

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİ GELİŞİMİNDE
HUMAN PAPİLLOMAVİRÜSÜN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. HAVVA ÖZGE KESEROĐLU

TEZ DANIŐMANI
PROF. DR. NİLSEL İLTER

ANKARA - 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ii
2. GİRİŞ.....	1
3. GENEL BİLGİLER	2
A. BAZAL HÜCRELİ KANSER.....	2
B. YASSI HÜCRELİ KANSER	19
C. HUMAN PAPİLLOMAVİRUS	40
4. GEREÇ VE YÖNTEM	50
5. BULGULAR	56
6. TARTIŞMA.....	62
7. SONUÇLAR.....	74
8. ÖZET	76
9. SUMMARY	78
10. KAYNAKLAR.....	80

KISALTMALAR VE SİMGELER

AK: Aktinik keratoz

ark: arkadaşları

BH: Bowen hastalığı

BHK: Bazal hücreli kanser

DNA: Deoksiribonükleik asit

EV: Epidermodisplazia verrusiformis

HH: Hedgehog

HIV: Human immunodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)

HPV: Human papillomavirus

KP: Kseroderma pigmentozum

LB: Lenf bezi

MDDK: Melanom dışı deri kanserleri

NBHKS: Nevroid bazal hücreli karsinoma sendromu

FTS: Fosfat tampon solüsyonu

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PTCH: Patched

PUVA: Psoralen + Ultraviyole A

QE: Queyrat eritroplazisi

SHH: Sonic hedgehog

Smo: Smoothened

RT: Radyoterapi

TBF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

UVR: Ultraviyole radyasyonu

YHK: Yassı hücreli kanser

GİRİŞ

Yassı hücreli kanser (YHK) ve bazal hücreli kanser (BHK)den oluşan melanom dışı deri kanserleri (MDDK) beyaz ırkta en sık görülen malinitelerdir (6, 27). Güneş maruziyeti, açık tenli ve açık renk gözlü olmak, ileri yaş, erkek cinsiyet bilinen risk faktörleridir. Ultraviyole radyasyonu (UVR) maruziyeti MDDK gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (6, 56). Bağışıklık sisteminin baskılanması, genetik yatkınlık ve iyonize radyasyon etyopatogeneizde rol oynayan diğer faktörlerdir (56).

Human papillomavirus (HPV) epidermotropik, küçük, çift sarmallı bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (23). Bugüne kadar 86 HPV tipi tanımlanmıştır (54). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HPV enfeksiyonunun mukozal ve kutanöz epitel içeren birçok doku ve organ tümörünün gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (54). Yüksek riskli mukozal HPV tiplerinin, anogenital, özellikle servikal kanser gelişiminde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, HPV'nin MDDK gelişimindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır (13, 17, 54, 58, 74).

Deri kanserleri ile HPV arasındaki ilişkinin gösterilmesi hem aşı gibi koruyucu önlemlerin alınması, hem de antiviral/antitümör tedavi geliştirilmesinin temelini oluşturmaktadır. Özellikle aşı geliştirilmesi açısından, deri kanserleriyle en çok ilişkili HPV tiplerinin tanımlanması önem taşımaktadır. Melanom dışı deri kanserlerinde HPV DNA'nın mevcudiyetini araştırmak için farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, kullanılan metoda bağlı olarak hem HPV DNA prevalansı, hem de saptanan HPV spektrumu büyük çeşitlilik göstermektedir (13, 54, 56, 66, 88, 93). Bu çalışmada, HPV'nin bağışıklık sistemi normal hastalarda MDDK gelişimindeki rolünün aydınlatılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A. BAZAL HÜCRELİ KANSER

Bazal hücreli kanser epidermisin bazal hücrelerinden veya kıl follikülünün dış kök kılıfından geliştiği düşünülen malin bir neoplazidir (8, 26). Beyaz ırkın en sık görülen malin deri tümörüdür (8, 22, 78). Sıklıkla kronik olarak güneşe maruz kalan deri bölgelerinde görülmektedir. Lokal olarak invazif, yavaş yayılan bir deri tümörüdür (69). Metastaz nadir görülmektedir ancak yetersiz tedavi edilir ya da tedavisi ihmal edilirse büyüyüp, geniş lokal doku hasarı yapabilmekte, yakın komşuluktaki yaşamsal yapıları tehdit edebilmektedir (69, 113).

EPİDEMİYOLOJİ

Bazal hücreli kanser insanlarda en sık görülen kanserdir (32, 121). İnsidansı beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazladır (22, 131). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 900.000 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (8). Avustralya'da 2002 yılında yapılan bir çalışma sonucunda BHK insidansı 884/100.000 olarak bildirilmiştir (110). Bazal hücreli kanser yaşlı insanlarda daha sık görülmektedir. Yirmi yaş altında sporadik BHK oldukça nadir görülürken, yirmi yaş üstünde BHK riski yaş ile birlikte artış göstermektedir (33, 131). Bazal hücreli kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde MDDK'nin % 75'i (25), tüm deri kanserlerinin % 65-75'i (126) ve tüm kanserlerin % 25'ini oluşturmaktadır (25). Bazal hücreli kanser insidansının son üç dekatta tüm dünya çapında % 20–80 oranında arttığı tahmin edilmektedir (29). Bunun nedeninin bilinçsiz güneşlenme, ozon tabakasının incilmesi ve yaşam süresinin uzaması olabileceği düşünülmektedir (69). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülmektedir (25).

Risk Faktörleri:

Ultraviyole radyasyonu maruziyeti BHK gelişimi için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir (78, 121). Dünya genelinde BHK insidansı güneşli bölgelerde daha yüksektir ve BHK insidansı ile enlemler arasında ters ilişki gözlenmektedir (1). Deri tipi (örn. Fitzpatrick I ve II), vezikülasyona yol açan güneş yanığı sayısı (özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde), kızıl saç, ailede deri kanseri öyküsü ve bağışıklık sisteminin baskılanması BHK gelişiminde eşlik eden risk faktörleridir (8, 25, 29, 78). Bazal hücreli kanser gelişen hastaların % 40'ında on yıl içinde ikinci bir BHK geliştiği (70) ve YHK gelişme riskinin de arttığı bildirilmiştir (22). Diğer nadir risk faktörleri arasında arsenik, katran deriveleri veya radyasyon maruziyeti ve genodermatozlar yer almaktadır (8, 22, 32, 69). Bazal hücreli kanser, YHK'ye benzer şekilde skarlar, drene olan sinüsler, ülserler, yanık bölgeleri ve kronik inflamasyon alanlarında da ortaya çıkabilmektedir (32, 70). Bazal hücreli kanser gelişimi için yaşam boyu risk % 11-18 olarak bildirilmiştir (115). Bazal hücreli kanser gelişiminde risk faktörleri **Tablo I**'de özetlenmiştir.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Bazal hücreli kanser patogeneğinde UVR maruziyeti, iyonize radyasyon, genetik geçişli bazı hastalıklar, hücre döngüsünü düzenleyen genlerde mutasyonlar, bağışıklık sisteminin baskılanması ve bazı kimyasal ajanlara maruziyet rol oynamaktadır (1). Bunlar arasında UVR maruziyeti, özellikle ultraviyole B (UVB) spektrumu (290-320 nm), ilk sırada yer almaktadır. Ultraviyole radyasyonunun (100-400 nm) majör kaynağı güneş ışığı olsa da, iş yerleri ve solaryumlardaki yapay kaynaklar da insan sağlığı üzerine etkileri açısından daha önemli hale gelmektedirler (47). Güneşten gelen ultraviyole C'nin (100-280 nm) hemen hemen tamamı atmosferden filtre edilmektedir (47, 60). Ultraviyole B, eritem

Tablo I: Bazal hücreli kanserde risk faktörleri (22)

İleri yaş
Erkek cinsiyet
Fitzpatrick deri tipi 1
Kızıl-sarı renk saç
Mavi veya yeşil göz rengi
Çocukluk döneminde çillenme olması
Çocukluk döneminde güneş yanığı
Ailede deri kanseri öyküsü
Genodermatozlar
Bağışıklık sisteminin baskılanması
İyonize radyasyon
Arsenik
PUVA tedavisi

(güneş yanığı), deri kanseri gelişimi ve bağışıklık sisteminin baskılanmasından sorumludur (47, 60). Ultraviyole A (UVA) (320-400 nm) deri yaşlanmasından sorumludur ve yakın zamanda UVB ile birlikte hayvanlar ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda deri kanserleri gelişiminde de rol oynadığı öne sürülmüştür (47). Ultraviyole radyasyonu maruziyeti tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara yol açmaktadır. Özellikle yaşamın erken dönemlerindeki kısa sürelerde, aralıklı UVR maruziyeti, kümülatif yaşam boyu maruziyete göre BHK riskini daha çok arttırmaktadır (5, 47, 115).

Ultraviyole radyasyonu özellikle de UVB'ye maruziyet DNA'da komşu primidinler arasında kovalent bağlar oluşmasını indükleyerek 6-4 primidin primidon

fotoürünleri veya siklobütan dimerleri oluşumuna yol açmaktadır (7, 102). Birçok vakada diprimidin sırasında görülen C→T tek baz veya CC→TT ikili transition (dönüşüm) mutasyonları ‘UVB signature (imza)’ mutasyonları olarak adlandırılır. Bu mutasyonlar, güneşe maruz kalan vücut bölgelerindeki deri kanserlerinde ras onkogeni, p53 ve Patched (PTCH) tümör baskılayıcı gen gibi çeşitli genlerde gösterilmiştir (7). DNA onarım mekanizması sağlam bireylerdeki deri kanserlerinde bu mutasyonlar % 30-60 oranında görülürken, DNA onarım mekanizması bozuk olan kseroderma pigmentozum (KP) hastalarındaki kanserlerde bu mutasyonların oranı % 50-80’e çıkmaktadır (7). Ultraviyole B’den farklı olarak UVA, DNA üzerine reaktif oksijen ürünleri yoluyla daha dolaylı bir etkiye sahiptir (78). Ayrıca, UVR’nin deri üzerinde bölgesel bağışıklık sistemi baskılayıcı etkisi, tümöre karşı oluşan bağışıklık cevabını ortadan kaldırarak, tümör hücrelerinin yok edilmesini engelliyor olabilir (78).

Radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda BHK insidansının arttığı gözlenmiştir ve RT’nin bu kanserin etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (25).

Genetik anormallikler ve mutasyonların BHK gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (8). Multipl BHK gelişimi genellikle kalıtsal bazı hastalıklarla ilişkilidir. Bazal hücreli kansere yatkınlığı arttıran kalıtsal hastalıklar arasında nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu (NBHKS), Bazex sendromu, Rombo sendromu, unilateral bazal hücreli nevus sendromu yer almaktadır (25).

Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu (Gorlin sendromu):

Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu kromozom 9q22.3’e lokalize, otozomal dominant kalıtım gösteren, bir hastalıktır (59, 113). Yaklaşık 50.000 kişide bir görülmektedir (113). Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromlu hastalarda, yüzlerce BHK gelişimi olabilmektedir. Bazal hücreli kanserler sıklıkla çocukluk döneminde görülmeye başlamakta

ve yaşamın ileri dönemlerine kadar oluşmaya devam etmektedir (7, 113, 123). Doğumsal iskelet anomalileri, mandibula kistleri, palmopantar çukurlar, ektopik kalsifikasyonlar diğer sık görülen bulguları oluşturmaktadır (22, 70, 115, 123). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu hastalarda bir tümör baskılayıcı gen olan PTCH geninde mutasyon olduğunu göstermektedir (32). Aynı gendeki mutasyonlar, sporadik BHK'lerde de tanımlanmıştır (7, 32, 33, 76, 102, 104, 131).

Bazex Sendromu:

X'e bağlı dominant tip kalıtım gösteren Bazex sendromu multipl BHK, folliküler atrofoderma, folliküler ostiumların skatrisyel dilatasyonu, hipotrikoz ve hipohidroz ile karakterizedir (25, 70).

Rombo Sendromu:

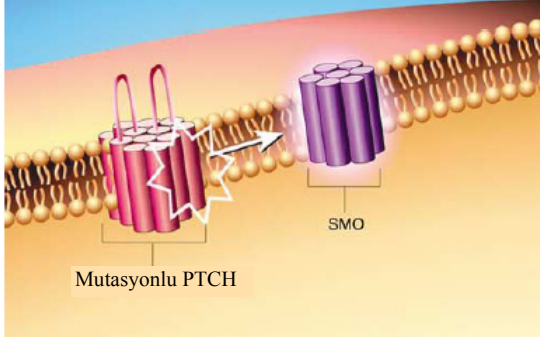
Otozomal dominant tip kalıtım gösterir. Vermikulat atrofoderma, milia, hipertrikoz, akral siyanoz, alopesi, trikoepitelyomlar, BHK'ler, periferik vazodilatasyon ile karakterizedir. Hipohidroz görülmemektedir (25, 123).

Lineer Unilateral Bazal Hücreli Nevus Sendromu:

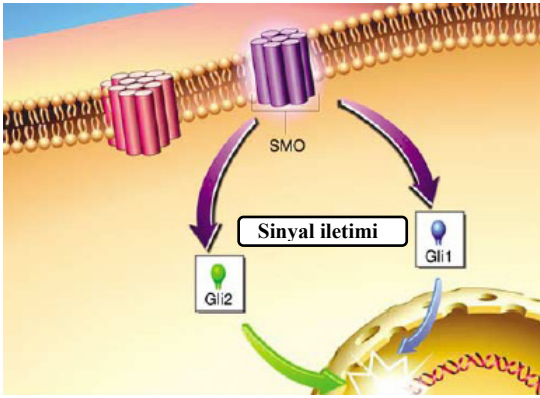
Genellikle doğumdan itibaren birbirine yakın şekilde bir araya gelmiş BHK nodüllerinden meydana gelen, yaygın tek taraflı veya zosteriform erüpsiyon mevcuttur. Buna komedonlar ve stria benzeri atrofi alanları eşlik edebilmektedir. Lezyonlar yaşla birlikte artış göstermemektedir (70).

PTCH genindeki mutasyonlar, NBHKS'li vakalar dışında sporadik BHK'lerde de tanımlanmıştır (7, 32, 33, 59, 76, 102, 104, 121, 131). Bir tümör baskılayıcı gen olan PTCH, kromozom 9q22.3'e lokalizedir ve büyümeyi uyaran sonic hedgehog (SHH) ileti yolağının

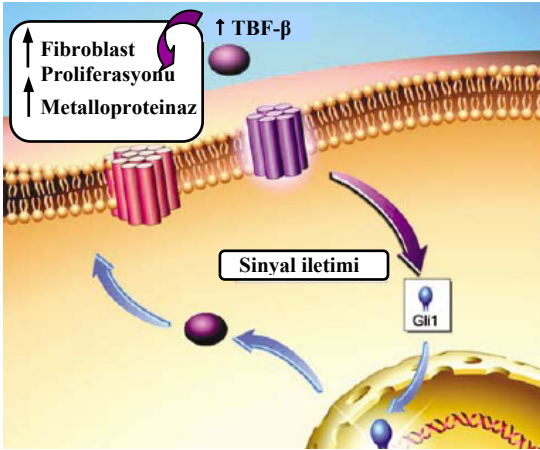
regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır (8, 32). Hedgehog ileti yolağının tanımlanması BHK etyopatogenezinin anlaşılmasında çok önemli bir adım olmuştur. PTCH geninin ürünü olan ptch proteini plazma membranının fosfolipid tabakası içinde yerleşmiştir ve shh proteini için bir transmembran reseptör olarak görev almaktadır (32, 72, 121). Hedgehog sinyali yokluğunda ptch proteininin normal fonksiyonu Smoothened (smo) olarak adlandırılan ikinci bir transmembran proteinine bağlanarak bu proteini inhibe etmektir (32, 76). Sonic hedgehog (shh) sinyal proteinin ptch proteinine bağlanması sonrası smo proteininin ptch proteini tarafından inhibisyonu ortadan kalkar ve smo proteini serbest kalır (32, 72, 76, 104). PTCH gen mutasyonları, smo proteinine bağlanamayan veya inaktive edemeyen proteinlerin oluşumuna yol açar ve sonuç olarak shh proteininin bağlanması olmaksızın smo protein ekspresyonu artar (**Şekil 1**) (32, 76). Smo proteini, ptch proteinine bağlanmadığında glioblastoma (Gli)-1 ve (Gli)-2 sinyal proteinlerinin ekspresyonunu arttıran sinyal iletilici olarak davranır (**Şekil 2**) (32). Gli-1 proteini, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ekspresyonunu arttırarak fibroblast proliferasyonuna ve bunlar tarafından metalloproteinazların artmış ekspresyonu da bazal membran materyalinin çözünmesine yol açar (**Şekil 3**) (32). Gli-2 protein ürünü kromozom 18'e, bcl-2 proteininin ekspresyonunu arttırmak üzere bağlanır. Bcl-2, hücre ömrünü arttırmaya yardımcı olan, apoptozisi inhibe eden bir proteindir. Gli-2 proteini artışının, bcl-2 geninin aktivasyonu yolu ile BHK'nin başlangıcında önemli rol oynuyor olabileceği öne sürülmüştür (**Şekil 4**) (32). Bcl-2'nin ekspresyonunun sporadik tip BHK'lerde arttığını gösteren çalışmaların yanında, semikantitatif analizlerle, BHK'nin yavaş büyüyen formlarında (örneğin yüzeyel ve nodüler BHK) bcl-2'nin öncelikli aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32, 62).



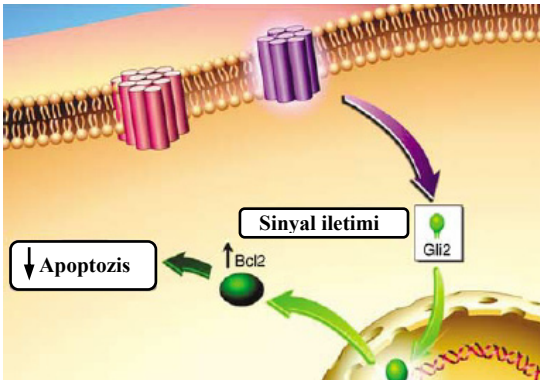
Şekil 1: Shh proteini için bir transmembran reseptör olarak davranan ptch proteinini, hedgehog sinyali yokluğunda smo olarak adlandırılan ikinci bir transmembran proteinine bağlanarak bu proteini inhibe eder. PTCH geninde mutasyon sonucu, smo proteinine bağlanamayan veya inaktive edemeyen ptch proteinleri oluşur ve shh proteininin bağlanması olmaksızın smo proteinini ekspresyonu artar (32).



Şekil 2: Smo proteinini, ptch proteinine bağlanmadığında glioblastoma (Gli)-1 ve (Gli)-2 sinyal proteinlerinin ekspresyonunu arttıran sinyal iletici olarak davranır (32).



Şekil 3: Gli-1 proteini, TBF-β ekspresyonunu arttırarak fibroblast proliferasyonuna yol açar ve bunlar tarafından metalloproteinazların artmış ekspresyonu bazal membran materyalinin çözünmesine yol açar (32).



Şekil 4: Gli-2 protein ürünü kromozom 18'e, apoptozisi inhibe eden bir protein olan bcl-2 ekspresyonunu arttırmak üzere bağlanır (32).

Kıl follikülü ve interfolliküler epidermisin progenitör epitelinin bcl-2 tarafından ölümsüzleştirilmesinin, UV ışığı tarafından sonraki mutajenik hasarlara yatkınlığı arttırabileceği öne sürülmüştür (32).

