastaların %39,5'i 5 yıl içinde kaybedilmiş olup ex olana kadar geçen ortalama süre grup 3-4-5 olgularında anlamlı şekilde daha kısa saptanmıştır.
- Grup 3-4-5 olgularında yaş ortalaması, anatomik invazyon düzeyi, akantolitik SHK oranı grup 1-2 olgularından anlamlı olarak daha yüksek, ex olana kadar geçen süre ise anlamlı olarak daha kısadır.
- Grup 5 olgularında tümör çapı, tümör diferansiyasyon derecesi (grade), LVİ ve PNİ oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- Elde edilen veriler, WPOI'nin yalnızca OSHK'de değil, SHK olgularında da tümör invazivliğini ve agresif biyolojik davranışı yansıtan prognostik bir parametre olduğunu düşündürmektedir.
- P-kaderin immünreaktivitesi %50,4 oranında pozitif bulunmuştur. P-kaderin ekspresyonu ile WPOI grupları, sağkalım, nüks/metastaz, yaş, cinsiyet, tümör çapı, anatomik invazyon düzeyi, tümör kalınlığı, grade gibi klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- P-kaderin pozitifliği akantolitik SHK alt tipinde (%100) ve kulak yerleşimli olgularda (p=0,022) anlamlı olarak daha sık saptanmıştır.
- Olguların %30,3'ü skor 3, %29,4'ü skor 2, %26,9'u skor 1 ve %13,4'ü skor 0 N-kaderin ekspresyonu göstermiştir

- Grup 3-4-5 ve grup 5 gruplarında N-kaderin skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir.
- Ancak N-kaderin ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, kalınlığı, diferansiyasyon derecesi, LVİ, PNI, nüks/metastaz veya sağkalım gibi klinik parametreler arasında doğrudan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.
- Ayrıca P-kaderin ve N-kaderin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
- Elde edilen veriler, WPOI sisteminin SHK için prediktif ve prognostik açıdan değerli bir morfolojik kriter olduğunu, P-kaderin ve N-kaderin'in ise bu tümörde sınırlı ancak potansiyel biyobelirteç özellikleri taşıyabileceğini göstermektedir.
- En kötü invazyon paterninin ve P-kaderin, N-kaderin moleküllerinin SHK'deki rolleri ve klinik karşılıklarının daha iyi anlaşılabilmesi için, daha geniş örneklemler, prospektif ve çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKÇA

1. BlueBooksOnline [Internet]. [cited 2025 Jul 23]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, MacKee PH, Billings SD, eds. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
3. Barnhill RL, ed. Barnhill's dermatopathology. Fourth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
4. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al. Validation of the Histologic Risk Model in a New Cohort of Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34(5):676–688.
5. Salzano G, Togo G, Maffia F, Vaira LA, Maglitter F, Committeri U, et al. Early-Stage Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma and a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy: Description of a Prognostic Correlation between Pre-Treatment Inflammatory Biomarkers, the Depth of Invasion and the Worst Pattern of Invasion. *J. Pers. Med.* 2022;12(11):1931.
6. Pu Y, Ding L, Wang Y, Wang Y, Chen S, Huang X, et al. Biopsy pattern of invasion type to determine the surgical approach in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch.* 2021;479(1):109–119.
7. Mahul B. Amin. Lip and Oral Cavity. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Cham, İsviçre: Springer; 2017:85.
8. Gonzalez-Guerrero M, Martínez-Cambor P, Vivanco B, Fernández-Vega I, Munguía-Calzada P, Gonzalez-Gutierrez MP, et al. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(6):1139–1145.
9. Karayannopoulou G, Panteris E, Kanitakis J. Tumour Budding Is an Independent Predictive Factor of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma Aggressiveness. *Anticancer Res.* 2020;40(5):2695–2699.
10. Fernandez-Figueras M-T, Puig L. The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cutaneous SCC. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020;21(6):47.
11. Angadi PV, Patil PV, Angadi V, Mane D, Shekar S, Hallikerimath S, et al. Immunoexpression of Epithelial Mesenchymal Transition Proteins E-Cadherin, β -Catenin, and N-Cadherin in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Surg. Pathol.* 2016;24(8):696–703.
12. Hodorogea A, Calinescu A, Antohe M, Balaban M, Nedelcu RI, Turcu G, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Skin Cancers: A Review. *Anal. Cell. Pathol.* 2019;2019:1–11.
13. Samuelov L, Sprecher E, Paus R. The role of P-cadherin in skin biology and skin pathology: lessons from the hair follicle. *Cell Tissue Res.* 2015;360(3):761–771.

14. Li B, Shi H, Wang F, Hong D, Lv W, Xie X, et al. Expression of E-, P- and N-Cadherin and Its Clinical Significance in Cervical Squamous Cell Carcinoma and Precancerous Lesions. *Consolaro MEL*, ed. PLOS ONE 2016;11(5):e0155910.
15. Kumara HMCS, Bellini GA, Caballero OL, Herath SAC, Su T, Ahmed A, et al. P-Cadherin (CDH3) is overexpressed in colorectal tumors and has potential as a serum marker for colorectal cancer monitoring. *Oncoscience* 2017;4(9–10):139–147.
16. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, Lee HE, Yang H-K, Oh D-Y, et al. P-cadherin expression in gastric carcinoma: its regulation mechanism and prognostic significance. *Hum. Pathol.* 2010;41(6):877–885.
17. Shamir ER, Ewald AJ. Adhesion in Mammary Development. In: *Current Topics in Developmental Biology*. Vol 112. Elsevier; 2015:353–382.
18. Mrozik KM, Blaschuk OW, Cheong CM, Zannettino ACW, Vandyke K. N-cadherin in cancer metastasis, its emerging role in haematological malignancies and potential as a therapeutic target in cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):939.
19. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2011;19(2):229–234.
20. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, Ackerman LV, eds. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
21. Andrew Kanik, Min Li, Carlos D. Urmacher. Cutaneous Tissue. In: *Histology for Pathologist*. 4th ed. Philadelphia, PA, ABD: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:1–20.
22. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(11):adv00143.
23. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(2):237–247.
24. Patterson JW, Weedon D. Weedon's skin pathology. Fifth edition. Amsterdam: Elsevier; 2021.
25. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Lab. Med.* 2017;37(3):503–525.
26. Zou S, Gao Y, Zhang S. lncRNA HCP5 acts as a ceRNA to regulate EZH2 by sponging miR-138-5p in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2021;59(2):56.
27. Motaparthi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv. Anat. Pathol.* 2017;24(4):171–194.
28. Misago N, Inoue T, Toda S, Narisawa Y. Infundibular (Follicular) and Infundibulocystic Squamous Cell Carcinoma: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study. *Am. J. Dermatopathol.* 2011;33(7):687–694.
29. Carr RA, Taibjee SM, Turnbull N, Attili S. Follicular squamous cell carcinoma is an under-recognised common skin tumour. *Diagn. Histopathol.* 2014;20(7):289–296.
30. Diaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W, Bastida-Inarrea J. Follicular squamous cell carcinoma of the skin: a poorly recognized neoplasm arising from the wall of hair follicles. *J. Cutan. Pathol.* 2004;31(1):19–25.

31. Carr RA, Taibjee SM, Turnbull N, Attili S. Follicular squamous cell carcinoma is an under-recognised common skin tumour. *Diagn. Histopathol.* 2014;20(7):289–296.
32. 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(6):443–452.
33. Ogita A, Ansai S, Misago N, Anan T, Fukumoto T, Saeki H. Histopathological diagnosis of epithelial crateriform tumors: Keratoacanthoma and other epithelial crateriform tumors. *J. Dermatol.* 2016;43(11):1321–1331.
34. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic Variants of Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Cancer Control* 2001;8(4):354–363.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2025. [<https://www.nccn.org>].