Sporadik BHK'lerin % 12-38'inde PTCH mutasyonları, % 6-13'ünde SMO mutasyonları ve % 1'den fazlasında SHH mutasyonları saptanmıştır (7, 33). Reifenger ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada, sporadik BHK'lerin 2/3'sinde PTCH mutasyonları bulunduğu gösterilmiştir (102). Bazal hücreli kanser patogenezinde SHH proto-onkogen gibi görünmektedir ve PTCH tümör baskılayıcı gen olarak davranmaktadır (76). Bazal hücreli kanser oluşumunda hedgehog (HH) yolağı regülasyon bozukluğunun erken bir olay olduğunu gösteren en önemli kanıtlar in vivo hayvan modellerinden gelmektedir (104). Hayvan modellerinde, derisinde SHH'yi aşırı eksprese eden transgenik kobayda, HRAS ve TP53 gibi diğer genlerde mutasyon olmaksızın, haftalar içinde BHK'den ayırt edilemeyen tümörler geliştiği gösterilmiştir (7, 33, 76, 104). Bu delillerin ışığında, HH yolağı tek başına direkt olarak normal keratinositlerden hızlıca BHK oluşturabilmektedir (104). Bu da melanom ve YHK'nin aksine BHK'nin niçin öncül lezyon olmaksızın geliştiğini açıklamaktadır (104).

P53, DNA tamirinden sorumlu tümör baskılayıcı gendir. P53 gen mutasyonları BHK'li hastalarda % 33-56 oranlarında gösterilmiştir (37, 72, 102) ve mutasyonların % 65-72'si UVR imzasını (işaretini) taşımaktadır (32, 72).

Ras sinyal yolağı ile ilişkili genlerde mutasyonlar, kutanöz YHK ve melanom dahil çeşitli kanserlerin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bazal hücreli kanserde RAS gen mutasyonlarının önemi daha belirsizdir. Bazı çalışmalarda BHK'lerin % 30'a varan kısmında RAS geni mutasyonları bildirilirken, bazılarında vakaların çok az bir kısmında mutasyon saptanmış veya hiç saptanmamıştır (102).

Bağıışıklık sisteminin deri kanseri patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Lenfoma ve lösemisi olan bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve organ transplantasyonu geçiren hastalarda YHK insidansı belirgin artış gösterirken, BHK insidansı daha az artmaktadır (25). Renal transplant hastalarının yaklaşık % 16'sında BHK geliştiğı ve BHK riskinin bağıışıklık sistemi baskılanma süresi ile birlikte arttığı ileri sürülmüştür (29). Renal transplant hastalarında BHK gelişme riski normal popölasyona göre yaklaşık on kat artmaktadır (29). Transplant alıcılarında BHK'ler, bağıışıklık sistemi baskılanmamış bireylere göre gövde ve kollarda daha sık görölmektedir (25).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu hastalarda, bağıışıklık sistemi normal olan bireylerle aynı oranda BHK gelişimi görölmektedir ve risk faktörleri aynıdır (25). Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu hastalarda en sık yüzeysel tip BHK görölmektedir. Bu lezyonlar daha çok gövdede yerleşme eğilimi göstermekte ve çok sayıda olabilmektedir (130). Bu hastalarda metastatik BHK, multipl infundibulokistik BHK ve skar üzerinde agresif morfeiform tip BHK dahil daha agresif BHK'ler daha sık bildirilmektedir (130).

Kimyasal ajanlardan, arsenik maruziyeti çok sayıda BHK gelişme eğilimini arttırmaktadır (131). Poliaromatik hidrokarbonlar, BHK gelişimine yol açan diğerkimyasal ajanlardır (33).

KLİNİK GÖRÜNÜM

Bazal hücreli kanser için tipik lezyonun özellikleri arasında yarı saydam olması, kenarlarının kalkık olması, üzerinde telenjiektaziler ve ülser bulunması yer almaktadır. Nadiren kanama, kepeklenme veya krutlanma eşlik edebilir. Agresif büyüyen tümörler daha sık ülser olma eğilimi gösterir ve büyük, tedavisiz bırakılmış lezyonlar göz, burun ve kulaklarda lokal olarak destrüktif olabilir (32). Çoğunlukla asemptomatiktir, fakat nadiren

hassasiyet veya ağrıya sebep olabilir ki bu agresif büyüyen tiplerde perinöral yayılım açısından ipucu olabilir (32). Genellikle tek bir lezyon şeklinde görülür. Multipl lezyonlar sıklıkla kalıtsal sendromlara eşlik eder (1, 70).

Bazal hücreli kanser en sık baş-boyun (% 80) gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülmekle birlikte vücudun başka yerlerinde de ortaya çıkabilir (8, 22, 25, 131). Ancak, BHK'nin kıl follikülü içeren deride gelişiyor olması nedeniyle, mukozal yüzeyler tutulmaz (8). Herediter formlar dışında avuç içinde nadiren görülür (1, 70).

Bazal hücreli kanserin, klinik görünümleri ve histolojik bulguları birbirinden farklı altgrupları tanımlanmıştır. Bu altgruplar arasında nodüler, yüzeyel, pigmente, morfeiform BHK ve Pincus'un fibroepitelyoması yer alır.

Nodüler Bazal Hücreli Kanser:

Bazal hücreli kanserin en sık görülen klinik tipidir ve tüm olguların yaklaşık % 40-60'ını oluşturur (1, 33). En sık baş-boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Tipik nodüler BHK; telenjektatik yüzeyli ve yarısaydam, inci tanesine benzeyen kubbe şeklinde papüldür (8, 70). Merkezde ülseri bulunan daha büyük lezyonlar '**rodent ülser**' olarak bilinir. Ayırıcı tanılar arasında dermal nevus, amelanotik melanom, deri eki tümörleri, dermatofibrom, skar ve YHK yer alır (25, 26).

Pigmente Bazal Hücreli Kanser:

Nodüler BHK'nin artmış melanizasyon gösteren alttipidir ve tüm BHK vakalarının yaklaşık % 6'sını oluşturmaktadır (1). Erode olabilen, yarı saydam, hiperpigmente lezyon şeklinde görülür. Ayırıcı tanısında nodüler melanom, yüzeyel yayılan malin melanom,

lentigo maligna melanoma, deri eki tümörü, bileşik nevus, mavi nevus, seboreik keratoz ve pigmente spitz nevus düşünülmelidir (8, 25, 26).

Yüzeyel Bazal Hücreli Kanseri:

Büyük sıklıkla gövdede, ekzemaya benzer, eritemli, iyi sınırlı, kenarları kalkık plak veya yama şeklinde görülür ve tüm BHK vakalarının yaklaşık % 15-30'unu oluşturmaktadır (1, 29, 33, 70, 82, 131). Lezyonların çapı sıklıkla 1 cm'den büyüktür (82). Diğer BHK tiplerine göre genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkar (1). İnkomplet eksizyon eğiliminin fazla olması nedeniyle rekürrens riski fazladır (104). Tedavilere cevap vermeyen izole ekzema yaması, yüzeyel BHK şüphesi uyandırmalıdır. Ayırıcı tanısında ekzema, Bowen hastalığı, Paget hastalığı, psöriasis ve yüzeyel yayılan malin melanom düşünülmelidir.

Morfeiform Bazal Hücreli Kanseri:

Tüm BHK vakalarının yaklaşık % 5-6'sını oluşturmaktadır (1, 29, 131). Bazal hücreli karsinomun farklı klinik ve histolojik görünümü olan, agresif büyüme paterni gösteren bir tipidir (104). Tüm BHK altgrupları içinde en agresif olanıdır (22). Tipik lezyon; deri seviyesinde veya deprese, endure, sarımsı renkte, parlak bir plaktır (70). Fildişi beyaz görünümü nedeniyle skara benzer. Diğer BHK formlarında olduğu gibi telenjektazi ve inci benzeri renk önemli tanısız ipuçlarıdır (113). Tanısı genellikle geç evrelerde konulan bu tümör klinik olarak görüldüğünden daha geniş bir alana yayılmış olabilir ve sınırlarının keskin olmaması komplet eksizyonunu zorlaştırır (1, 131). Ayırıcı tanısında skar, morfea ve trikoepitelyoma düşünülmelidir (26).

Pincus'un Fibroepitelyoması:

Hermann Pinkus Szuchmacher tarafından 1953 yılında tanımlanan bu BHK tipi, genellikle sırt alt kısmında görülen üzeri düz, pembemsi deri ile örtülü, orta derecede sert, hafif saplı nodül olarak karşımıza çıkar (70). Ayırıcı tanısında amelanotik melanom, papillomatöz dermal nevus, fibrom düşünülmelidir (25, 105).

BİYOLOJİK DAVRANIŞ

Lokal İnvazyon:

Bazal hücreli kanser genellikle yavaş büyüyen, metastaz yapmaktan çok lokal invazyon gösteren bir tümördür. Tümör tedavi edilmezse subkutan doku, kas, hatta kemiğe yayılım gösterir (25, 131). Anatomik füzyon bölgeleri tümör ilerlemesine düşük direnç gösterir. Nazolabial veya retroaurikular sulkustaki tümörler daha invazif olabilir, bu nedenle bu bölgelerdeki lezyonların daha geniş eksizyonu gerekir (25).

Perinöral İnvazyon:

Perinöral invazyonun BHK'de % 0,2-3,8 oranında görüldüğü bildirilmiştir (25). En sık histolojik olarak agresif veya rekürren lezyonlarda görülmektedir. Önceden tedavi edilmiş deri kanseri olan bölgede ağrı, parestezi, güçsüzlük ve paralizi gibi nörolojik semptomlar, sinir tutulumu şüphesi uyandırmalıdır (25).

Metastaz:

Bazal hücreli kanserde metastaz nadir görülmektedir. Yapılan çalışmalarda metastaz oranı % 0,0028-0,55 olarak bildirilmiştir (22, 25, 126, 131). Bir lezyonun metastatik BHK olarak sınıflanabilmesi için uyması gereken üç kriter bulunur (**Tablo II**):

Tablo II: Metastatik Bazal Hücreli Kanser Tanısı için Lattes Kriterleri (126)

-
1. Primer tümör müköz membranlar veya diğer bezlerden değil, deriden köken almalıdır
 2. Metastaz primer tümörden uzak bir bölgeye olmalı ve direkt yayılım sonucu olmamalıdır
 3. Metastatik ve primer tümörlerin her ikisi de benzer histopatolojiye sahip olmalıdır
-

Bazal hücreli kanser hem lenfatik, hem de hematojen yolla hemen hemen tüm iç organlara metastaz yapabilirse de, en sık lenf bezi (LB) (% 40-83) metastazı görülür (1, 126). Diğer sık metastaz yaptığı bölgeler arasında akciğer (% 35-53), kemik (% 20-80), deri (% 10-17) ve karaciğer (% 9) yer alır (1, 126).

Metastazların daha çok tümörün boyutu ve derinliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (32). Metastaz oranı 3 cm'den büyük lezyonlarda % 1-2; 5 cm'den büyük lezyonlarda % 20-25 ve 10 cm'den büyük lezyonlarda % 50'ye varmaktadır (32). Primer tümörün 10 cm'den büyük olduğu, baş-boyun bölgesinde lokalize, multipl, rekürren, uzun süre tedavi edilmeyen veya uygun şekilde tedavi edilmeyen, perinöral yayılım ve damar invazyonu bulunan, derine penetrasyon gösteren tümörü olan hastalar metastaz açısından yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (1, 126). Her ne kadar bazoskuamöz hücreli tümörler yüksek metastaz oranına sahip gibi görünse de, histopatolojik altgrubun metastaz riski açısından belirleyici bir değeri yok gibi görünmektedir (70, 126).

Rekürren Bazal Hücreli Kanser:

Rekürren BHK, operasyon bölgesinde endurasyon, eritem, ülserasyon veya kanama ile karakterizedir. Konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilen BHK'lerin yaklaşık % 10'unda gelecekte bir noktada rekürren tümör ortaya çıkmaktadır (32). Rekürrens oranı cerrahi eksizyon sonrası sınır pozitifliğini yansıtmaktadır ve histolojik tipe göre

değişmektedir. Bu oran agresif büyüyen tiplerde (örneğin infiltratif BHK'de % 26,5) yüksek, yavaş büyüyen tiplerde (örneğin nodüler tipte % 6,4, yüzeysel BHK'de % 3,6) ise düşüktür (32). Mohs mikrografik cerrahisini takiben rekürrens oranının % 1'in altına düştüğü bildirilmiştir (32). Rekürrens oranları anatomik bölgeye göre de değişiklik gösterebilir. Burun, kulak gibi bölgelerde rekürrens oranlarının daha yüksek oluşunun, o anatomiye has özellikler veya cerrahın bu lokalizasyonlarda şekil bozucu cerrahiden kaçınmasının bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. Rekürrenslerin büyük çoğunluğu ilk cerrahi prosedürü takiben üç yıl içinde görülürken, yaklaşık % 20'si cerrahiden 6-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (32).

TANI

Bazal hücreli kanserin kesin tanısı lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Shave biyopsi yüzeysel materyal sağladığı için, BHK'de punch veya eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir (1).

HİSTOPATOLOJİ

Histopatoloji, alttiplere göre değişiklik gösterse de, periferik palizad yapan hücrelerden oluşan epitelyal hücrelerle karakterize tümör adacıkları, özel bir stroma ve tümör adacıklarının stromada oluşturduğu retraksiyon sonucu meydana gelen '**peritümöral lakuna**' BHK'lerin büyük çoğunluğunda ortak histolojik özelliklerdir (25, 70). Malin bazal hücrelerin, büyük nükleusları ve rölatif olarak küçük sitoplazmaları vardır (25). Olguların hemen hepsinde değişik oranlarda sitolojik atipi ve mitotik aktivite mevcuttur (70).

Nodüler Bazal Hücreli Kanser:

Epidermis veya dış kök kılıfından dermise doğru uzanan bazaloid hücrelerin oluşturduğu nodüler alanlar ve bunları çevreleyen bağ dokusu stromadan oluşur. Periferde hücre nükleuslarının palizad (çit benzeri) dizilimi görülür. Bazen tümör nekrozu veya parçalanması sonucu kistik boşluklar oluşur. Çevreleyen stroma, tümör kitlesinden retraksiyona uğrayarak tanıya yardımcı olan karakteristik lakuna oluşumuna yol açabilir (8).

Mikronodüler Bazal Hücreli Kanser:

Mikronodüler BHK, <15 µm büyüklüğünde çok sayıda mikroskobik nodüllerden oluşur (25, 104).

Pigmente Bazal Hücreli Kanser:

Nodüler BHK'nin histolojik özelliklerine ek olarak melanin gözlenir. Melanositler tümör hücreleri arasına dağılmıştır ve sitoplazma ve dendritlerinde bol miktarda melanin granülü taşırlar. Her ne kadar tümör hücreleri az miktarda melanin içerse de, tümörü çevreleyen stromada çok sayıda melanofaj mevcuttur ve bu da pigmentasyona eşlik eder (8, 25).

Yüzeyel Bazal Hücreli Kanser:

Yüzeyel BHK, epiderminin bazal tabakasından dermise doğru uzanan mikroskopik malin hücre tomurcukları ile karakterizedir. Periferik hücre tabakası palisadlanma gösterir. Epidermal atrofi olabilir ve dermal invazyon genellikle minimaldir. Üst dermiste kronik inflamatuvar infiltrasyon eşlik edebilir (25, 70).

Morfeiform Bazal Hücreli Kanser:

Morfeiform BHK, yoğun fibröz stroma içine gömülü tümör hücresi dizilerinden oluşur. Tümör dizileri derinlere, dermise doğru uzanabilir. Tümör kitlesi klinik olarak görüldüğünden daha büyüktür (8, 25).

Pincus'un Fibroepitelyoması:

Pincus'un fibroepitelyomasında, fibröz stroma içerisinde birbiri içine geçmiş, dallanan, ince, uzun diziler halinde bazalioma hücreleri mevcuttur (25, 70).

TEDAVİ

Tedavi, lezyonun anatomik lokalizasyonu, histolojisi ve hastaya ait ek faktörler göz önünde bulundurularak planlanır. Bazal hücreli kanserde kullanılan tedaviler aşağıda özetlenmiştir:

A. Cerrahi yöntemler:

- Mohs mikrografik cerrahisi
- Standart eksizyon
- Elektrodesikasyon ve küretaj
- Kriyoterapi

B. Cerrahi olmayan yöntemler:

- Topikal tedaviler (imiquimod, 5-Florourasil)
- RT
- Fotodinamik tedavi

Kür sağlamak için en iyi yol, primer BHK'nin uygun tedavisidir. Çünkü rekürren tümörlerin tedavi sonrası tekrarlama eğilimi daha yüksektir. En sık kullanılan tedavi yöntemi

cerrahi eksizyondur. Cerrahi eksizyonun diğer tedavi yöntemlerine göre basit, ekonomik oluşu ve histopatoloji için materyal sağlaması nedeniyle üstünlüğü bulunmaktadır (34).

PROGNOZ

Uygun şekilde tedavi edilirse BHK hastalarında prognoz mükemmeldir. Mohs mikrografik cerrahisi ile kür oranı % 99'a ulaşmaktadır. Primer tümörler için kür oranları yüksek olsa da, hasta rekürrens ve yeni primer tümör gelişimi açısından takip edilmelidir. İkinci primer BHK gelişme riski % 36–50 olarak bildirilmiştir. Periyodik olarak tüm vücut deri muayenesi ve güneş koruyucu kullanımı önerilmektedir (25).

Oral retinoid tedavisi yeni BHK'lerin gelişmesini önleyebilmekte veya geciktirebilmektedir (131). Bu tedavi, başlıca MDDK için yüksek riskli olan renal transplant hastaları, Gorlin sendromlu hastalar ve şiddetli aktinik hasarı olan kişilerde kullanılabilir (131).

Rekürren tümörlerde, tekrarlama riski ve tümörün agresifliği artsa da, bu tümörlerde de prognoz iyidir. Rekürren hastalık öyküsü olan hastalar, çok daha sık aralıklarla takip edilmelidirler (25).

Metastatik hastalıkta prognoz kötüdür. Ortalama yaşam süresi tanı anından itibaren 8-10 aydır (25).

B. YASSI HÜCRELİ KANSER

Yassı hücreli kanser, deri ve mukozal yüzeylerin suprabazal epidermal keratinositlerinden köken alan, lokal infiltrasyon ve doku hasarı yapabilen malin bir deri tümörüdür (8, 50). Karsinoma *in situ* olarak başlayarak, dermis, subkutan doku, kas, kıkırdak ve kemiğe kadar invazyon gösterebilir (2). Bölgesel LB ve uzak metastaz görülebilir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans:

Yassı hücreli kanser ve BHK'nin kesin insidansı bilinmemektedir çünkü bu maliniteler ulusal kanser kurumlarında dokümente edilmemişlerdir. Yassı hücreli kanser, tüm deri kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (2). Avustralya'da 2002 yılında yapılan bir çalışma sonucunda YHK insidansı 387/100.000 olarak bildirilmiştir (110). Bazal hücreli kanserden daha nadir görülmesine rağmen, metastaz riski taşır ve her yıl MDDK'ye bağlı yüzlerce ölümün büyük çoğunluğunu ve deri kanseri nedeniyle ölümlerin % 20'sini oluşturur (27, 50, 92). Yassı hücreli kanser insidansı yaşla birlikte artar ve özellikle kırk yaş üstünde insidansda keskin bir artış görülür (50). Günümüzde beyaz ırkta YHK için yaşam boyu risk % 15'dir ve bu yirmi yıl öncesinin yaklaşık iki katıdır (50). Bronzlaşma salonlarının kullanımının artması, dışarıda daha fazla vakit geçirilmesi, giyim tarzında değişiklikler, ozon tabakasının incilmesi gibi sebeplerle UVR maruziyetindeki artış ve yaşam süresinin uzaması YHK insidansındaki bu artışın nedeni olabilir (37, 50). Son birkaç dekatta, halkın bilgisinin artması ve yüksek riskli lezyonların agresif tedavisi ile ilişkili olarak YHK mortalitesinde % 20 düşüş mevcuttur (50). Yassı hücreli kanser tanısını takiben, hastada sonraki 3-5 yıl içinde MDDK gelişme riski % 44-50 ve YHK gelişme riski % 18-30'dur (50).

Yassı hücreli kanser erkeklerde iki kat daha sık görülür (8). Bu, erkeklerde yaşam boyu UV maruziyetinin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde kadınların uzun saçlı olmaları ve ruj kullanmaları, kulak ve dudakta daha az YHK görülmesinin nedeni olabilir (50).

Deri pigmentasyonu ile YHK gelişimi arasında ters ilişki bulunmaktadır. Bu büyük oranda eumelaninin koruyucu etkisine bağlıdır. Bu nedenle beyaz tenli, renkli gözlü, sarışın, kıvılc saçlı, zor bronzlaşan kişiler en fazla riskli grubu oluşturur. Pigmentasyondaki artış YHK insidansında düşüşe sebep olmaktadır. (50).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Yassı hücreli kanser gelişme eğilimini arttıran sebepler **Tablo III**'de özetlenmiştir. Sıklıkla bu faktörlerin birçoğu birleşerek YHK gelişimine yol açar (50).

Tablo III: Yassı hücreli kanser gelişiminde predispozan faktörler (50)

- ❖ Kanser öncüsü lezyonlar
 - ❖ UVR maruziyeti
 - ❖ İyonize radyasyon
 - ❖ Çevresel karsinojenler
 - ❖ Bağışıklık sisteminin baskılanması
 - ❖ Skarlar
 - ❖ Kronik sıcak maruziyeti veya yanık öyküsü
 - ❖ Kronik yaralar veya inflamatuvar dermatozlar
 - ❖ HPV
 - ❖ Genodermatozlar (albinizm, KP, porokeratozlar, epidermolizis bülloza)
-

Kanser öncüsü lezyonlar:

Kanser öncüsü lezyonlar; invazif karsinoma dönüşme olasılığı olan ve histopatolojik olarak epidermise sınırlı atipi gösteren lezyonlardır (35, 118). Kanser öncüsü keratinositik lezyonlar **Tablo IV**'de özetlenmiştir. Birçok YHK; aktinik keratoz (AK), Bowen hastalığı (BH) gibi kanser öncüsü lezyonlardan gelişir (50).

Tablo IV: Kanser Öncüsü Keratinositik Lezyonlar (35)

- Aktinik Keratoz
 - Arsenik Keratozu
 - Termal Keratozlar
 - Hidrokarbon Keratozu
 - Kronik Radyasyon Keratozu
 - Kronik Skar Keratozu
 - Reaksiyonel Keratozlar
 - PUVA Keratozları
 - Viral Keratozlar
 - Bowenoid Papülozis
 - Epidermodisplazia verrusiformis (EV)
 - Bowen Hastalığı
 - Queyrat Eritroplazisi
 - Eritroplaki
 - Lökoplaki
-

Aktinik keratozlar, uzun süreli UVR'ye cevap olarak gelişen, histolojik olarak atipik epidermal keratinositlerden oluşan kutanöz neoplazilerdir (35). Aktinik keratozların, kutanöz YHK öncüsü olduğu yaygın olarak kabul görmüştür (27). Aktinik keratozlar YHK'nin en erken fark edilebilen bulgusudur ve YHK *in situ* olarak sınıflandırılabilirler (92). Aktinik keratoz gelişimi için risk faktörleri arasında kişisel faktörler (yaş, erkek cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi I ve II, açık renk göz, sarı veya kırmızı saç, bağışıklık sisteminin baskılanması, bazı genetik sendromlar) ve UVR maruziyeti yer alır (35). Son yıllarda yapılan çalışmalar; p53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonların AK başlangıcı ve bu lezyonların YHK'ye dönüşmesinde anahtar rol oynadığını göstermektedir (35).

Aktinik keratozların % 80'den fazlası, vücudun kronik olarak güneşe maruz kalan saçlı deri, baş, boyun, önkol ve el sırtı gibi bölgelerinde ortaya çıkmaktadır (35, 118). Lezyonlar genellikle 1 cm'den küçük, minimal eritemli ve kuru, yapışkan skuamlıdır (27, 118).

Aktinik keratozların dudakta yerleşen şekli aktinik keilit olarak adlandırılır ve genellikle alt dudakta ortaya çıkar. Aktinik keilit, dudakta kuruluk, skuam, fissür, erozyona yol açar. Dudağın vermilyon sınırı belirsizleşir, lökoplaki ve hiperkeratoz eşlik edebilir. Aktinik keilit üzerinde dirençli ülserlerin ve endüre alanların gelişmesi, YHK'ye dönüşümün habercisi olabilir. (35)

Histolojik özelliklere göre AK'lerin hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik ve pigmente olmak üzere beş tipi tanımlanmıştır (27). Aktinik keratozların büyük çoğunluğunda, stratum malpighi tabakasındaki keratinositlerde düzensiz dizilim ile birlikte polarite kaybı, pleomorfizm ve nükleer atipi, nadir diskeratotik keratinositler görülür (27, 36). Atipik hücreler tüm epidermal kalınlığa ulaşmaz ve nadiren adneksial yapılara uzanırlar (27).

Aktinik keratoz lezyonu tedavisiz bırakılırsa; kendiliğinden geriler, değişmeden kalır veya invazif YHK'ye progresyon gösterir (27). Farklı çalışmalarda tek bir AK'nin invazif YHK'ye progresyon riski bir yılda % 0,025 ile %16 arasında bildirilmiştir (27). Aktinik keratozdan köken alan YHK vakalarının büyük çoğunluğu, düşük malin potansiyelli iyi diferansiye YHK olarak sınıflandırılabilir (27). Aktinik keratozdan gelişen YHK'lerde metastaz riski % 1-6 oranında bildirilmiştir (35). Aktinik keilit zemininden gelişen YHK'lerde ise bu oranın % 20'ye çıktığı bildirilmiştir. (35) Hangi lezyonların YHK'ye progresyon göstereceği önceden tahmin edilemeyeceği için tüm AK'lerin tedavi edilmesi önerilmektedir (92).

Bowen hastalığı, in situ YHK olarak da bilinir (8, 28). İlk olarak 1912 yılında John T. Bowen tarafından tanımlanmıştır (35). Her ne kadar güneş gören ve görmeyen tüm vücut bölgelerinde görülse de, tipik olarak altmış yaş üstündeki kişilerde, güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesi ve kadınlarda alt bacakta, yavaş büyüyen, keskin sınırlı, eritemli skuamlı plak şeklinde görülür (35). Hiperkeratoz, krutlanma ve fissürlenme sıklıkla eşlik eder (28). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (28). Lezyonlar genellikle tektir, ancak hastaların % 10-20'sinde multipl lezyon görülür. Etyolojide rol oynayan faktörler arasında güneş maruziyeti dışında arsenik ve iyonize radyasyon maruziyeti, bağışıklık sisteminin baskılanması ve bazı HPV tipleriyle (özellikle HPV 16) enfeksiyon yer alır (8, 35, 115). Teorik olarak epidermise sınırlı olması nedeniyle metastaz riski yoktur, ancak tedavi edilmezse yavaş bir şekilde invazif YHK'ye progresyon gösterebilir (8). Bowen hastalığının invazif YHK'ye dönüşme riski yaklaşık % 5 ve invazif YHK geliştikten sonra metastaz riski yaklaşık % 33 olarak bildirilmiştir (35).

Bowen Hastalığı penis veya nadiren vulvada görüldüğünde Queyrat eritroplazisi (QE) olarak adlandırılır (8). Queyrat eritroplazisi, sıklıkla sünnetsiz erkeklerde penis,

prepisyum veya üretrada, tek veya multipl, kırmızı, düz, kadifemsi plaklar şeklinde ortaya çıkar (2). Risk faktörleri arasında sünnetsiz olma, travma, kötü hijyen, smegma irritasyonu, sürtünme, travma, genital herpes enfeksiyonu ve HPV 16, 18 enfeksiyonu yer alır (2). Klinik görünümü BH'den farklı olsa da, histopatolojik görünümü aynıdır (2). İnvazif YHK'ye dönüşme riski yaklaşık % 33 ve YHK'ye dönüşen hastalarda metastaz riski yaklaşık % 20 olarak bildirilmiştir (35).

Ultraviyole radyasyonu maruziyeti:

Her ne kadar genetik ve çevresel faktörler YHK gelişiminde rol oynuyor olsa da, YHK gelişiminde en önemli faktör kronik UVR maruziyetidir (50).

Dünya genelinde YHK insidansı güneşli bölgelerde daha yüksektir. Yassı hücreli kanser insidansının, enlem derecesinin her 8-10° düşüşünde, iki katına çıktığı ve ekvatorunda maksimuma ulaştığı bildirilmiştir (50).

Yassı hücreli kanser, kümülatif güneş maruziyetiyle, aralıklı maruziyete göre daha çok ilişkilidir (5, 47). Ultraviyole radyasyonu maruziyeti, YHK gelişimiyle BHK gelişimine göre daha çok ilişkilidir. Artan UVR maruziyetiyle YHK oranı, BHK oranına göre çok daha hızlı artar (50). Uzun süreli PUVA tedavisi, YHK riskinde doza bağımlı artışa sebep olur. Psöriasis için uzun süreli PUVA tedavisi alan hastalarda MDDK sıklığında 30 kat artış saptanmıştır ve bunların çoğunun YHK olduğu bildirilmiştir (50).

İyonize radyasyon:

Düşük doz iyonize radyasyonun uzun süreli uygulanması MDDK, özellikle BHK gelişimi ile ilişkilidir. Ancak iyonize radyasyonun YHK gelişme riskini de yaklaşık üç kat artırdığı bildirilmiştir (28). Kronik radyasyon sonrası gelişen YHK'nin, UVR maruziyeti

sonrası gelişen YHK'ye göre rekürrens ve metastaz riski daha fazladır (28, 35). Radyasyon maruziyeti ile ilişkili vakalarda BHK/YHK oranı yaklaşık 5/1 olsa da, ölüm oranları karşılaştırıldığında BHK/YHK oranı yaklaşık 1/3'tür (28). İyonize radyasyon maruziyeti ile YHK gelişimi arasındaki süre ortalama 20-23 yıldır (28).

Çevresel karsinojenler:

Yassı hücreli kanser gelişimine yol açan arsenik, aromatik hidrokarbonlar gibi birçok mesleki ve çevresel karsinojen mevcuttur (50). Böcek öldürücülere maruziyet de YHK gelişimi ile ilişkilidir (50). Ayrıca sigara ve alkol kullanımı ile ağız boşluğundaki YHK arasında kuvvetli bir ilişki vardır (8, 50).

Bağışıklık sisteminin baskılanması:

Konağın bağışıklık durumunun, birçok tümörde olduğu gibi kutanöz YHK'de de hastalığın insidansı ve gidişatı üzerine etkisi vardır. Risk altındaki hastalar arasında bağışıklık sistemini baskılayıcı ajan kullanan transplant hastaları, altta yatan malinitesi olanlar (özellikle lenfoma, lösemi) ve HIV pozitif hastalar yer alır (28).

Bağışıklık sisteminin kronik olarak baskılandığı hastalarda, özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde YHK gelişiminde artış görülür. Renal transplant hastalarında YHK sıklığında 50-100 kat artış saptanmıştır (15, 56, 73, 112). Normal popülasyonda BHK/YHK oranı 3-4/1 iken, bu oran transplant hastalarında 1/2-1/4 olacak şekilde tersine döner (12, 54, 56, 112). Yassı hücreli kanserler genellikle bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi başlangıcından yaklaşık 3-7 yıl sonra gelişirler (50). Kortikosteroidler, azatiyoprin, siklosporin bu hastalarda YHK gelişimi ile en sık ilişkili bulunan bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlardır (12, 31, 50). Transplant hastalarında deri kanserlerinin en sık görüldüğü

bölgeler baş, el dorsumu, ön kollar ve üst gövde gibi güneşe maruz kalan bölgelerdir, ancak normal bireylere göre alt gövde ve üst ekstremitte yerleşimli lezyonların insidansında da artış mevcuttur (28, 31). Bu hastalarda, UVR maruziyeti, transplantasyon anında hastanın yaşı, bağışıklık sistemi baskılanmasının düzeyi ve süresi, deri kanseri gelişme riskini arttıran başlıca faktörlerdir (28). Kalp transplantasyonu hastaları genellikle daha yüksek düzeylerde bağışıklık sistemini baskılayıcı ajan kullandıkları için, bu hastalarda renal transplant hastalarına göre YHK gelişme riski üç kat daha fazladır (28). Transplant hastalarında multipl tümör insidansı, lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz riski ve mortalite oranı artmıştır (12, 28, 31).

Lösemi ve lenfomalı hastalarda YHK insidansı artmıştır ve bu hastalarda görülen YHK'ler daha agresif olma eğilimi gösterirler (50).

Kazanılmış immun yetmezlik sendromlu hastalarda MDDK gelişme riski 3-5 kat artmıştır ve YHK/BHK oranı yaklaşık 1/7'dir (130). Bu hastalarda YHK'lerin daha erken yaşta ortaya çıktıkları, lokal rekürrens ve metastaz risklerinin daha fazla olduğu ve % 50 mortaliteye sahip oldukları bildirilmiştir (130).

Skarlar ve altta yatan hastalıklar:

Bugünlerde nadiren görülse de, geçmişte YHK yanık skarları ve kronik ülserlerle ilişkili bulunmuştur. Jean-Nicholas Marjolin 1828'de skar dokusundan gelişen kronik ülserleri tanımlamış, ancak bunları malin olarak tanımlamamıştır (35). Günümüzde '**Marjolin ülseri**' terimi; kronik ülserlerin, sinüs traktlarının ve yanıkların malin transformasyonu ile eş anlamlıdır (35). Kronik skar zemininde gelişen YHK patogenezinde; tekrarlayan doku ülserasyonu/onarımı sonucu zamanla hücresel hafızanın kaybolduğu, hücresel

diferansiasyonun progresif olarak azaldığı ve sonuç olarak tümör geliştiği ileri sürülmüştür (28, 35).

Yanık skarlarının yaklaşık % 2'sinin malin transformasyona uğradığı tahmin edilmektedir (25). Marjolin ülserlerden gelişen kanserlerin yaklaşık % 75-96'sını YHK oluşturur (28). Tipik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan klasik kutanöz YHK'den farklı olarak yanık skarlarından gelişen YHK alt ekstremitelerde daha sıktır (28). Her ne kadar kadınlarda yanık daha sık görülse de, skar karsinomları erkeklerde üç kat daha fazla görülür (28). Hasar ile malinite başlangıcı arasındaki süre ortalama 36 yıldır (35). YHK'lerin büyük çoğunluğu iyi-orta diferansiyedir, fakat bölgesel lenf nodlarına % 36-54 oranında metastaz eğilimi gösterir (28). Beş yıllık sağ kalım oranları % 52-75'dir (28).

Yassı hücreli kanser, diskoid lupus eritematozus, liken planus, morfea, liken sklerozis et atrofikus, distrofik epidermolizis bülloza, porokeratoz gibi kronik inflamatuvar hastalıklar üzerinden de gelişebilmektedir (2, 28, 50). Bu YHK'ler, yüksek rekürrens ve metastaz potansiyelleri ile daha agresif bir seyir göstermektedirler (2).

Nadiren de olsa kronik enfeksiyon (perianal piyoderma, osteomyelit, kromomikozis, granüloma inguinale, lupus vulgaris, lepra vb.) zemininden YHK gelişebilir (50). Bu YHK'lerin de rekürrens ve metastaz potansiyelleri yüksektir (28).

Termal faktörler:

Kronik ısı maruziyeti YHK gelişimine yol açabilmektedir. Kronik olarak ısıya maruz kalan deride, '**eritema ab igne**' olarak adlandırılan karakteristik eritemli, kahverengi, kalın, retiküle yamalar oluşur. Zaman içinde eritema ab igne üzerinde YHK gelişebilir (35).

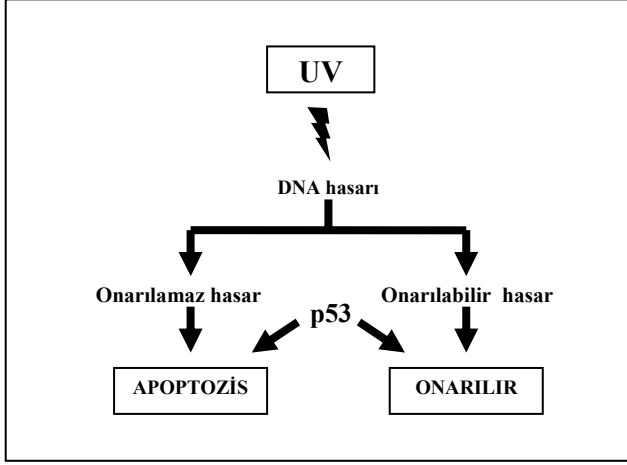
Genodermatozlar:

Birçok kalıtsal hastalık YHK gelişimine yol açabilmektedir. Okülokutanöz albinizm, KP, porokeratozis, diskeratozis konjenita, EV, epidermolizis büllozanın distrofik formlarında YHK riski artmaktadır (50, 52, 81, 97, 115, 109).

Karsinogenez:

Keratinositlerdeki malin transformasyonun tam mekanizması bilinmemektedir (8). Diğer birçok kansere benzer şekilde normal keratinositlerden YHK gelişimi, hücrel DNA'daki mutasyonlar ve gen düzeyinde kararsızlık ile başlamaktadır (50). Ultraviyole radyasyonu, kimyasallar ve virüsler gibi karsinojenler, DNA ve diğer hücrel içeriklerini hasara uğratarak karsinogenezde rol oynamaktadırlar. Ultraviyole radyasyonunun, özellikle UVB'nin keratinositlerin DNA'sı üzerinde mutasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu mutasyonların erken dönemde onarılması tümör gelişiminin önlenmesinde önemlidir (8).

Apoptozis; hasar görmüş veya istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan fizyolojik bir süreçtir. P53 yolu, savunmanın en iyi tanımlanmış mekanizmasıdır. Tümör baskılayıcı genlerden biri olan p53'ün fonksiyon bozukluğu, deri kanserinin gelişmesinde başlıca predispozan faktördür (106). 'Sunburn Cell (Güneş Hasarı Hücresi)' olarak adlandırılan UVR'ye bağlı DNA hasarına uğramış keratinositlerin apoptozisi, p53 tümör baskılayıcı gene ihtiyaç duyar ve sonradan kazanılmış mutasyonlu premalin hücreleri uzaklaştırarak deri kanserine karşı korumada anahtar rol oynar (50). Keratinositlerde, UVR p53 ekspresyonunu artırır (36, 50, 60). P53, hücre döngüsünü DNA hasarı onarılmıncaya kadar geciktirir. Eğer DNA hasarı onarılamazsa apoptozis yolu ile hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlar (**Şekil 5**) (50).



Şekil 5: Ultraviyole radyasyonu keratinositlerin DNA'sı üzerinde mutasyonlara yol açar. Tümör baskılayıcı genlerden biri olan p53, DNA hasarı onarılincaya kadar hücre döngüsünü durdurur veya onarılamaz hasar varlığında apoptozis ile mutasyona uğramış hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlayarak deri kanserine karşı korumada anahtar rol oynar.

Yassı hücreli kanserde, p53 tümör baskılayıcı gende mutasyonlar sık görülür (8). Birçok vakada, diprimidin dizisinde C→T tek baz veya CC→TT ikili dönüşüm mutasyonu görülür ('UVB signature (imza)' mutasyonları) (37, 50, 95). Yassı hücreli kanser öncüllerinden, AK ve YHK *in situ* lezyonlarında % 75'e varan oranlarda p53 mutasyonu saptanmıştır (50, 95). İlginç olarak; farklı AK lezyonlarında farklı p53 mutasyonları bulunurken, tek öncül lezyondaki tüm hücrelerde aynı mutasyon saptanmıştır (50). P53 mutasyonları klinik olarak normal görünümlü, güneş hasarlı deri keratinositlerinde de saptanabilmektedir (36, 50). P53 mutasyonlu keratinositler klonal yamalar oluştururlar (50, 95). Bu bulgular UVR'nin tetiklediği YHK'nin klonal kökenli olduğunu kanıtlamakta ve p53 mutasyonunun YHK gelişiminde erken bir olay olduğunu göstermektedir (50).