36. Conde-Ferreirós A, Moyano-Bueno D, Santos-Briz Á, Revelles-Peñas L, Revilla-Nebreda D, Becerril-Andrés S, et al. Clinical and histopathological evaluation of 50 acantholytic cutaneous squamous cell carcinomas: Analysis outcome in a retrospective case-control study. *J. Cutan. Pathol.* 2022;49(2):133–138.
37. Ogawa T, Kiuru M, Konia TH, Fung MA. Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not “high risk”: Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(2):327–333.
38. Binmadi NO, Mohamed YA. Impact of worst pattern of invasion on prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(10):03000605231206260.
39. Mishra A, Das A, Dhal I, Shankar R, Bhavya BM, Singh N, et al. Worst pattern of invasion in oral squamous cell carcinoma is an independent prognostic factor. *J. Oral Biol. Craniofacial Res.* 2022;12(6):771–776.
40. Lakhera KK, Nama Y, Maan P, Jindal R, Patel P, Singh S, et al. Worst Pattern of Invasion as a Predictor of Nodal Metastasis in Early-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian J. Surg. Oncol.* 2023;14(1):160–168.
41. Verma R, Singh A, Chowdhury N, Joshi PP, Durgapal P, Rao S, et al. Evaluation of histomorphological parameters to predict occult nodal metastasis in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Turk. J. Pathol.* 2021. doi:10.5146/tjpath.2021.01566.
42. Agar NJM, Kirton C, Patel RS, Martin RCW, Angelo N, Emanuel PO. Predicting lymph node metastases in cutaneous squamous cell carcinoma: use of a morphological scoring system. *N. Z. Med. J.*
43. Cin M, Akyıldız İğdem A, Bektaş S, Gündoğar Ö, Cin S, Komut N, et al. Is Immunohistochemical Galectin-3 Expression Associated with the Epithelial–Mesenchymal Transition in High- and Low-Grade Invasive Urothelial Carcinomas of the Bladder? *Diagnostics* 2024;14(20):2270.

44. Fujimoto M, Yamamoto Y, Matsuzaki I, Warigaya K, Iwahashi Y, Kojima F, et al. Tumor budding is an independent risk factor for lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a single center retrospective study. *J. Cutan. Pathol.* 2016;43(9):766–771.
45. Heredia L, Vargas-Mora P, Jahr C, Herranz J, Ferrer-Rosende P. Tumour budding in cutaneous squamous cell carcinoma: A novel prognosis risk factor. *Australas. J. Dermatol.* 2023;64(4). doi:10.1111/ajd.14150.
46. Fujimoto M, Yamamoto Y, Takai T, Fujimoto N, Ogawa K, Yoshikawa T, et al. Tumor Budding Is an Objective High-risk Factor Associated With Metastasis and Poor Clinical Prognosis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Sized <4 cm. *Am. J. Surg. Pathol.* 2019;43(7):975–983.
47. Elseragy A, Bello IO, Wahab A, Coletta RD, Mäkitie AA, Leivo I, et al. Emerging histopathologic markers in early-stage oral tongue cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(6):1481–1491.
48. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: Prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck* 2014;36(6):811–818.
49. Adeshakin FO, Adeshakin AO, Afolabi LO, Yan D, Zhang G, Wan X. Mechanisms for Modulating Anoikis Resistance in Cancer and the Relevance of Metabolic Reprogramming. *Front. Oncol.* 2021;11:626577.
50. Toll A, Masferrer E, Hernández-Ruiz ME, Ferrandiz-Pulido C, Yébenes M, Jaka A, et al. Epithelial to mesenchymal transition markers are associated with an increased metastatic risk in primary cutaneous squamous cell carcinomas but are attenuated in lymph node metastases. *J. Dermatol. Sci.* 2013;72(2):93–102.
51. Wolf GT, Winter W, Bellile E, Nguyen A, Donnelly CR, McHugh JB, et al. Histologic pattern of invasion and epithelial-mesenchymal phenotype predict prognosis in squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2018;87:29–35.