Ultraviyole radyasyonu sadece DNA hasarına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda tümör oluşumuna karşı savunma mekanizması olan bağışıklık sistemini de baskılayarak YHK gelişiminde rol oynar (37, 50).

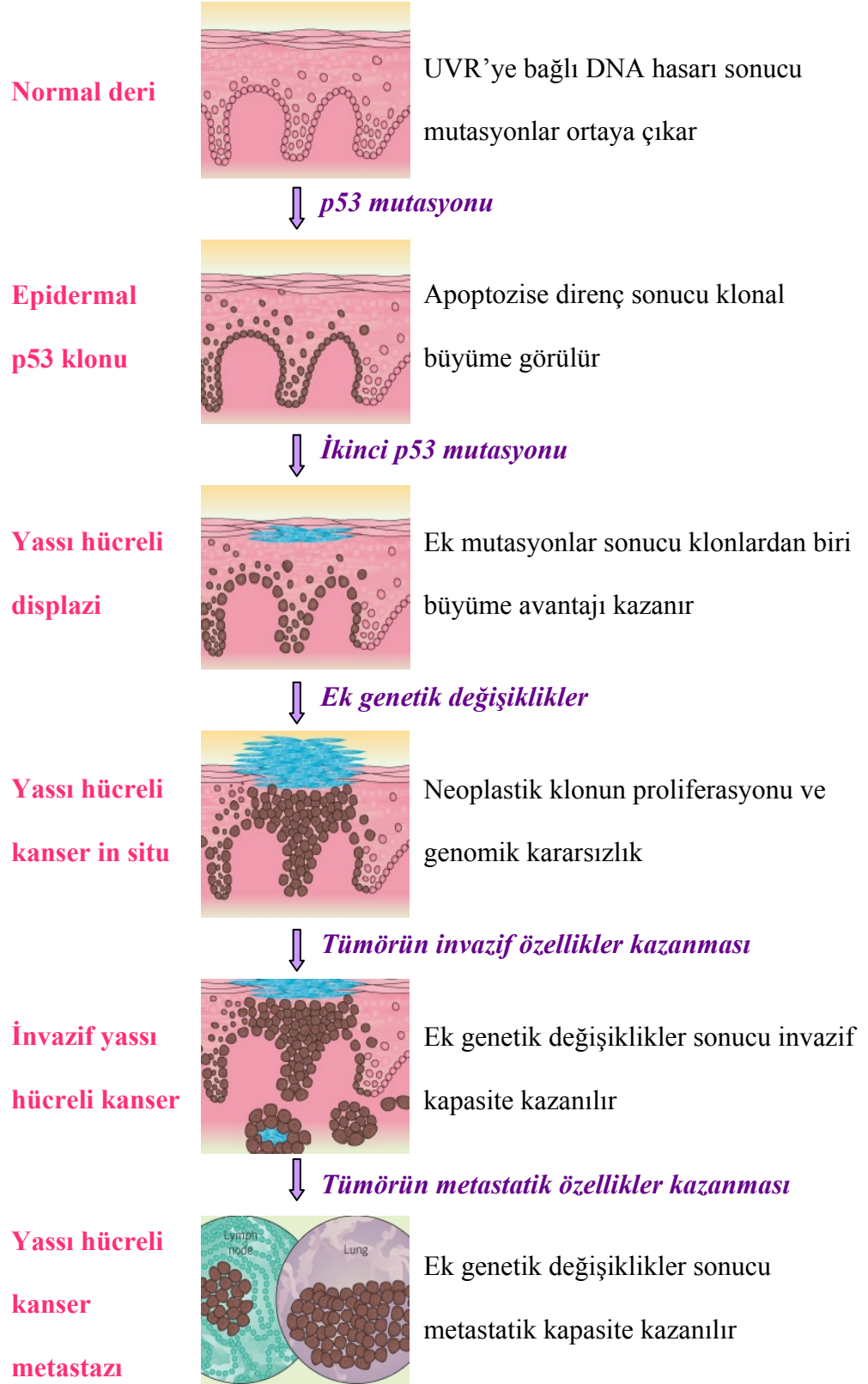
Yassı hücreli kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Keratinositlerin premalin hücrelere dönüşümü ve sonrasında karsinom gelişimi, art arda gelen genetik hasarların bir sonucudur (8). Yassı hücreli kanser gelişimi sürecinde, keratinositler apoptozise ve immün savunmaya karşı dirençli hale gelirler (50). Karsinogenezin başlangıç basamağında, UVR'ye

bağlı DNA hasarı sonucu mutasyonlar ortaya çıkar. P53 geninde mutasyonlar sonucu p53 fonksiyonunun baskılanması, apoptozise dayanan savunma mekanizmasını bozar. Apoptozise direnç sonucu premalin hücrelerin klonal genişlemesi görülür. Ultraviyole radyasyona bağlı oluşan sonraki mutasyonlar nedeniyle p53'ün ve diğer genlerin bozulması, apoptozise daha büyük direnç, artmış proliferasyon ve sonuçta YHK gelişimine yol açar (**Şekil 6**) (50, 95, 118).

KLİNİK GÖRÜNÜM

Beyaz ırkta, YHK'lerin büyük çoğunluğu baş, boyun ve el sırtı gibi güneşe maruz kalan deri bölgelerinde ortaya çıkar. Siyah ırkta ise YHK, güneş gören ve görmeyen bölgelerde eşit dağılma eğilimindedir (8, 50). Yassı hücreli kanser tipik olarak tek lezyon şeklinde ortaya çıkar, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda multipl lezyonlar görülebilir. Beyaz ırkta YHK'lerin büyük çoğunluğu AK'den gelişir (8). Bu, epidermis boyunca yayılarak invazif hale gelebilir (8). İnvazif YHK normal deriden de ortaya çıkabilir (8). Genellikle asemptomatik olan öncül lezyonlarda hassasiyet gelişimi, endurasyon, erozyon, skuamda artış veya çapın artması YHK gelişiminin habercisi olabilir (50).

Derinin YHK'si farklı klinik görünümelerde karşımıza çıkabilir. En sık sert, deri renginde veya eritemli, keratotik papül veya plak şeklinde görülür, fakat pigmente de olabilir. Ayrıca ülser, düz yüzeyle nodül, kalın kutanöz boynuz şeklinde de görülebilir. Büyüdükçe genellikle sertliği ve yüksekliği artar. Progresif tümör invazyonu, altta yatan dokuya sabitlenme ile sonuçlanır. Aktinik hasara bağlı gelişen YHK'ler genellikle baş, boyun, üst ekstremiteler ve gövdede yerleşirken, güneş hasarı ile ilişkili olmayanlar daha çok gövde, genital bölge ve ayak tabanında ortaya çıkar (2, 50).



Şekil 6: Yassı Hücreli Kanserın Çok Basamaklı Gelişimi (100)

Ağız boşluğu yerleşimli YHK; genellikle uzun yıllar sigara içen, tütün çiğneyen veya alkol kullanma alışkanlığı olan kişilerde ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülür. Damak ve dil en sık görüldüğü bölgelerdir. Genellikle eritroplaki üzerinden gelişir ve asemptomatiktir. İnatçı, kırmızı, pürüzlü yama veya granüler, kadifemsi, kırmızı plak şeklinde başlayıp zamanla sert ve nodüler hale gelebilir. Ağız tabanı, dilin ventrolaterali ve yumuşak damak yüksek riskli bölgelerdir (50).

Alt dudak YHK'si; aktinik keilit veya lökoplaki üzerinden gelişir. Yassı hücreli kanser gelişimini gösteren klinik ipuçları; inatçı dudak çatlaması ile birlikte, lokalize skuam veya kabuk, beyaz-kırmızı lekeli atrofik dudak vermillionu, vermillion kenarı sınırlarının keskin olmaması, endure aktinik keilit bölgesinde küçük çatlaklar veya ülserasyondur (50).

Vulvanın YHK'si; en sık anterior labia majörde görülür. Küçük siğilimsi nodül veya eroziv eritemli plak şeklinde başlar. Lezyon asemptomatik olabilir veya daha sıklıkla kaşıntı veya kanama görülür. Liken sklerozis lezyonları, vulvar YHK'nin sık görülen öncül lezyonudur (50).

Penis YHK'si; sıklıkla sünnetsiz erkeklerde görülür. Genital hijyenin kötü olduğu bölgelerde, kanserlerin % 10'unu oluşturabilmektedir (50). Penis YHK'sinin öncül lezyonu QE'dir ve kırmızı, kadifemsi plak ile karakterizedir. Sünnetsiz olmak, kondiloma öyküsü, fimozis veya liken sklerozis et atrofikus mevcudiyeti penis YHK'si ile ilişkilidir. Uzun süre PUVA tedavisi alan kişilerde bu bölgenin korunmaması, genital bölgede YHK gelişimine yol açabilir (50).

Skar zemininden gelişen YHK; tipik olarak deri bütünlüğünün bozulduğu yaralanmadan ve dirençli erozyonlardan dekatlar sonra başlar. Sıklıkla kronik piyogenik veya venöz staz ülserlerinin görüldüğü alt ekstremitelerde oluşur. Nodülaritede gittikçe artış olur ancak çevre skar dokusunun endurasyonu tanı konmasında gecikmeye neden olur. Kronik

sinüslerden gelişen YHK'lerde, nodülerite görülmeyebilir. Artmış ağrı, akıntı veya kanama YHK gelişimini düşündürmeli ve ileri tetkikler yapılmalıdır (50).

Verrüköz karsinom:

Verrüköz karsinom, YHK'nin oral mukoza ve larenks, anogenital bölge, plantar yüzey ve daha az sıklıkla diğer kutanöz bölgeleri tutan, karnabahar görünümlü, yavaş büyüyen, ekzofitik tümörlerle karakterize farklı bir düşük evreli tipidir (27). Dev siğiller olarak yanlış tanı alabilirler. Verrüköz karsinomun patogenezi tam olarak bilinmemektedir ancak HPV, kronik irritasyon ve kimyasallarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (2). Tanı için derin biyopsi almak gerekir (2). Oluşum bölgesine göre 4 alttıpe ayrılır:

- 1) Tip I Verrüköz Karsinom (Oral Florid Papillomatozis, Ackerman Tümör)
- 2) Tip II Verrüköz Karsinom (Anogenital Tip, Buschke-Lowenstein Tümör)
- 3) Tip III Verrüköz Karsinom (Epitelyoma Kunikulatum)
- 4) Tip IV Verrüköz Karsinom (Kutanöz Verrüköz Karsinom)

Verrüköz karsinom vakalarında nadiren agresif seyir görülür. Her ne kadar deri, lenf nodları ve hatta uzak metastaz vakaları bildirilmiş olsa da, lokal destrüksiyon daha sıktır. Vakaların hemen hemen tamamında cerrahi eksizyon en iyi tedavi seçeneğidir (27).

HİSTOPATOLOJİ

Histolojik incelemede YHK, dermisin içine doğru proliferen olan irregüler epidermal hücre kitleleri ile karakterizedir. Tümör; tek hücreler, küçük hücre grupları veya hücre yuvaları veya tek kitle şeklinde görülebilir. Tümörün alt kenarı geniş bir şekilde dermise yayılabilir veya tek tek mikroinvazyon odakları olabilir. Tümör kitlesi değişik oranlarda normal görünümlü ve atipik yassı hücrelerden oluşur. Atipik yassı hücreler; hücrelerin boyutu ve şeklinde büyük değişiklikler, nükleer hiperkromazi ve hiperplazi,

hücreler arası köprülerin kaybı, atipik mitotik figürlerin mevcudiyeti ile karakterizedir. Tümörün farklılaşması azaldıkça atipik yassı hücrelerin sayısı artar. Skuamöz farklılaşma; yassı hücrelerin konsantrik halkalar şeklinde keratinizasyon odakları şeklinde görülür ve ‘**Keratin İncileri**’ ismini alır. Farklılaşması kaybı, azalmış keratin üretimi ile ilişkilidir (50, 70).

Evreleme:

Yassı hücreli kanserin histolojik evrelemesi, hücresel farklılaşmanın derecesine dayanmaktadır.

Düşük evre tümör: Birbirleri arasında hücreler arası köprüler bulunan, matür keratinositlere benzeyen tek tip hücrelerden oluşur. Keratin üretimi mevcuttur.

Yüksek evre tümör: Atipik hücreler, hücreler arası köprülerin kaybı, keratin üretiminin minimal oluşu veya olmaması, malin hücreler ile komşu normal stroma arasındaki sınırın daha az belirgin olması ile karakterizedir (50).

1932 yılında Broders şu an halen kullanılmakta olan, keratinosit farklılaşmasına dayalı evreleme sistemini yapmıştır (**Tablo V**) (27, 50).

Tablo V: Broders Evreleme Sistemi (50)		
Evre	Farklılaşmamış Hücre Yüzdesi	Diğer özellikler
I	<25	Keratinizasyon
II	25-50	
III	50-75	
IV	>75	Atipi, hücreler arası bağlantıların kaybı

Histopatolojik Alt tipler

Yassı hücreli kanserin birçok histolojik alt tipi tanımlanmıştır:

- 1) Adenoid (Psödoglandüler) yassı hücreli kanser
- 2) Saydam hücreli yassı hücreli kanser
- 3) İğsi hücreli yassı hücreli kanser
- 4) Mühür yüzüğü hücreli yassı hücreli kanser
- 5) Bazaloid yassı hücreli kanser
- 6) Verrüköz karsinom
- 7) Keratoakantom
- 8) Papiller yassı hücreli kanser
- 9) Pigmente yassı hücreli kanser
- 10) Desmoplastik yassı hücreli kanser

TANI VE AYIRICI TANI

Yassı hücreli kanser tanısı her zaman biyopsi ile konur. Özellikle güneşe maruz kalan bölgede, dirençli, iyileşmeyen veya büyüme gösteren lezyonlardan, küçükse eksizyonel, büyükse insizyonel biyopsi almak gerekir. İnvazif YHK'nin, in situ YHK'den ayrımının yapılabilmesi için biyopsinin yeterli derinlikte alınması önemlidir.

Yassı hücreli kanserde metastaz riski nedeniyle bölgesel LB'nin muayenesi yapılmalıdır. Daha agresif kanserlerde radyolojik incelemeler gereklidir. Derinin metastatik YHK'sının değerlendirilmesinde sentinel LB biyopsisi gerekebilir (2).

Yassı hücreli kanser ayırıcı tanısında verruka, seboreik keratoz, AK, piyojenik granülom, derin mantar enfeksiyonları, melanositik nevus, atipik fibroksantom, BH, BHK, melanom, Merkel hücreli karsinom düşünülmelidir.

REKÜRRENS VE METASTAZLAR

Yassı hücreli kanserde, kulak en yüksek rekürrens (% 18,7) oranına sahip anatomik bölgedir (50). Lokal rekürrens gösteren YHK'lerde, sekonder tedavi sonrası tekrar nüks ve metastaz riski yüksektir (2). Rekürren bir tümörün standart eksizyon sonrası lokal rekürrens oranı % 10-23 olarak bildirilmiştir (2).

Derinin YHK'sinin metastaz oranı % 0,5-6 arasında bildirilmiştir (50) ve metastazların yaklaşık 3/4'ü ölümlle sonuçlanır (70). Güneş hasarlı deride ortaya çıkan YHK'ler oldukça düşük metastaz oranına sahipken (yaklaşık % 0,5), inflamatuvar veya dejeneratif olaylara ikincil ortaya çıkan YHK'lerde metastaz oranı çok daha yüksektir (70). Metastaz oranı, osteomyelitik sinüslerden ortaya çıkanlarda % 31, radyasyon hasarlı deride ortaya çıkanlarda % 20 ve yanık skarlarında % 18 olarak bildirilmiştir (70). Alt dudak, en yüksek metastaz oranına (% 13,7-16) ve en kötü prognoza sahip anatomik bölgedir (50, 70). Ayrıca derinin adenoid ve müsin üreten YHK'lerinde klasik tipe göre metastaz oranı daha yüksektir (70).

Derinin metastatik YHK'si birçok farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Önceki tedavi edilen YHK bölgesinin yakınında lenfadenopati veya primer lezyona benzeyen büyük keratotik papül ve nodüller şeklinde görülebilir ve genellikle tedaviden 1-3 yıl sonra saptanır (50). Büyük, rekürren, derin yapıları veya kutanöz sinirleri tutan tümörlerde metastaz eğilimi artar (50). Metastatik YHK'de beş yıllık sağkalım oranı YHK alttipinden bağımsız olarak % 35'den daha azdır (28).

Yüksek riskli lezyonlar:

Yassı hücreli kanserli hastaların büyük çoğunluğu cerrahi başta olmak üzere lokal tedaviler ile tedavi edilebilirler. Yüksek riskli YHK; primer lezyon ve hastaya ait olumsuz

faktörlere bağlı olarak, bölgesel lenf nodlarına belirgin olarak artmış (>%5) subklinik metastaz riski taşıyan lezyonlar olarak tanımlanabilir (124). **Tablo VI**'da YHK'de nodal metastaz gelişimi için risk faktörleri özetlenmiştir:

Tablo VI: Kutanöz yassı hücreli kanserde nodal metastaz gelişimi için risk faktörleri (124)

- Lezyonun büyüklüğü (çapı >2 cm)
 - Lezyonun kalınlığı ve invazyonun derinliği (derinliği >4-5 mm)
 - Tam anlamıyla eksize edilememiş lezyonlar
 - Rekürren lezyon
 - Az diferansiye lezyon
 - Perinöral invazyon mevcudiyeti
 - Yerleşim bölgesi (kulak veya alt dudak yerleşimi)
 - Bağışıklık sisteminin baskılanması
-

KORUNMA

Güneşten korunma:

En önemli ve etkili koruyucu önlem; güneşten korunmadır. Erken çocukluktan itibaren uygun güneşten korunma ile YHK gelişimi büyük oranda engellenebilmektedir. Bu, tekrarlayan güneş koruyucu kullanımı, şapka ve koruyucu kıyafet kullanımı, yoğunluğun yüksek olduğu saatlerde güneşten kaçınma gibi, bazı davranışların erken yaşta kazanılmasını gerektirir (50).

Öncül lezyonların tedavisi:

Öncül lezyonların tedavisi ile YHK gelişme riski azaltılabilir. Aktinik keratoz tedavisi için birçok uygun tedavi seçeneği bulunmaktadır. İzole lezyonlar sıvı nitrojen kriyoterapi ile etkili şekilde tedavi edilebilirler. Çok sayıda AK'si olan hastalarda, lezyonların yoğun olduğu deri bölgelerine 5-Florourasil veya bağışıklık cevabı düzenleyicisi olan imiquimod topikal olarak uygulanabilir (35, 50).

Diğer koruyucu önlemler.

Kondom kullanımı, HPV bulaşmasını engelleyerek genital YHK riskini azaltır. Ayrıca alkol kullanımının azaltılması ve sigaranın bırakılmasının da oral YHK riskini azalttığı bilinmektedir. Retinoidler ve interferonun, sistemik kanser oluşumunu önleyici ajanlar olarak kullanılması büyük ilgi çekmiştir (50, 91, 109). Düşük doz etretinat (10 mg/gün) bu amaçla renal transplant hastalarında başarılı şekilde kullanılmıştır. Son yıllarda isotretinoinin 10 mg/gün-günaşırı kullanımı topikal tretinoine ek olarak önerilmektedir (50).

TEDAVİ

- 1- Eksizyonel olmayan ablatif tedavi (sadece in situ YHK ve özel durumlarda)
- 2- Mohs mikrografik cerrahisi
- 3- Konvansiyonel cerrahi eksizyon
- 4- RT

Tedavi seçimi büyük oranda tümörün rekürrens ve metastaz riski değerlendirilmesine bağlıdır (50).

Hasta Takibi:

Yassı hücreli kanser tanısını alan tüm hastalar, ikincil YHK ve BHK gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Primer lezyonun riski, öncül lezyonun niteliği ve hastanın uyumuna bağlı olarak hastalar 3-12 aylık aralıklarla görülmelidir. Her kontrolde, oral mukoza dahil tüm deri muayenesi yapılmalıdır. Önceki lezyon ve tedavi bölgesi, rekürrens açısından incelenmelidir. Metastatik hastalığın araştırılması açısından LB muayenesi gereklidir (50).

C. HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS

Genel Bilgiler:

Human papillomavirüsler, papovaviridae ailesine bağlı, 55 nm çapında, çift sarmallı DNA içeren zarfsız virüslerdir (23). Deri ve mukozanın epitel hücrelerini enfekte ederler ve diferansiye olan keratinositlerde replikasyona uğrarlar. Ancak virüsün *in vitro* şartlarda çoğaltılması zordur. Bu muhtemelen virüsün farklılaşmış keratinositlerde büyümemesi ile ilişkilidir (13, 86). Virüs, 7 erken protein (E1-E7) ve iki geç yapısal protein (L1 ve L2)'den oluşur (53, 122). Human papillomavirüs tipleri, DNA homolojisine göre sınıflandırılır. Bugüne kadar 86 HPV tipi tanımlanmıştır (54). Human papillomavirüs kutanöz, mukozal ve EV tipleri olmak üzere üç gruba ayrılır (53, 57). Kutanöz tipler verruka vulgariste, mukozal tipler ise anogenital verruka ve anogenital kanserlerde sıkça bulunur (57). İlk olarak EV'li hasta grubunda tanımlandığı için aynı adı alan EV tipi HPV'lerin, sonradan yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireyler (4, 6, 19, 20), bağışıklık sistemi baskılanmış organ transplant alıcıları (4, 13, 56, 66), otoimmün büllöz hastalıklar ve yanık gibi yaygın keratinosit proliferasyonuna sebep olan hastalıklar (40) ve psöriasisli hastalarda (27, 40, 41) da yüksek sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir.

Human papillomavirüsler, yassı epitelin bazal hücrelerini enfekte ederler. Her ne kadar HPV'nin aktif enfeksiyonları benin kutanöz verruka ve mukozal kondilom gelişimi ile ilişkili olsa da; latent enfeksiyonlar büyük sıklıkla mukozal yüzeyler ve kıl foliküllerinde meydana gelmektedir. Sadece latent enfeksiyona yol açabilen HPV'ler, yatkınlığı olan bireylerde değişik derecelerde malin potansiyel sergilemektedir. Bilinen HPV tiplerinin % 75'den fazlası kutanötropiktir. Kutanöz HPV'lerin sadece çok az bir kısmı bağışıklık sistemi normal bireylerde kutanöz verrukalara yol açmaktadır. Geri kalanlar muhtemelen kıl foliküllerinde latent enfeksiyona yol açarak sağlıklı derinin normal florasında

bulunmaktadırlar. Latent olarak enfekte yassı epitel, klinik ve histolojik olarak normal doku gibi görünür. Bağışıklık sistemi, normalde latent HPV enfeksiyonlarının verruka veya kondilom haline gelmesini önler. Sistemik hücre aracılı bağışıklık sisteminin baskılanması veya derinin lokal bağışıklık cevabının baskılanması sonrası bazı latent HPV enfeksiyonları klinik olarak görünür hale gelirler (65).

Verrukalar ve kondilomlar, horizontal, vertikal geçiş ve reinokülasyondan sorumlu olan HPV virionlar üretir. Horizontal geçiş örneği; mukozal HPV'lerin cinsel yolla bulaşmasıdır. HPV 11 ile enfeksiyon sonucu genital verrukası olan anneden çocuğa doğum sırasında vertikal geçiş, yatkınlığı olan yenidoğanlarda larengeal papillomatozise yol açar. Aktif olarak enfekte verrukadan komşu yassı epitele reinokülasyon ise dirençli HPV enfeksiyonlarının sebebidir (65).

Human papillomavirüs ve Kanser

Human papillomavirüs, deri ve mukozada çok çeşitli hiperproliferatif lezyonlara yol açmasının yanında, günümüzde insanlar için önemli bir karsinojen olarak da tanınmaktadır. Human papillomavirüs enfeksiyonu ve servikal kanser arasındaki ilişki uzun zaman önce ortaya konmuştur (13, 17, 54, 58, 74, 116). Servikal kanser lezyonlarında, yüksek riskli HPV tipleri olan HPV 16'nın % 50 ve HPV 18'in % 27 oranında bulunduğu bildirilmiştir (17, 74). Human papillomavirusün ayrıca deri, oral kavite, dil, hipofarenks, larenks, özofagus, konjonktiva, mesane ve üretra dahil olmak üzere çok sayıda epitelyal malinite de karsinojen olduğu ve tüm dünyadaki kanserlerin yaklaşık % 10'unun HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (54, 99).

Human papillomavirüs ve melanom dışı deri kanserleri:

Human papillomavirüs enfeksiyonunun MDDK gelişimindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Human papillomavirüs ile MDDK arasındaki ilişki ilk olarak EV’li hastalarda (79) ve sonrasında organ transplant alıcılarında gösterilmiştir (54).

Epidermodisplazia verrusiformisli hastalarda melanom dışı deri kanserleri ve human papillomavirüs:

Epidermodisplazia verrusiformis, hücrel bağışıklık sistemi bozukluğu ile ilişkili, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır (27, 94). Spesifik HPV tipleri ile enfeksiyona anormal yatkınlıkla karakterizedir. Genel olarak EV-tip HPV’ler olarak adlandırılan bu HPV’ler arasında HPV 5, 8, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47 ve 49 yer alır (8, 54, 79, 98). Vücutta yaygın HPV enfeksiyonu sonucu persistan düz verrukalar, düzensiz kenarlı, az veya çok skuamlı, kırmızı-kahverengi pitriazis versikolor benzeri yamalar ve seboreik keratoza benzeyen lezyonlar ortaya çıkar (27, 94, 98). Verrukalar ve maküller çocukluk döneminde ortaya çıkar (98). Zaman içinde EV’li hastaların % 30-60’ında, özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde çok sayıda YHK ortaya çıkar ve bunların % 90’dan fazlası spesifik onkojenik EV-tip HPV’ler (özellikle HPV 5 ve daha az sıklıkla HPV8, 14, 17, 20 veya 47) içerir (6, 8, 13, 65, 79, 94, 98). Malin transformasyon gösteren lezyonların genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülmesi, UVR’nin önemli bir etyolojik faktör olduğunu göstermektedir (27). Her ne kadar önceleri EV-tip HPV’lerin sadece EV’li hastalarda bulunduğu düşünülse de; yapılan çalışmalar sağlıklı bireyler (4, 6, 19, 20), bağışıklık sistemi baskılanmış organ transplant alıcıları (4, 13, 56, 66), otoimmün büllöz hastalıklar ve yanık gibi yaygın keratinosit proliferasyonuna sebep olan hastalıklar (40) ve psöriasisli hastalarda (27, 40, 41) da EV-tip HPV’lerin yüksek sıklıkta bulunduğunu göstermiştir.

Organ transplant alıcılarında melanom dışı deri kanserleri ve human papillomavirüs:

Human papillomavirüs ile tetiklenen MDDK için ikinci model, başta organ transplantasyonu olmak üzere iatrojenik olarak bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda ortaya çıkan deri kanserleridir. Renal transplant alıcılarında, verruka ve MDDK gelişme riski artmıştır (16, 66). Bu hastalarda verruka prevalansı ve sayısı, transplantasyon sonrası zamanla artar ve bu lezyonlar transplantasyonu takip eden yıllar içinde deri kanseri gelişimine öncülük ederler (66). Transplant hastalarında görülen MDDK'ler baskın olarak YHK'den oluşur (54, 112). Bu hastaların güneşe maruz kalan deride kutanöz YHK gelişme riski yaklaşık 50-100 kat (15, 53, 54, 56, 112), BHK gelişme riski ise 10 kat artmıştır (12, 29, 98). Bunun sonucunda genel popülasyonda 3-4/1 olan BHK/YHK oranı tersine döner (12, 54, 56, 112). Transplant hastalarında görülen YHK'ler multipl ve agresif olma eğilimi gösterirler (73, 112).

Yapılan klinikopatolojik çalışmalar, transplant hastalarında verruka mevcudiyeti ve MDDK gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (49, 54, 56). Transplant hastalarında verrukaların ve kutanöz YHK'lerin güneşe maruz kalan deri bölgelerinde görülmesi, UVR'nin hem verrukaların hem de YHK'nin gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (56). Transplant hastalarındaki verrukalar önemli ölçüde displazi gösterebilmektedir (16). Bu hastalarda görülen YHK'lerin klinik ve histolojik özellikleri, verrukaların, displastik skuamöz lezyondan invazif YHK'ye progresyon gösterdiğini destekler niteliktedir (16). Yapılan çalışmalar, MDDK'lerin transplantasyon sonrası en sık görülen maliniteler olduğunu (54, 112) ve verrukaların mevcudiyeti ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (54).

Her ne kadar klinikopatolojik gözlemler HPV ve deri kanserleri arasında ilişkiye dikkatleri çekse de, tümörlerde HPV DNA saptanmasına yönelik 1990'lardan önceki çalışmalarda teknik güçlükler nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sonraları yapılan

alışmalar sıklıkla daha geniş spektrumda HPV saptanmasına olanak sağlayan dejenere-PZR metodunu kullansa da, HPV DNA saptanmasında kullanılan metoda bağlı olarak hem HPV DNA prevalansı hem de saptanan HPV spektrumu büyük çeşitlilik göstermektedir (13, 14, 20, 54, 56, 66, 88, 93).

Berkhout ve ark. 1995 yılında EV-tip HPV saptamak üzere tasarlanmış nested PZR kullanarak, transplant ilişkili YHK’lerde % 80’in üzerinde HPV saptamışlar ve bu HPV’lerin de baskın olarak EV-tipi HPV’ler olduğunu belirtmişlerdir (54). Shamanin ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmada ise; HPV prevalansını transplant hastalarındaki YHK’lerde % 65, bağışıklık sistemi normal hastalardaki YHK’lerde ise % 32 olarak saptamışlar, saptanan HPV’lerin sadece % 20’si EV-tip HPV iken, büyük çoğunluğunun yüksek riskli mukozal ve kutanöz tipler olduğunu bildirmişlerdir (108). Her ne kadar kullanılan metoda bağlı olarak saptanan HPV tipleri çeşitlilik gösterse de, bu hastalardaki lezyonlarda EV tip HPV’lerin prevalansının yüksek olduğuna inanılmaktadır (13, 67, 98, 107, 108).

Sonraki yıllarda dejenere, nested ve tip spesifik PZR’yi takiben sekans, hibridizasyon veya klonlama ve sekans metodlarının kombinasyonları kullanılarak yapılan çok sayıdaki çalışmada, transplant hastalarındaki MDDK’lerde HPV DNA mevcudiyeti bildirilmiştir (13, 56, 66, 88, 93). Kullanılan farklı primer setlerinin sensitivite ve spesifisitelerine bağlı olarak bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, hepsi birlikte değerlendirildiğinde, bu çalışmalar transplant hastalarındaki YHK’lerde HPV DNA prevalansının yüksek olduğunu (% 46,7-91) ve her ne kadar bu malinite ile ilişkili spesifik bir HPV tipi saptanmasa da, lezyonlarda EV-tip HPV’lerin baskın olduğunu doğrulamıştır (4, 12, 18, 56, 93). Yine bu hasta grubunda iki veya daha fazla HPV tipi ile mikst enfeksiyon sık görülmektedir (12, 18, 56, 98, 108).

Transplant hastalarındaki AK, karsinoma in situ gibi premalin lezyonlarda, HPV DNA prevalansı sıklıkla invazif lezyonlardaki kadar yüksek ve HPV spektrumu benzer bulunmuştur (13, 56). Transplant hastalarındaki BHK'lerde ise, çalışmaların çoğunda HPV DNA prevalansı YHK'dekinden düşük bulunurken (13, 66, 98), bazılarında anlamlı fark saptanmamıştır (56).

Bağıışıklık sistemi normal bireylerde melanom dışı deri kanserleri ve human papillomavirüs:

Bağıışıklık sistemi normal kişilerdeki MDDK'lerde HPV mevcudiyetinin araştırıldığı daha az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bireylerdeki MDDK'lerde HPV DNA prevalansı YHK'lerde % 0-59,7 (9, 14, 44, 45, 56, 88, 89, 108, 111), BHK'lerde % 8-48 (14, 44, 45, 56, 61, 108, 111, 129) ve premalin lezyonlarda % 11-70 (14, 44, 45, 61, 89) olmak üzere daha düşük bildirilmiştir. Transplant hastalarının tersine bağışıklık sistemi normal bireylerde multipl HPV tipleri ile enfeksiyon nadirdir ve MDDK ile anlamlı olarak ilişkili spesifik bir HPV tipi saptanmamıştır (56). Yapılan çalışmalarda, bu bireylerdeki MDDK'lerde de EV-tip HPV'lerin baskın olduğu bildirilmiştir (53, 56, 57, 88, 93, 129).

Parmak distali ve periungual deri yerleşimli YHK'ler, diğer deri bölgelerin tersine özellikle HPV 16 başta olmak üzere genital onkojenik HPV tipleri ile ilişkili bulunmuştur ve bunun muhtemelen otoinokülasyon sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (3, 46).

Normal deri, kıl follikülleri ve benin hiperproliferatif lezyonlarda human papillomavirüs:

Melanom dışı deri kanserinde HPV DNA prevalansının yüksek olduğunu doğrulayan çok sayıda çalışma olmasının yanında, normal deri, kıl follikülleri ve benin

hiperproliferatif lezyonlarda da HPV DNA'nın sıklıkla saptanması, MDDK'de HPV mevcudiyetinin yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir (4, 6, 20, 40, 41, 43, 66, 87, 93, 129).

Sağlıklı bireylerin ve transplant alıcılarının normal deri biyopsilerinin % 4,7-57,1'inde HPV DNA saptanmıştır ve saptanan HPV'lerin genellikle EV tip HPV'ler olduğu bildirilmiştir (6, 13, 57, 61, 87).

Kıl follikülleri HPV için önemli bir rezervuar gibi görünmektedir. Boxman ve ark. sadece EV-HPV tiplerini tanıyabilen primerler kullanmalarına rağmen transplant kıl folliküllerinde % 92, sağlıklı bireylerin kıl folliküllerinde % 53-67 oranında EV-tip HPV saptamışlardır (19, 20). Kök hücrelerin kıl folliküllerinde yerleşmiş olmaları ve bu hücrelerin deri kanserindeki muhtemel rolleri nedeniyle, kıl folliküllerinde HPV'nin yüksek prevalansta bulunmasının, deri kanseri gelişme riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (19). Aynı grup Avustralya popülasyonunda YHK ve kıl folliküllerinde HPV mevcudiyeti arasında pozitif ilişki bulmuş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20).

EV-HPV tipleri, başta psöriazis olmak üzere benin hiperproliferatif deri hastalıkları ile de ilişkili bulunmuştur (27, 40, 41).

Melanom dışı deri kanserlerinde HPV'nin yol açtığı malin transformasyonun mekanizması:

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucunda, servikal kanser ve HPV arasındaki ilişki ortaya konmuştur (54, 58). Viral onkoproteinler ve hücrel tümör baskılayıcı genler arasındaki etkileşim, servikal kanser gelişiminde şüphesiz kritik rol oynamaktadır (68). HPV 16'nın transforme edici özellikleri, p53'e bağlanarak yıkımına sebep olan E6 proteinini (68, 71, 90) ve retinoblastoma tümör baskılayıcı proteinine bağlanarak fonksiyonunu

engelleyen E7 proteini aracılığı ile gerçekleşir (11, 24, 30, 54, 71, 90). Ancak HPV'nin hangi moleküler mekanizmalar ile MDDK başlangıcı ve progresyonunda rol oynadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HPV 16 ve 18'in E6 proteininin tersine, EV HPV'nin E6 proteini hücrel p53 proteinine bağlanmamakta ve proteolitik yıkımına sebep olmamaktadır. Bununla birlikte EV HPV'nin E7 proteini de retinoblastoma tümör baskılayıcı proteiniyle zayıf şekilde etkileşmektedir. Bu nedenle HPV tip 5 ve 8'in bu mekanizmaları kullanarak MDDK'ye yol açmasının mümkün olmadığı ileri sürülmüştür (98).

İn vitro çalışmalardan elde edilen verilere göre kutanöz HPV'lerin transforme edici aktiviteleri zayıftır. Bu bulgu, tümör gelişiminde niçin aktivatörlere ve ek risk faktörlerine ihtiyaç duyulduğunu açıklamaktadır. Kutanöz HPV enfeksiyonları UVR maruziyeti ve immunsupresyon ile aktive olmaktadır (98).

Genel popülasyonda olduğu gibi EV'li hastalar (79, 96) ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (112) de MDDK'nın patogeneğinde UVR önemli bir çevresel karsinojendir. Bu nedenle, HPV'nin kutanöz malinite gelişimine katkısının, UVR ile işbirliği içinde olması muhtemeldir. Olası mekanizmalar arasında;

- 1) Ultraviyole radyasyonu ile viral genlerin direkt aktivasyonu
- 2) Konakta UVR ile indüklenmiş immunsupresyon zemininde HPV'nin çoğalmasının artması
- 3) Keratinositlerdeki büyüme ve apoptozisi regüle eden p53 gibi genlerin inaktivasyonu yer alır (54).

Ultraviyole radyasyonunun HPV'nin fonksiyonel aktivasyonuna direkt etkisi olduğu doğrulanmıştır. Purdie ve ark. HPV 77'nin regülatuar bölgesinde p53 bağlayan bir motif tanımlamışlardır (101). Bu zincir p53'ün UVR ile fizyolojik aktivasyonuna duyarlıdır ve HPV 77'nin promoter aktivitesinin uyarılmasına yol açmaktadır. Ruhland ve ark. keratinositlerden UVR ile tetiklenen proinflamatuvar sitokin salınımının, HPV 20 ve HPV

27'nin mevcudiyetini arttırdığını ve bu sitokinlerin bu iki HPV tipinin promoter aktivitelerini arttırabileceği veya azaltabileceğini göstermişlerdir (54, 103).

Yapılan çalışmalarda UVR ile kutanöz HPV E6 proteini ve hücrel bir pro-apoptotik protein olan Bak arasındaki etkileşim olduğu gösterilmiştir (24, 44, 63, 64). İlk olarak yüksek ve düşük riskli mukozal HPV tiplerinin E6 proteininin, Bak ile tetiklenen apoptozisi, bu proteinin yıkımına yol açarak inhibe ettiği gösterilmiştir (119). Sonrasında Jackson ve ark. EV-HPV 5 ve kutanöz HPV 10 ve 77'nin E6 proteininin UVR ile indüklenen apoptozisi, antiapoptotik protein Bak'ın fonksiyonlarını bozarak, p53'den bağımsız şekilde inhibe edebileceğini göstermişlerdir (63). Bu klinik olarak anlamlı gibi görünmektedir, çünkü HPV negatif kanserlerin tersine HPV pozitif deri kanserlerinde Bak ölçülemeyecek düzeylerde bulunmuştur (54, 63). Antiapoptotik E6 aktivitesinin, sadece UVR hasarlı HPV ilişkili lezyonların hayatta kalmasını arttırmakla kalmayıp, UVR ile tetiklenen genetik hasarın sebat etmesini de sağlıyor olabileceği öne sürülmüştür (54).

Melanom dışı deri kanserleri patogeneğinde önemli rol oynayan p53 tümör baskılayıcı proteini, UVR sonucu oluşan DNA hasarına cevap olarak artar ve büyümede durma veya apoptozise yol açar. Yüksek riskli mukozal E6 proteininin p53 ile etkileşimi geniş anlamda çalışılmış olmasına rağmen, MDDK patogeneğinde p53'ün kutanöz tipler ile etkileşimi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda servikal kanserde görülen HPV mevcudiyeti ve p53 mutasyonu arasındaki ters ilişki, MDDK'de gösterilememiştir (54).