52. Koyama LKS, Nagano CP, Vanini JV, Figueredo Jr. JM, Matos LLD, Cernea CR, et al. Oral Squamous Cell Carcinoma Bone Invasion: Possible Roles of E-Cadherin in Osteoclastogenesis and Bone Infiltration. *ORL* 2021;83(5):354–361.
53. Kucuk U, Ekmekci S, Talu CK, Pekcevik Y, Cukurova I. Relationship of E-cadherin, Beta-catenin, N-cadherin, ZEB1 and α SMA as Epithelial Mesenchymal Transition markers with prognostic factors in early and advanced stage laryngeal squamous cell carcinomas. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2023;66(2):237–245.
54. Vieira AF, Paredes J. P-cadherin and the journey to cancer metastasis. *Mol. Cancer* 2015;14(1):178.
55. Yi S, Yang Z, Miao X, Zou Q, Li J, Liang L, et al. N-cadherin and P-cadherin are biomarkers for invasion, metastasis, and poor prognosis of gallbladder carcinomas. *Pathol. - Res. Pract.* 2014;210(6):363–368.

56. Wang H, Yu T, Mao L. Placental-Cadherin, a biomarker for local immune status and poor prognosis among patients with tongue squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3597–3609.
57. Van Marck V, Stove C, Van Den Bossche K, Stove V, Paredes J, Vander Haeghen Y, et al. P-Cadherin Promotes Cell-Cell Adhesion and Counteracts Invasion in Human Melanoma. *Cancer Res.* 2005;65(19):8774–8783.
58. Lo Muzio L, Campisi G, Farina A, Rubini C, Pannone G, Serpico R, et al. P-cadherin expression and survival rate in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2005;5(1):63.
59. Kovacs A. Expression of P-cadherin, but not E-cadherin or N-cadherin, relates to pathological and functional differentiation of breast carcinomas. *Mol. Pathol.* 2003;56(6):318–322.
60. Bauer R, Wild PJ, Meyer S, Bataille F, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M, et al. Prognostic relevance of P-cadherin expression in melanocytic skin tumours analysed by high-throughput tissue microarrays. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(7):699–705.
61. Turashvili G, McKinney SE, Goktepe O, Leung SC, Huntsman DG, Gelmon KA, et al. P-cadherin expression as a prognostic biomarker in a 3992 case tissue microarray series of breast cancer. *Mod. Pathol.* 2011;24(1):64–81.
62. Furukawa F, Fujii K, Horiguchi Y, Matsuyoshi N, Fujita M, Toda K-I, et al. Roles of E- and P-cadherin in the human skin. *Microsc. Res. Tech.* 1997;38(4):343–352.
63. Wakita H, Shirahama S, Furukawa F. Distinct P-cadherin expression in cultured normal human keratinocytes and squamous cell carcinoma cell lines. *Microsc. Res. Tech.* 1998;43(3):218–223.
64. Pogorzelska-Dyrbus J, Szepietowski JC. Adhesion Molecules in Non-melanoma Skin Cancers: A Comprehensive Review. *In Vivo* 2021;35(3):1327–1336.
65. Islam S, Carey TE, Wolf GT, Wheelock MJ, Johnson KR. Expression of N-cadherin by human squamous carcinoma cells induces a scattered fibroblastic phenotype with disrupted cell-cell adhesion. *J. Cell Biol.* 1996;135(6):1643–1654.
66. Synan A, Wu NC, Velazquez R, Gesner T, Logel C, Mueller K, et al. A bispecific antibody-drug conjugate targeting pCAD and CDH17 has antitumor activity and improved tumor-specificity. *mAbs* 2025;17(1):2441411.
67. Mariotti A, Perotti A, Sessa C, Rüegg C. N-cadherin as a therapeutic target in cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007;16(4):451–465.
68. Xiao Y, Zhou L, Andl T, Zhang Y. YAP1 controls the N-cadherin-mediated tumor-stroma interaction in melanoma progression. *Oncogene* 2024;43(12):884–898.