P53 geninin kodon 72'sindeki prolinin arginin ile yer değiştirmesi sonucu p53 proteininin elektroforetik olarak farklı bir formu oluşur (54). Bu iki polimorfik allel DNA hasarı sonrası apoptozis sinyali oluşturabilmek dahil farklı biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklere sahiptir (54). Yapılan çalışmalar arginin formunun, E6 proteini tarafından yıkıma daha yatkın olduğunu göstermektedirler (15, 54). Bununla uyumlu olarak bazı çalışmalarda

arginin homozigositesi ve servikal kansere eğilim arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (54, 80). Bu bulgular, çalışmaları p53 polimorfizmi ve MDDK arasındaki ilişiyi araştırmaya yöneltmiştir. Ancak, muhtemelen laboratuvarlar arası protokol farklılıkları sonucu birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda p53 polimorfizmi ve HPV pozitif MDDK arasında ilişki olduğu doğrulanırken (85, 114), bazılarında bu ilişki gösterilememiştir (10, 51, 83, 93).

Ek olarak genital HPV’de E6 ve E7 proteinlerinin potansiyel immünmodülatuar etkileri gösterilmiştir. E6 ve E7 proteinlerinin bu fonksiyonları kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi yoluyla ortadan kaldırılmalarını etkileyebilir. Az sayıda HPV pozitif hücreden bile antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı, tüm tümörü lokal bağışıklık cevabının etkilerinden koruyabilir (98).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. GEREÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi polikliniklerine Kasım 2005 ile Nisan 2008 tarihleri arasında başvuran, YHK ve BHK öntanısıyla lezyonu eksize edilen, 18 yaşından büyük, lezyonu 1 cm'den geniş, bağışıklık sistemi normal 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı ve bütün hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, cilt tipi, tatil ve güneş koruyucu kullanma alışkanlıkları, güneş yanığı, iyonize radyasyon maruziyeti, öncül lezyon, kronik enfeksiyon veya inflamatuvar süreç, kronik ısı maruziyeti, genodermatoz, ailede deri kanseri ve diğer kanserlerin mevcudiyeti ve lezyonların lokalizasyonuna yönelik bilgileri, çalışma öncesi hastalardan öğrenildi. Hastaların deri tipleri değerlendirilirken Fitzpatrick deri fototipi sınıflaması kullanıldı (**Tablo VII**).

Hastaların eksizyonel biyopsi materyallerinden invazyon sınırını bozmayacak şekilde, kontrol grubu olarak da aynı hastaların güneş görmeyen sağlıklı derilerinden (gluteal bölge) 3 mm'lik punch ile biyopsiler alındı. Kontaminasyondan kaçınmak için, her bir bölgeden alınan biyopsi için ayrı punch aletleri kullanıldı. Doku örnekleri steril fosfat tampon solüsyonu (FTS [pH 8.0]) içerisine konularak, HPV DNA PZR çalışılmak üzere -86°C'da saklandı. Hastaların eksizyonel biyopsi materyallerine histopatolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmanın başlangıç aşamasında sadece MDDK'lerde HPV DNA mevcudiyetinin araştırılması planlanmıştı. Ancak sonrasında hasta sayısının az olması nedeniyle, YHK öncül lezyonları olan AK ve BH tanılı hastaların da çalışmaya dahil edilmesine karar verildi. Sonuçta, histopatolojik incelemede, tanıları YHK, BHK, AK ve BH olarak doğrulanan 32

hasta araştırmaya dahil edilirken, tanıları melanom, sebace adenom olan birer hasta ve seboreik keratoz olan iki hasta olmak üzere toplam dört hasta araştırma dışı bırakıldı.

Tablo VII: Fitzpatrick deri fototipi sınıflaması (42)

DERİ FOTOTİPLERİNİN SINIFLAMASI		
	Orta* Derecede Güneş Maruziyetine Reaksiyon	Deri Rengi
I	Her zaman yanarlar, asla bronzlaşmazlar	Soluk beyaz
II	Kolayca yanarlar, zor bronzlaşırlar	Soluk beyaz
III	İlk güneş yanığında sonra bronzlaşırlar	Beyaz
IV	Kolayca bronzlaşır, asla yanmaz	Açık kahverengi
V	Kolayca ronzlaşır, asla yanmaz	Kahverengi
VI	Kolayca bronzlaşır, asla yanmaz	Koyu kahverengi

* Enlem derecesine bağlı olarak, güneş ışınlarının maksimum olduğu ilkbahar veya yaz aylarında, korunmasız (örn. güneş koruyucu kullanmadan) 30 dakika güneş maruziyeti

II. YÖNTEM:

Örneklerden DNA Elde Edilmesi:

Yeterli hasta sayısına ulaşıldığında örnekler -86°C'dan çıkartılarak eritildi ve sonrasında 13.000 RPM'de bir dakika santrifüj edildi. Dokuların FTS'si boşaltıldıktan sonra tüplerin üzerine parçalayıcı deterjanlar (tissue digestion buffer (150 µl) ve proteinaz K (15 µl) eklendi. Örnekler sonrasında ısıtıcıda (Thermo Block TDB-120 (Biosan, Litvanya)) 65°C'da bir gece bekletilerek enzim aktivitesi ve dokuların parçalanması sağlandı. Isıtıcıdan alınan örnekler bir dakika vortekslendi ve 4.000 rpm de santrifüj edildi. Üstte kalan süpernatant alındı ve High Pure Viral Nucleic Acid Extraction Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak örnekler kitin kullanım prosedürüne uygun olarak çalışıldı ve DNA'ları elde edildi.

DNA'nın Çoğaltılması

Birinci tur çoğaltma:

Bu çalışmada kullanılan primerler, HPV genomunun çok sayıda HPV genotipi için ortak olan L1 (major viral kapsid proteini yapımıyla görevli) bölgesinden seçilmiş olan genel primerlerdir. Primerler Tıbbi Molbiol (Berlin, Almanya)'de sentez ettirilmiştir. MY09 ve MY11 primer seti (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'), (5'-CMCAGGGWCATAAAYAATGG-3') 452 bp uzunluğunda segmentleri çoğaltmaktadır. Çoğaltma işlemi; 4 mM MgCl₂, 50 mM KCl₂, 10 mM Tris HCl (pH 9) içinde her dNTP'den 100 µM (dATP, dCTP, dGTP ve dTTP), her primerden 100 pmol ve 1 ünite Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) içeren 45 µl olarak hazırlanan karışım içerisine saflaştırılmış 5 µl DNA eklenerek gerçekleştirilmiştir. Cihaz olarak Thermal Cycler (ThermoHybaid, İngiltere) kullanılmıştır. Denatürasyon için Thermalcycler cihazı 94°C'da 5 dakika, takiben 94°C'da 20 saniye,

55°C'da 45 saniye, 72°C'da bir dakika 35 döngü ve 72°C'da 7 dakika olacak şekilde programlanmıştır.

HPV tip 16 LC yöntem:

HPV Tip 16' yı saptamak için Roche LightCycler sistemi kullanılmıştır. Real Time PZR master miks içeriği; 1,4 µl MgCl₂ (4 mM), 0,5 µl forward ve reverse primer (herbiri 0,5 µM) (Primer F 5' TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC 3', Primer R 5' GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC 3') (Tıbmolbiol, Almanya), 0,5 µl Cy5.0 işaretli prob (0,2 µM) Probe 5' Cy5-GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACA-biotin 3' (Tıbmolbiol, Almanya) ve 1 µl LC- FastStart DNA SyberGreen I master mix, 10x (Roche Diagnostics, Almanya) şeklinde hazırlanarak, LightCycler (Roche, Almanya) cihazında 95°C'da 10 dk, denatürasyon, 10 sn 95°C, 6 sn 55°C, 10 sn 72°C'da amplifikasyon, 95°C'da 0 sn, 55°C'da 10 sn, 92°C'da 0 sn, 0.2 cont. erime eğrisi analizi programında amplifikasyonu yapılmıştır. Veri analizleri LightCycler Software version 3.5.3. ile yapılmıştır. HPV tip 16 için $69 \pm 2^\circ\text{C}$ ve $78 \pm 2^\circ\text{C}$ 'da iki pik görülmesi pozitif olarak değerlendirilirken, bu noktalar arasında görülen pikler ise negatif olarak kabul edildi. $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 'daki pikler ise tip 16 harici tipler açısından pozitif olarak değerlendirildi. Tip 16 harici HPV pozitif olan örneklerle DNA dizi analizi uygulanması planlandı ancak HPV pozitifliği saptanmadığı için dizi analizine gerek duyulmadı.

HPV DNA PZR Çalışılmak Üzere Kullanılan Araç ve Gereçler:

- Masaüstü mini santrifüj (CLP, ABD)
- Spin santrifüj (CLP, ABD)
- Vorteks (CLP, ABD)
- Mikropipetler (Bt10, Bt100, Bt1000 Beta pipetor, CLP, ABD)
- Thermal Cycler (Otomatik ısı döngü cihazı) (ThermoHybaid, İngiltere)
- Thermo Block TDB-120 (Biosan, Litvanya)
- LightCycler real time PCR LC 2.0 cihazı (LightCycler, Roche, Almanya)
- LightCycler Software version 3.5.3. (Roche, Almanya)

HPV DNA PZR Çalışılmak Üzere Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler:

- FTS (Fosfat tampon solüsyonu)
- Tissue Digestion Buffer (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- PCR tamponu (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- Proteinaz K (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- High Pure Viral Nucleic Acid Extraction Kiti (Roche, Almanya)
- MY09 ve MY11 primer seti (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'), (5'-CMCAGGGWCATAAYAATGG-3') (Tıbbi Molbiol, Berlin, Almanya))
- MgCl₂ (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- KCl₂ (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- Tris HCl (pH 9) (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- dNTP (dATP, dCTP, dGTP ve dTTP) (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)

- Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- Reverse primer (Primer F 5' TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC 3', Primer R 5' GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC 3') (Tıbmolbiol, Almanya)
- Cy5.0 işaretli prob Probe 5' Cy5-GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACA-biotin 3' (Tıbmolbiol, Almanya)
- LC- FastStart DNA SyberGreen I master mix , 10x (Roche Diagnostics, Almanya)

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel olarak değerlendirme, Statistical Programme for Social Sciences 11,0 (SPSS 11,0) programı ile yapıldı. Hastalar histopatolojik tanılarına göre öncül lezyon, BHK ve YHK olarak gruplandırıldı. Grupların yaş özellikleri Kruskal-Wallis test; cinsiyet, deri fototipleri, lezyonların vücuttaki dağılımları, güneş yanığı öyküsü, ailede deri ve deri dışı kanser öyküsü, AK mevcudiyeti özellikleri ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Test için $p < 0,05$ olan değerler anlamlı, $p > 0,05$ olan değerler anlamsız olarak kabul edildi. Çalışma sonucunda elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları (ss): ortalama $\pm$ ss şeklinde verildi.

BULGULAR

Çalışmamıza tanıları histopatolojik olarak AK (iki hasta), BH (bir hasta), BHK (21 hasta) ve YHK (8 hasta) olarak doğrulanan, 25'i (% 78,1) erkek, 7'si (% 21,9) kadın, toplam 32 hasta dahil edildi. Aktinik keratoz ve BH tanıları öncül lezyonlar olarak sınıflandırıldı. Hastaların histopatolojik tanılarının cinsiyete göre dağılımı Tablo VIII'de özetlenmiştir.

Tablo VIII: Histopatolojik tanıların cinsiyetlere göre dağılımı

		Cinsiyet				Toplam
		Kadın		Erkek		Sayı
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Tanı	Öncül lezyon	0	0,0	3	100,0	3
	Bazal hücreli kanser	4	19,0	17	81,0	21
	Yassı hücreli kanser	3	37,5	5	62,5	8
Toplam		7	21,9	25	78,1	32

Hastaların yaş ortalaması $66,6 \pm 9,2$ (49-82) olarak bulundu. Tanı gruplarına göre yaş ortalaması ve yaş aralığı **Tablo IX**'da özetlenmiştir. Öncül lezyon, BHK ve YHK grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo IX: Tanı gruplarına göre yaş ortalaması ve yaş aralığı

		Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Tanı	Öncül lezyon	$67,7 \pm 7,4$	62 – 76
	Bazal hücreli kanser	$65,2 \pm 9,7$	49 – 80
	Yassı hücreli kanser	$70,0 \pm 8,5$	56 – 82

Hastaların % 34,4'ü her yıl düzenli olarak tatile çıkarken (ortalama 47 gün/ yıl) sadece üç kişinin (% 9,4) düzenli güneş koruyucu kullanma alışkanlığı (bir kişi yaz-kış sürekli, iki kişi sadece güneşlenirken) ve 6 kişinin (% 18,8) şapka kullanma alışkanlığı bulunuyordu. Bowen hastalığı olan bir kişi, BHK'li 7 kişi ve YHK'li bir kişi olmak üzere toplam 9 hastanın (% 28,1) geçmişte güneş yanığı öyküsü bulunuyordu. Güneş yanığı öyküsü açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick deri fototipine göre sınıflandırıldığında, 10 kişinin (% 31,3) deri tipi II, 20 kişinin (% 62,5) deri tipi III ve iki kişinin (% 6,3) deri tipi IV olduğu saptandı (**Tablo X**). Deri tiplerinin dağılımı açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo X: Tanı gruplarına göre hastaların deri tipleri

		Deri Tipi						Toplam
		II		III		IV		Sayı
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Tanı	Öncül lezyon	1	33,3	2	66,7	0	0,0	3
	Bazal hücreli kanser	6	28,6	13	61,9	2	9,5	21
	Yassı hücreli kanser	3	37,5	5	62,5	0	0,0	8
Toplam		10	31,3	20	62,5	2	6,3	32

Hastaların hiçbirinde lezyon bölgesinde kronik enfeksiyon, kronik inflamatuvar süreç veya kronik ısı maruziyeti öyküsü bulunmuyordu.

Ailede kanser öyküsü araştırıldığında BHK'li hastaların % 4,8'i ve YHK'li hastaların % 25'inde ailede deri kanseri ve tüm hastaların % 50'sinde ailede en az bir kişide deri dışı kanser (meme, prostat, kolon, mide, akciğer, pankreas kanseri, malin schwannom ve lenfoma) öyküsü bulunduğu görüldü (**Tablo XI, Tablo XII**).

Tablo XI: Hasta gruplarına göre ailede deri kanseri öyküsü

		Ailede Deri Kanseri Öyküsü				Toplam
		Var		Yok		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı
Tanı	Öncül lezyon	0	0,0	3	100,0	3
	Bazal hücreli kanser	1	4,8	20	95,2	21
	Yassı hücreli kanser	2	25,0	6	75,0	8
Toplam		3	9,4	29	90,6	32

Tablo XII: Hasta gruplarına göre ailede deri dışı kanser öyküsü

		Ailede Deri Dışı Kanser Öyküsü				Toplam
		Var		Yok		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı
Tanı	Öncül lezyon	3	100,0	0	0,0	3
	Bazal hücreli kanser	11	52,4	10	47,6	21
	Yassı hücreli kanser	2	25,0	6	75,0	8
Toplam		16	50,0	16	50,0	32

Hastalar AK mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde, YHK'li hastaların % 25'i, BHK'li hastaların % 33,3'ü ve öncül lezyon grubundaki hastaların % 33,3'ünde AK tespit edildi (**Tablo XIII**). Hasta grupları arasında AK mevcudiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo XIII: Hasta gruplarına göre AK mevcudiyeti

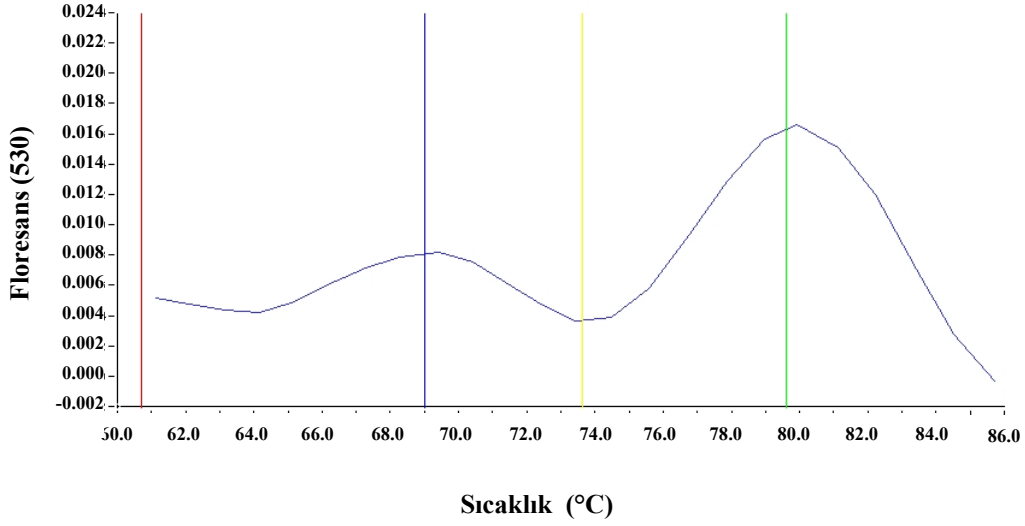
		Aktinik Keratoz Mevcudiyeti				Toplam
		Var		Yok		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı
Tanı	Öncül lezyon	1	33,3	2	66,7	3
	Bazal hücreli kanser	7	33,3	14	66,7	21
	Yassı hücreli kanser	2	25,0	6	75,0	8
Toplam		10	31,3	22	68,8	32

Lezyonların vücuttaki dağılımları incelendiğinde, BHK'lerin % 90,5'inin baş-boyun bölgesinde, % 9,5'inin gövdede; YHK'lerin % 87,5'inin baş-boyun bölgesinde, % 12,5'inin ekstremitelerde; öncül lezyonların ise % 66,7'sinin baş-boyun bölgesinde, % 33,3'ünün gövdede yerleşim gösterdiği tespit edildi (**Tablo XIV**). Lezyonların vücuttaki dağılımı açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

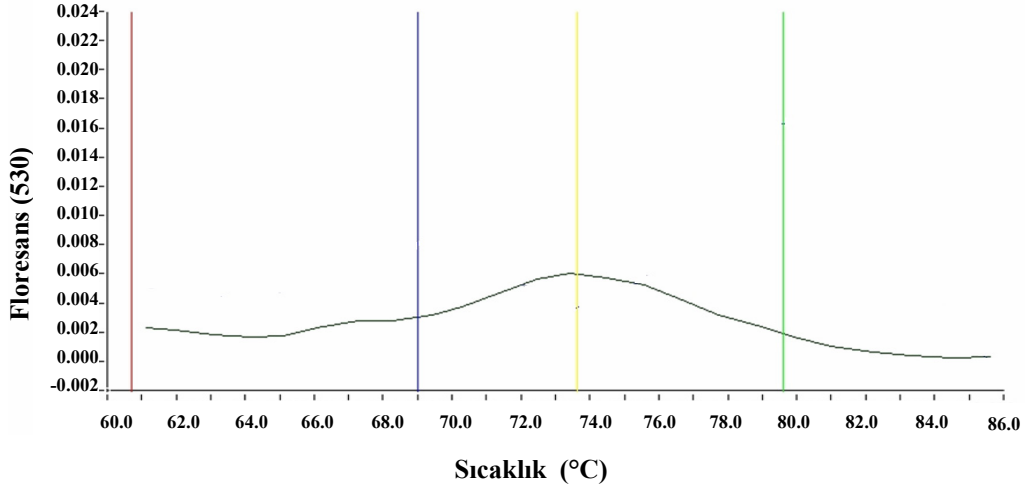
Tablo XIV: Lezyonların vücuttaki dağılımları

		Lokalizasyon						Toplam
		Baş-Boyun		Gövde		Ekstremiteler		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı
Tanı	Öncül lezyon	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
	Bazal hücreli kanser	19	90,5	2	9,5	0	0,0	21
	Yassı hücreli kanser	7	87,5	0	0,0	1	12,5	8
Toplam		28	87,5	3	9,4	1	3,1	32

Hastaların lezyon bölgesi ve gluteal bölgeden alınan biyopsilere, MY09/11 primer seti kullanılarak yapılan PZR sonrası, LightCycler Software version 3.5.3. kullanılarak yapılan veri analizinde, HPV tip 16 için $69 \pm 2^\circ\text{C}$ ve $78 \pm 2^\circ\text{C}$ 'da iki pik görülmesi pozitif olarak değerlendirilirken (**Şekil 7**), bu noktalar arasında görülen pikler ise negatif olarak kabul edildi (**Şekil 8**). $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 'daki pikler ise tip 16 harici tipler açısından pozitif olarak değerlendirildi.

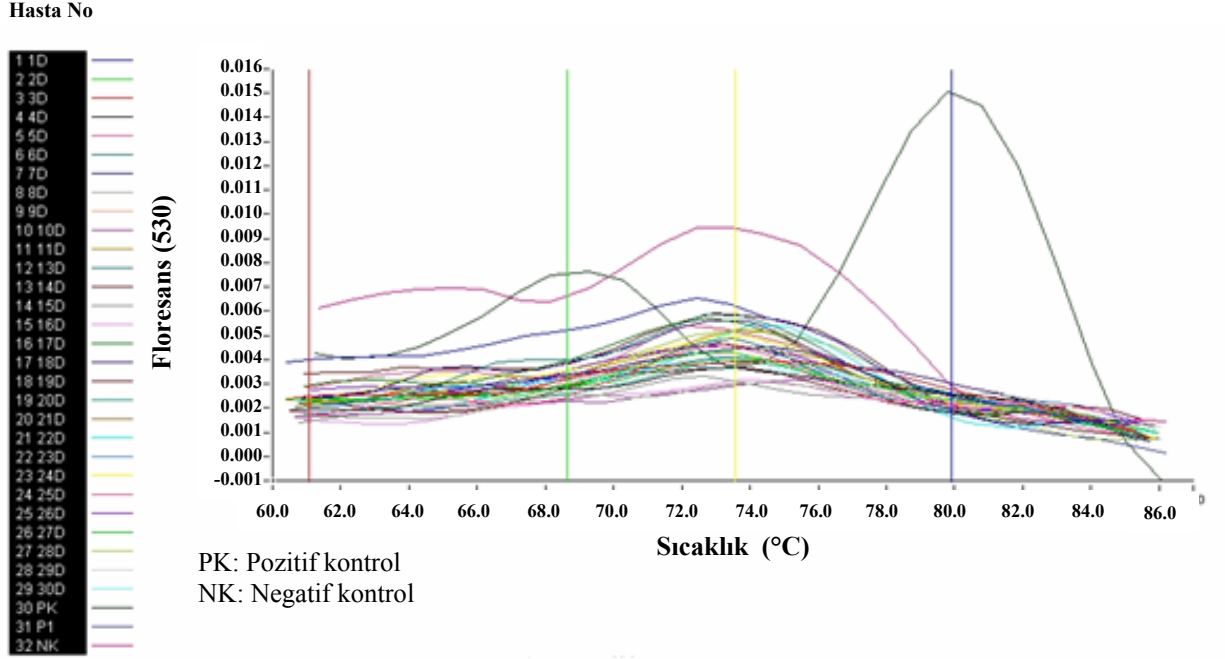


Şekil 7: HPV Tip 16 pozitif kontrol

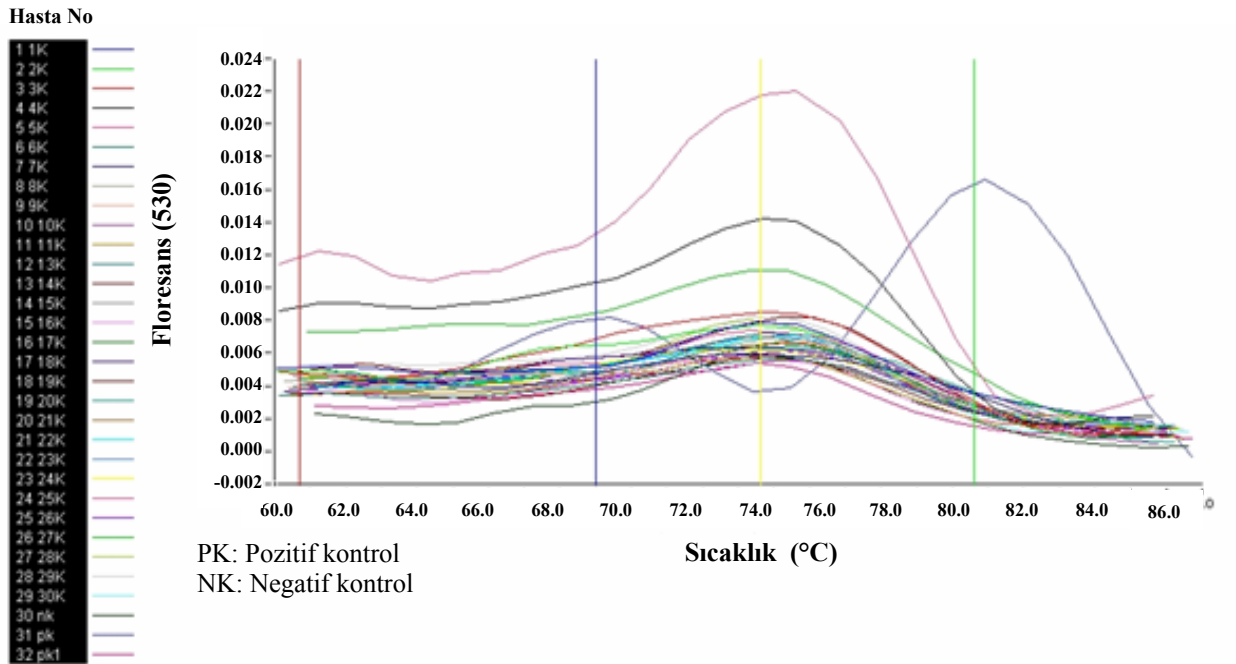


Şekil 8: Negatif kontrol

Hastaların lezyon bölgesi ve gluteal bölgeden alınan biyopsilerin PZR analizi sonucu, her iki grupta da HPV DNA saptanmadı (Şekil 9, Şekil 10).



Şekil 9: Lezyon bölgesi deri biyopsilerinin HPV DNA mevcudiyeti açısından incelenmesi



Şekil 10: Gluteal bölge deri biyopsilerinin HPV DNA mevcudiyeti açısından incelenmesi

TARTIŞMA

Melanom dışı deri kanserleri beyaz ırkta en sık görülen kanserlerdir ve UVR maruziyetinin artması ve yaşam süresinin uzamasıyla birlikte insidansı gün geçtikçe artmaktadır (15, 98). Yassı hücreli kanser ve BHK, MDDK'nin iki majör histolojik tipini oluşturmaktadır (98). Melanom dışı deri kanserleri, % 99'a varan kür oranıyla nadiren ölümcül olmakla birlikte, sık görülmeleri nedeniyle toplum sağlığı ve devlet ekonomisi üzerine etkileri önemli boyutlara varmaktadır (98). Genel popülasyonda BHK'nin, YHK'ye göre 3-4 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (37, 48, 71, 115). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BHK/YHK oranı 2,6 olarak hesaplanmıştır.

Melanom dışı deri kanserleri gelişiminde UVR maruziyeti anahtar rol oynamaktadır (59). İleri yaş, MDDK gelişimi açısından diğer bir risk faktörüdür (115). Bunun, yaş arttıkça kümülatif UVR maruziyetinin artması ve bağışıklık sistemi yetersizliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (48, 115). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak BHK grubunda yaş ortalaması $65,2 \pm 9,7$ (49 - 80) iken, YHK grubunda yaş ortalaması $70,0 \pm 8,5$ (56 - 82) olarak bulunmuştur.

Erkeklerde YHK ve BHK gelişme sıklığının kadınlara göre 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (8, 115). Bunun, erkeklerde yaşam boyu UVR maruziyetinin daha fazla olması, kadınların uzun saçlı olmaları ve ruj kullanmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5, 48, 50). Bizim çalışmamızda da MDDK tanılı hastalar arasında erkek/kadın oranı 3,1 olarak bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Deri kanseri gelişiminde genetik yatkınlık, başlıca derinin melanin içeriği ve UVR maruziyetine cevap olarak derinin bronzlaşabilme yeteneği ile ilişkilidir (115). Kişileri, güneş maruziyetine verdikleri deri reaksiyonlarına göre sınıflayan Fitzpatrick deri tipi sınıflaması

yaygın şekilde kullanılmaktadır (42). Bu sınıflamaya göre deri tipi I ve II olanlar özellikle BHK gelişimi açısından artmış risk taşımaktadırlar (8, 29, 32, 105). Yassı hücreli kanserin ise yaşam boyu şiddetli güneş yanıklarının sayısıyla, bronzlaşabilme yeteneğinden daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (115). Koyu tenli kişilerde deri kanseri gelişme eğilimi daha az olmakla birlikte, bu kişilerin deri kanserinden tamamen korundukları söylenemez. Türk popülasyonu, farklı derecelerde deri pigmentasyonu olan bireylerden oluşmaktadır. Literatürde Türkiye’de deri tiplerinin dağılımını gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Türk toplumunda en sık görülen deri fototipi tip II (% 19-48,7) ve tip III (% 35,9-81) iken, tip I (% 0-12,8) ve tip IV (% 0-2,6) daha nadir görülmektedir (38, 117, 120). Bu üç çalışmada da deri tipi V ve VI olan kişiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda, Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre hastalar değerlendirildiğinde, deri tipi I, V ve VI’ya rastlanmazken, hastaların % 31,3’ünün deri tipi II, % 62,5’inin deri tipi III ve % 6,3’ünün deri tipi IV olduğu saptanmıştır ve bu sonuç literatür ile uyumludur. Deri tiplerinin dağılımı açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca Bowen hastalığı olan bir kişi, BHK’li 7 kişi ve YHK’li bir kişi olmak üzere toplam 9 hastanın (% 28,1) geçmişte güneş yanığı öyküsü bulunmaktaydı. Güneş yanığı öyküsü açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ailede deri kanseri öyküsü bulunması MDDK gelişimi açısından bir diğer risk faktörüdür (8, 22, 84, 131). Masini ve ark. yaptıkları bir çalışmada 45 YHK’li hastanın % 22,2’sinde ailede MDDK öyküsü mevcutken, kontrol grubu olarak alınan 80 sağlıklı gönüllünün hiçbirinde aile öyküsü bulunmadığını bildirmişlerdir (84). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MDDK tanılı hastalarımızın % 10,3’ünde ailede deri kanseri öyküsü saptanmıştır.

Aktinik keratoz mevcudiyeti, kümülatif UVB maruziyetinin önemli bir göstergesi olması nedeniyle, kişide MDDK, özellikle de YHK gelişme riskinin artmış olduğunu gösterir (115). Masini ve ark. yaptıkları bir çalışmada YHK'li hastaların % 34,9'u, kontrol grubundaki bireylerin ise % 1,2'sinde ≥ 10 adet AK saptamışlardır. (84) Bizim çalışmamızda da YHK'li hastaların % 25'i ve BHK'li hastaların % 33,3'ünde klinik olarak eşlik eden AK saptanmıştır.

Melanom dışı deri kanserlerinin yaklaşık % 80'inin baş-boyun bölgesinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (75, 115). Bazal hücreli kanserde lezyonlar baş-boyun bölgesinden sonra en sık gövdede (% 15) görülürken, YHK'de üst ekstremitte ikinci en sık yerleşim yeridir (48, 75, 110). Bizim çalışmamızda da BHK grubunda lezyonların % 90,5'i (19 hasta) baş-boyun bölgesi, % 9,5'i (iki hasta) gövdede yerleşim gösterirken, hiçbir hastada ekstremitede BHK saptanmamıştır. Yassı hücreli kanser grubunda ise lezyonların % 87,5'inin (7 hasta) baş-boyun bölgesi, % 12,5'inin (bir hasta) üst ekstremitte yerleşimi gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki veriler ile uyumludur ve lezyonların büyük sıklıkla baş-boyun bölgesinde görülmesinin, bu bölgeye UVR maruziyetinin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Human papillomavirüsler, deri ve mukozanın epitel hücrelerini enfekte eden, çift sarmallı DNA içeren zarfsız virüslerdir (23). Bugüne kadar 86 HPV tipi tanımlanmıştır (54). Human papillomavirüs kutanöz, mukozal ve EV tipler olmak üzere üç gruba ayrılır (53, 57). Human papillomavirüsün aktif enfeksiyonları benin kutanöz verruka ve mukozal kondilom gelişimine yol açarken; HPV tiplerinin büyük çoğunluğu kıl folliküllerinde latent enfeksiyona yol açarak sağlıklı derinin normal florasında bulunmaktadır (65). Sadece latent enfeksiyona yol açabilen HPV'ler, yatkınlığı olan bireylerde değişik derecelerde malin potansiyel sergilemektedir (65). Sistemik hücre aracılı bağışıklık sisteminin veya derinin lokal bağışıklık

cevabının baskılanması sonrası bazı latent HPV enfeksiyonları klinik olarak görünür hale gelirler (65).

Human papillomavirüs, günümüzde insanlar için önemli bir karsinojen olarak da tanınmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, HPV enfeksiyonunun anogenital bölge kanserleri başta olmak üzere deri, oral kavite, dil, hipofarenks, larenks, özofagus, konjonktiva, mesane ve üretra gibi, mukozal ve kutanöz epitel içeren birçok doku ve organ tümörü gelişiminde rol oynadığını ileri sürmektedir (54, 77, 99). Tüm dünyadaki kanserlerin yaklaşık % 10'unun HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (54). HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli mukozal HPV tiplerinin anogenital, özellikle servikal kanser gelişiminde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, HPV'nin MDDK gelişimindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır (13, 17, 54, 58, 74, 116). Yapılan önceki çalışmalarda HPV sadece sporadik olarak MDDK ile ilişkili bulunurken, günümüzde özellikle PZR gibi DNA saptama metodlarının geliştirilmesi ile HPV-pozitif vakaların sayısı artmıştır. Epidermodisplazia verrusiformisli hastalar (79) ve organ transplant alıcılarında HPV enfeksiyonu ile MDDK gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür ancak bağışıklık sistemi normal hastalarda bu konudaki çalışmalar yetersiz sayıdadır (54).

Epidermodisplazia verrusiformis, hücresel bağışıklık sistemi bozukluğu sonucu spesifik bazı HPV tipleri ile enfeksiyona anormal yatkınlık ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır (27, 94). Bu hastalarda, EV-tip HPV'ler olarak adlandırılan HPV tip 5, 8, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47 ve 49 ile enfeksiyon sonucu vücutta yaygın pitriazis versikolor benzeri yamalar ve persistan düz verrukalar ortaya çıkar (8, 27, 54, 79, 94, 98). Zaman içinde EV'li hastaların % 30-60'ında, özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde çok sayıda YHK gelişmektedir ve yapılan çalışmalarda bunların % 90'dan fazlasında spesifik

onkojenik EV-tip HPV'ler (özellikle HPV 5 ve daha az sıklıkla HPV 8, 14, 17, 20 veya 47) saptanmıştır (6, 8, 13, 65, 79, 94, 98).

Melanom dışı deri kanserleri transplantasyon sonrası en sık görülen malinitelerdir (54, 112). Renal transplant alıcılarının % 90'dan fazlasında verrukalar gelişir ve yaklaşık % 40'ında ilk 15 yıl içinde özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde MDDK geliştiği gösterilmiştir (4, 89). Yapılan çalışmalar transplant hastalarında, verruka mevcudiyeti ve MDDK gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (21, 49, 56). Bu hastalarda verrukaların, displastik lezyonlar ve invazif YHK'ye dönüştüğü, klinik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir (16, 66). Yapılan çok sayıdaki çalışmada transplant hastalarındaki YHK'lerde % 46,7-91, BHK'lerde % 33-83 ve premalin lezyonlarda % 23,8-83 oranında HPV DNA saptanması, HPV'nin deri kanseri gelişiminde rolü olduğunu desteklemektedir (4, 13, 39, 45, 56, 66, 89, 93, 108, 111, 125). Her ne kadar bu hasta grubundaki deri kanserleri ile ilişkili spesifik bir HPV tipi saptanmasa da, lezyonlarda EV-tip HPV'lerin baskın olduğunu doğrulamıştır (4, 12, 18, 56, 93). Yine bu hasta grubunda iki veya daha fazla HPV tipi ile mikst enfeksiyon sık görülmektedir (12, 18, 56, 89, 98, 108).

Bağışıklık sistemi normal kişilerdeki MDDK'lerde HPV mevcudiyetinin araştırıldığı daha az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bireylerdeki HPV DNA prevalansı YHK'lerde % 0-59,7 (9, 14, 44, 45, 56, 88, 89, 108, 111), BHK'lerde % 8-48 (14, 44, 45, 56, 61, 108, 111, 129) ve premalin lezyonlarda % 11-70 (14, 44, 45, 61, 89) olmak üzere daha düşük bildirilmiştir. Harwood ve ark. bağışıklık sistemi normal ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki MDDK'lerde HPV mevcudiyetini karşılaştırmak için PZR yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, bağışıklık sistemi normal bireylerdeki YHK'lerde % 27,2, BHK'lerde % 36,7, premalin lezyonlarda % 54,4; bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki YHK'lerde % 84,1, BHK'lerde % 75, premalin lezyonlarda % 88,2 oranında HPV DNA

saptamışlardır (56). Shamanin ve ark. aynı amaçla yine PZR yöntemi kullanarak yaptıkları bir diğer çalışmada ise bağışıklık sistemi normal bireylerdeki YHK'lerde % 31, BHK'lerde % 36; bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki YHK'lerde % 65, BHK'lerde % 60 oranında HPV DNA saptamışlardır (108). Transplant hastalarının tersine bağışıklık sistemi normal bireylerde multipl HPV tipleri ile enfeksiyon nadirdir ve MDDK ile anlamlı olarak ilişkili spesifik bir HPV tipi saptanmamakla beraber, bu bireylerdeki MDDK'lerde de EV-tip HPV'lerin baskın olduğu bildirilmiştir (53, 56, 57, 88, 93, 129).

Human papillomavirüslerin deri kanseri gelişimindeki rolü uzun zamandır araştırılmasına rağmen kullanılan metodlar arası farklılıklar nedeniyle saptanan HPV sıklığı ve HPV tipleri büyük değişiklikler göstermektedir (6). İlk zamanlar yapılan çalışmalarda, genellikle HPV tiplerinin büyük çoğunluğunu kapsamayan sınırlı sayıda HPV probu kullanılarak uygulanan DNA hibridizasyonuna dayanan teknikler kullanılmıştır. Bunun sonucu olarak lezyonlarda saptanan HPV'nin prevalansı gerçek değerinin altında hesaplanmıştır (56).

Polimeraz zincir reaksiyonu metodunun kullanılmaya başlamasıyla ilk zamanlar sadece sınırlı sayıda HPV tipi saptayabilen tip-spesifik primerler kullanılmıştır. Buna ek olarak, parafin blok materyallerinde bu tekniğin kullanılması taze donmuş dokuya oranla optimalin altında sonuçlar elde edilmesine yol açmıştır. Human papillomavirüs tiplerinin geniş bir yelpazesi için spesifik olan nested primerlerin kullanıldığı dejenere PZR tekniğinin kullanılmasıyla bu tip problemlerin üstesinden gelinmiştir (54, 55, 56). Ancak bu çalışmalarda bile farklı sensitivite ve spesifisitede primer setlerinin kullanımı ile ilişkili olarak saptanan HPV tipleri çeşitlilik göstermektedir (56).