69. Rai K H, Ahmed J. A Correlative Study of N-Cadherin Expression with Different Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma Projecting as a Marker of Epithelial to Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019;20(8):2327–2332.
70. Cao Z-Q, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2019;118:109320.

71. Blaschuk OW. N-cadherin antagonists as oncology therapeutics. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015;370(1661):20140039.
72. Sun Z, Parrish AR, Hill MA, Meininger GA. N-cadherin, A Vascular Smooth Muscle Cell–Cell Adhesion Molecule: Function and Signaling for Vasomotor Control. *Microcirculation* 2014;21(3):208–218.
73. Casal JI, Bartolomé RA. Beyond N-Cadherin, Relevance of Cadherins 5, 6 and 17 in Cancer Progression and Metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(13):3373.
74. Alaeddini M, Etemad-Moghadam S. Correlation between invasion mode and the histologic risk assessment model in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac. Surg.* 2016;20(4):353–358.
75. Domenico MD, Pierantoni GM, Feola A, Esposito F, Laino L, Rosa AD, et al. Prognostic Significance of N-Cadherin Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma. *ANTICANCER Res.* 2011.
76. Chandolia B, Rajliwal JP, Bajpai M, Arora M. Prognostic Potential of N-Cadherin in Oral Squamous Cell Carcinoma via Immunohistochemical Methods.
77. Yang X, Shi R, Zhang J. Co-expression and clinical utility of Snail and N-cadherin in papillary thyroid carcinoma. *Tumor Biol.* 2016;37(1):413–417.
78. Yan X, Yan L, Liu S, Shan Z, Tian Y, Jin Z. N-cadherin, a novel prognostic biomarker, drives malignant progression of colorectal cancer. *Mol. Med. Rep.* 2015;12(2):2999–3006.
79. Li K, He W, Lin N, Wang X, Fan Q-X. N-cadherin knock-down decreases invasiveness of esophageal squamous cell carcinoma in vitro. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(6):697.
80. Nagi C, Guttman M, Jaffer S, Qiao R, Keren R, Triana A, et al. N-cadherin Expression in Breast Cancer: Correlation with an Aggressive Histologic Variant – Invasive Micropapillary Carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005;94(3):225–235.
81. Vuruskan BA, Nazlioglu HO, Vuruskan H. N-cadherin expression in primary and metastatic testicular germ cell tumors.
82. Pogorzelska-Dyrbus J, Nowicka-Suszko D, Piotrowska A, Woźniak Z, Dzięgiel P, Szepietowski JC. Enhanced Expression of N-Cadherin, but Not of E-Cadherin, in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Comparison to Basal Cell Carcinoma. *Cancers* 2024;16(24):4247.
83. Almangush A, Salo T, Hagström J, Leivo I. Tumour budding in head and neck squamous cell carcinoma – a systematic review. *Histopathology* 2014;65(5):587–594.
84. Wang C, Huang H, Huang Z, Wang A, Chen X, Huang L, et al. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma: Tumor budding and EMT in TSCC. *J. Oral Pathol. Med.* 2011;40(7):545–551.
85. Tsuchiya B, Sato Y, Kameya T, Okayasu I, Mukai K. Differential expression of N-cadherin and E-cadherin in normal human tissues. *Arch Histol Cytol* 2006;69(2):135–145.
86. Brancaccio G, Fagnoli MC, Briatico G, Pellegrini C, Rocco T, Moscarella E. Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol. Pract. Concept.* 2021;11(S2):e2021166S.
87. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2956.

88. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer* 2020;128:60–82.
89. Huang SS, Toon CW, Harish V. The prognostic significance of lymphovascular invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *ANZ J. Surg.* 2023;93(11):2727–2735.
90. Collins M-K, Behshad R, Maloney M, Pugliano-Mauro M. Approaches to Perineural, Lymphovascular, and Single-Cell Disease. *Dermatol. Surg.* 2019;45(2):S118–S128.