Çalışmamızda, bağışıklık sistemi normal olan hastalardan alınan 21 BHK, 8 YHK, iki AK ve bir BH olmak üzere toplam 32 adet lezyonlu ve aynı hastaların gluteal

bölgelerindeki sağlam deriden alınan 32 adet kontrol deri biyopsi materyalinde PCR metodu ile HPV DNA mevcudiyeti araştırıldı, ancak materyallerin hiçbirinde HPV DNA saptanmadı. Bunun nedeni, çalışılan lezyonların hiçbirinin HPV DNA içermemesi olabileceği gibi bir diğer olasılık da dokularda HPV DNA mevcut olmasına rağmen, kullanılan yöntemle saptanamamış olmasıdır.

Human papillomavirüsleri dokuda tanımlamak iki nedenle zordur:

Birincisi, latent enfeksiyon gereği kıl follikülü, deri veya dermatolojik lezyonun sadece az sayıda hücresi HPV ile enfekteldir (65). Yapılan çalışmalar sonucu, tümörlerde viral yükün 1 HPV DNA/20-5000 tümör hücresi olarak saptanması, her tümör hücresinin HPV genomu içermediğini göstermektedir (88, 128). Bu bulgu HPV DNA'yı göstermek için neden oldukça duyarlı saptama tekniklerine ihtiyaç duyulduğunu açıklamaktadır. Human papillomavirüslere bağlı aktif enfeksiyon sonucu oluşan kutanöz verrukalarda bile, dejenere PZR ve diğer metodlar ile HPV DNA'nın % 40'a varan oranlarda saptanamadığı bildirilmiştir (116). Tümörlerde viral yükün, saptama limitine kadar düşük düzeyde olması, farklı duyarlılıktaki tekniklerin HPV DNA saptama oranı ve saptanan HPV tiplerinin spektrumunu etkilemektedir (88). Meyer ve ark. geniş spektrumda HPV tipi saptanmasına olanak sağlayan dejenere primerlerin kullanıldığı PZR'ye, HPV tip 5 ve 8 spesifik dejenere olmayan primerleri ekleyerek yaptıkları çalışma sonucu, HPV-pozitif YHK oranının % 50'den % 69'a çıktığını bildirmişlerdir (88). Dejenere primerler geniş bir yelpazede HPV tipini, farklı HPV tipleri için sınırlı sensitivitede saptayabilirken, dejenere olmayan primerlerin kullanılması yüksek sensitivitede ancak sınırlı sayıda HPV tipinin saptanmasına olanak sağlamaktadır (88). Tüm HPV-pozitif vakaları saptayabilmek için dejenere primerlerin kullanıldığı PZR yöntemine, farklı HPV tipleri için spesifik dejenere olmayan primerlerin eklenmesi gerekmektedir, ancak bunu pratikte uygulamak oldukça zordur. Belki de bu şekilde MDDK'lerde HPV enfeksiyonu

çok daha yüksek sıklıkta saptanabilecektir. Biz çalışmamızda, MDDK'lerde HPV mevcudiyetini araştırmayı ve ilişkili HPV tiplerini saptamayı amaçladığımız için, spesifik bir HPV tipine yönelik primerler kullanmaktansa, geniş yelpazede HPV tipini saptayabilen MY09/MY11 dejenere PZR yöntemini tercih ettik. Belki çalışılan dokularımızın bazılarında HPV DNA mevcut olmasına rağmen, DNA miktarının düşük sensitivitedeki dejenere PZR yöntemi ile saptanamayacak ölçüde az olması nedeniyle, bu vakalarda HPV enfeksiyonunu saptayamamış olabiliriz.

Human papillomavirüsleri dokuda tanımlamanın zor olma nedenlerinden ikincisi; PZR ile amplifikasyonun sentetik primerlerin baz çiftlerinin, viral DNA'daki baz çiftlerine eşleşmesine dayanmasıdır (65). Virüsün L1 proteininin aminoasit bölgesindeki sessiz mutasyonlar, latent enfeksiyonun bir karakteristiği olan HPV genomunun düşük kopya sayısı ile birleşince HPV tiplerini tanımlayacak kadar duyarlı PZR primerlerinin dizayn edilebilmesini güçleştirir (65).

Çalışmamızda lezyonlarda HPV DNA saptanmamış olması bu virüslerin MDDK'de rol oynamadığını göstermemektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi deri kanserlerinde, sadece az sayıda tümör hücresi HPV DNA içermektedir (88, 98). Human papillomavirüslerin deri kanserindeki rolünün genel olarak kabul gördüğü EV'li hastalarda bile, büyük miktarlarda viral DNA sadece birkaç kanser hücresine sınırlı bulunmuştur (98). İn situ hibridizasyon yöntemi ile tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunun HPV DNA içerdiği gösterilememiştir (98). Bu nedenle, malin fenotipin devamlılığının sağlanması için HPV DNA'ya ihtiyaç olduğuna dair bir kanıt yoktur. Mevcut veriler, MDDK'de kutanöz HPV'nin muhtemelen tümörün başlangıcı ve gelişimi için önemli olduğu yönündedir (98). Human papillomavirüs enfeksiyonu süresince p53 fonksiyonunun geçici süre duraklaması genetik

bozukluklara yol açarak, neoplastik fenotipinin korunması için HPV genomuna ihtiyaç duymayan transforme hücrelerin oluşumuna sebep olabilir ('vur ve kaç' mekanizması) (98).

Melanom dışı deri kanserinde HPV DNA prevalansının yüksek olduğunu doğrulayan çok sayıda çalışma olmasının yanında, normal deri, kıl follikülleri ve benin hiperproliferatif lezyonlarda da HPV DNA'nın sıklıkla saptanması, MDDK'de HPV mevcudiyetinin yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir (4, 6, 20, 40, 41, 43, 66, 87, 93, 129).

Sağlıklı bireylerin normal deri biyopsilerinin % 4,7-35'i ve transplant alıcılarının normal deri biyopsilerinin % 11-57,1'inde HPV DNA saptanmıştır ve saptanan HPV'lerin genellikle EV tip HPV'ler olduğu bildirilmiştir (6, 13, 57, 61).

Forslund ve ark. yaptıkları bir çalışmada, MDDK tanısı olan hastalarda güneşe maruz kalan perilezyonel deri sürüntülerinde % 79, güneşe maruz kalmayan perilezyonel deri sürüntülerinde % 58, kalçadan sağlıklı deri üzerinden alınan sürüntülerde % 61 oranında HPV DNA saptamışlardır (45). Antonsson ve ark. her bir kişi için beş farklı bölgeden deri sürüntüsü alıp PZR yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada, transplant hastalarının % 94'ü ve sağlıklı bireylerinin % 80'inde normal deri bölgelerinde HPV DNA pozitif bulmuşlardır (4). Bu çalışmada HPV alın bölgesinde, kol ve uyluk bölgesine göre daha sık bulunmuştur. Human papillomavirüsün güneşe maruz kalan bölgelerde rölatif olarak daha sık saptanması, bu bölgelerin HPV'ye daha fazla maruz kalmasıyla ilişkili olabileceği gibi, daha büyük ihtimalle güneş maruziyeti sonucu oluşan lokal immünsupresyona bağlı olarak HPV'nin bu bölgede daha kolay çoğalması veya UVR'ye bağlı direkt veya indirekt olarak HPV'nin uyarılmasının bir sonucu da olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların kalça bölgesinden alınan kontrol biyopsilerde HPV DNA saptanmamasının, bu bölgenin güneşe maruz kalmaması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, çalışmamızda BHK'lerin üç tanesi güneş görmeyen

bölgede (omuz, retroauriküler ve lumbal bölge) yerleşim göstermekteydi, ancak güneşe maruz kalan ve kalmayan bölgedeki lezyonların hiçbirinde HPV DNA saptayamadık.

Literatürde, MDDK ve normal deride HPV DNA'nın sıkça bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde HPV DNA saptanmamış olması, Türk toplumuna ait özellikler ile ilişkili olabilir, şöyle ki; Türk toplumunda hamama gitme ve keselenme alışkanlığı oldukça yaygın bir şekilde görülmektedir. Human papillomaviruslerin deri ve mukozanın epitel hücrelerini enfekte ettikleri düşünülecek olursa keselenme sonucu deri yüzeyinden ayrılan epitel hücreleriyle beraber HPV'ler de vücuttan atılıyor olabilir. Buna ek olarak, Türk toplumunun deri renginin koyu olması nedeniyle UVR maruziyetine bağlı bağışıklık cevabının baskılanması, HPV'nin çoğalmasını uyaracak düzeyde olmayabilir. Hepsi birlikte, Türk toplumunda HPV enfeksiyonunun sıklığını ve enfeksiyon mevcudiyetinde viral yükü azaltıyor olabilir.

Kıl follikülleri muhtemelen tüm HPV tipleri için önemli bir rezervuar görevi görmektedir (18, 54, 87). Boxman ve ark. sadece EV-HPV tiplerini tanıyabilen primerler kullanmalarına rağmen, transplant hastalarının kıl folliküllerinde % 92, sağlıklı bireylerin kıl folliküllerinde ise % 53-67 oranında EV-tipi HPV saptamışlardır (19, 20). Tüm deri yüzeylerinde kıl follikülü bulunuyor olmasına rağmen, çalışmamızda dört BHK ve bir YHK saçlı deride yerleşim gösteriyordu, ancak bu hastalarda da lezyonlu deriden alınan biyopsilerde HPV DNA saptanmadı.

Human papillomavirüsün normal deri, kıl follikülleri ve psöriasis gibi bazı benin hiperproliferatif hastalıklarda da sık saptanmış olması, deri kanserlerinde saptanan HPV'nin, malinitenin gelişimi ile ilişkisi olmayan sadece rastlantısal bir birliktelik de olabileceğini akla getirmektedir. Ultraviyole radyasyonu ve bağışıklık sisteminin baskılanması, birbirinden bağımsız olarak hem deri kanseri riskini hem de kutanöz viral enfeksiyona yatkınlığı artırıyor

olabilir. Melanom dışı deri kanserlerinde HPV DNA'nın yüksek sıklıkta saptanmasının bir sebebi de bu durum olabilir.

Wieland ve ark. yaptıkları bir çalışmada, bağışıklık sistemi normal bireylerde BHK lezyonları ve normal deride HPV DNA mevcudiyeti açısından anlamlı fark saptamazlarken, BHK'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında antikor prevalansı açısından da fark saptamamışlardır (129). de Jong-Tieben ve ark. deri kanseri öyküsü olan ve olmayan organ transplant alıcılarının benin keratotik lezyonlarında EV-HPV DNA prevalansını yaklaşık olarak eşit bulmuşlardır (sırasıyla % 55 ve % 53) (18). Berkhout ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada ise renal transplant hastalarında hiperkeratotik papillom, AK ve YHK lezyonlarında HPV DNA saptanma oranı ve HPV tiplerini benzer bulmuşlardır (13). Bu nedenle, HPV'nin MDDK'lerde sık saptanmış olması, HPV'nin deri kanseri gelişiminde rol oynadığı anlamına da gelmeyebilir. Belli bazı viral genlerin ekspresyonunun ölçümü ve bunların konağın hücre fonksiyonları ile etkileşiminin araştırılması, bu virüslerin deri kanserindeki rolüne ilişkin muhtemelen önemli bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç olarak; biz çalışmamızda dejenere PZR yöntemi ile MDDK'de HPV mevcudiyetini gösteremedik. Bu durumun, lezyonların hiçbirinin HPV DNA içermiyor olmasına veya dokularda HPV DNA mevcut olmasına rağmen, viral yükün düşük olması nedeniyle, kullanılan yöntemle saptanamamış olmasına bağlı olabileceği; ayrıca gluteal bölgeden alınan kontrol deri biyopsilerinde HPV DNA saptanamamasının, bu bölgenin UVR'ye maruz kalmaması ile de ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Türk toplumunun deri tipi ve bazı alışkanlıkları sonucu, toplum genelinde HPV enfeksiyonu sıklığının daha az olabileceği veya enfeksiyon mevcudiyetinde viral yükün düşük olabileceği, bunların da çalışmanın sonucunu etkilemiş olabileceği düşünüldü. Melanom dışı deri kanserlerinin gelişiminde HPV'nin rolünü aydınlatabilmek için daha çok sayıda hasta ile ve geliştirilecek

daha duyarlı saptama metodları kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen hastaların, 21'i BHK, 8'i YHK tanısı almış olup, BHK/YHK oranı literatür ile uyumlu olarak 2,6 olarak hesaplanmıştır.
2. Melanom dışı deri kanseri tanısı alan hastalar arasında erkek/kadın oranı 3,1 olarak hesaplanmış olup, bu bulgu literatür ile uyumlu olarak MDDK'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir.
3. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması BHK grubunda $65,2 \pm 9,7$ (49-80), YHK grubunda $70,0 \pm 8,5$ (56-82) olarak bulunmuştur. Bu bulgular, literatür ile uyumludur ve ilerleyen yaş ile birlikte kümülatif UVR maruziyetinin artmasının MDDK gelişimindeki rolünü desteklemektedir.
4. Çalışmamıza katılan hastalar Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, deri tipi I, V ve VI'ya rastlanmazken, hastaların % 31,3'ünün deri tipi II, % 62,5'inin deri tipi III ve % 6,3'ünün deri tipi IV olduğu saptanmıştır ve bu sonuç Türk toplumundaki deri fototipi dağılımı ve MDDK yatkınlığını gösteren çalışmalardan elde edilen veriler ile uyumludur.
5. BHK grubunda lezyonların % 90,5'i (19 hasta) baş-boyun bölgesi, % 9,5'i (iki hasta) gövdede yerleşim gösterirken, hiçbir hastada ekstremitelerde BHK saptanmamıştır. YHK grubunda ise lezyonların % 87,5'i (7 hasta) baş-boyun bölgesi, % 12,5'i (bir hasta) üst ekstremitelerde yerleşimi gösterdiği saptandı. Bu bulgular literatürdeki veriler ile uyumludur ve UVR maruziyetinin MDDK gelişiminde anahtar rol oynadığını desteklemektedir.
6. Çalışmamızda, bağışıklık sistemi normal olan 32 hastanın gluteal bölgeden alınan kontrol deri biyopsilerinde dejenere PZR yöntemi ile HPV DNA saptanmadı. Bu bulguların, gluteal bölgenin UVR'ye maruz kalmaması ile ilişkili olabileceği ve

HPV'nin güneşe maruz kalan bölgelerde rölatif olarak daha sık saptandığını gösteren literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu düşünüldü.

7. Çalışmamızda, bağışıklık sistemi normal olan 32 hastadaki MDDK ve öncül lezyonlardan alınan deri örneklerinde, dejenere PZR yöntemi ile HPV DNA saptanamadı. Bu durumun, Türk toplumuna ait özelliklerin yanında, lezyonların hiçbirinin HPV DNA içermiyor olmasına veya dokularda HPV DNA mevcut olmasına rağmen, viral yükün düşük olması nedeniyle, kullanılan yöntemle saptanamamış olmasına bağlı olabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

Yassı hücreli kanser ve BHK'den oluşan MDDK tüm dünya çapında beyaz ırkta en sık görülen kanserlerdir. Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar UVR'nin bu kanserlerin gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, HPV tiplerinin tek başına veya UVR ile birlikte bu kanserlerin patogenezinde rol oynuyor olabileceği öne sürülmüştür. Polimeraz zincir reaksiyonuna dayanan HPV saptama teknikleri, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki ve daha az sıklıkla bağışıklık sistemi normal bireylerdeki deri kanserlerinde HPV DNA'nın yüksek prevalansta bulunduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, MDDK'lerde saptanan HPV tiplerinin sıklığı ve spektrumu kullanılan PZR primerlerinin spesifisite ve sensitivitelindeki farklılıklara bağlı olarak büyük çeşitlilik göstermektedir.

Bağışıklık sistemi normal bireylerdeki MDDK'lerde, HPV tiplerinin mevcudiyetinin araştırılması amacıyla, 32 hastanın MDDK'lerinden ve kontrol grubu olarak aynı hastaların gluteal bölgelerinden biyopsiler alındıktan sonra tüm örnekler geniş spektrumda HPV DNA saptayabilen dejenere primerlerin kullanıldığı PZR metodu ile incelendi. Lezyonlardan alınan biyopsiler ve kontrol deri örneklerinin hiçbirinde HPV DNA saptanmadı. Bu durumun, Türk toplumuna ait özelliklerin yanında, lezyonların hiçbirinin HPV DNA içermiyor olmasına veya dokularda HPV DNA mevcut olmasına rağmen, viral yükün düşük olması nedeniyle, kullanılan yöntemle saptanamamış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ultraviyole radyasyonu bölgesel bağışıklık sistemi baskılanmasına veya HPV'nin uyarılmasına yol açarak HPV'nin daha kolay çoğalmasını sağlayabilmektedir. Çalışmamızda hastaların gluteal bölgelerinden alınan kontrol deri biyopsilerinde HPV DNA saptanamamış

olmasının, bu bölgenin güneşe maruz kalmaması veya HPV'ye daha az maruz kalmasıyla da ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; biz çalışmamızda dejenere PZR yöntemi ile MDDK'de HPV mevcudiyetini gösteremedik. Bu kanserlerin gelişiminde HPV'nin rolünü aydınlatabilmek ve aralarında bulunan belirgin ilişkiyi kanıtlayabilmek için daha çok sayıda hasta ile ve geliştirilecek daha duyarlı saptama metodları kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Nonmelanoma skin cancers, which include squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, represent the most frequent cancers among the Caucasian population worldwide. Epidemiological and molecular studies implicate that ultraviolet radiation plays a central role in the development of these cancers.

The possibility that certain types of HPV, either alone or in conjunction with ultraviolet radiation, may play a role in the pathogenesis of these cancers is suggested by several studies. Polymerase chain reaction (PCR) based HPV detection techniques have shown a high prevalence of HPV DNA, particularly in skin cancers from immunosuppressed patients and to lesser extent in malignancies from immunocompetent individuals. In these studies, the frequency and spectrum of HPV types detected in nonmelanoma skin cancers varies greatly depending on the differences in the specificities and sensitivities of the PCR primers used.

To evaluate the presence of various types of HPV in nonmelanoma skin cancer lesions of immunocompetent patients, specimens from nonmelanoma skin cancers and normal skin biopsies from gluteal regions of 32 immunocompetent patients were analysed for presence of HPV DNA by a PCR using degenerate primers which can detect a broad spectrum of HPV types. HPV DNA was detected neither in lesional nor normal skin samples. It was thought that in addition to factors associated with Turkish population, these lesions did not harbour HPV DNA or although tissues harbour HPV DNA, it was not detected with the technique we used because of low viral load.

Ultraviolet radiation may facilitate the growth of HPV by causing local immunosuppression or stimulation of HPV. It was concluded that the reason for absence of

HPV DNA in control skin samples, which was taken from gluteal region, might be due to unexposure of this site to ultraviolet radiation and HPV.

As a result we could not show the presence of HPV in nonmelanoma skin cancers by using degenerate PCR technique. Studies with more patients and using more sensitive detection techniques which will be developed in the future are needed to show a significant association between HPV and nonmelanoma skin cancer development.

KAYNAKLAR

1. Adışen E, Gürer MA: Bazal hücreli karsinom. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 3: 10-19, 2007
2. Akay BN, Erdem C: Yassı hücreli karsinom. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 3: 20-37, 2007
3. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD: Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. J Am Acad Dermatol 48: 385-393, 2003
4. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG: The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. J Virol 74: 11636-11641, 2000
5. Armstrong BK, Kricker A: The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 63: 8-18, 2001
6. Astori G, Lavergne D, Benton C, Höckmayr B, Egawa K, Garbe C, de Villiers EM: Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. J Invest Dermatol 110: 752-755, 1998
7. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL: Hedgehog signalling in skin development and cancer. Exp Dermatol 15: 667-677, 2006
8. Bagheri MM, Safai B: Cutaneous malignancies of keratinocytic origin. Clin Dermatol 19: 244-252, 2001
9. Baldursson BT, Beitner H, Syrjänen S: Human papillomavirus in venous ulcers with and without squamous cell carcinoma. Arch Dermatol Res 292: 275-278, 2000

10. Bastiaens MT, Struyk L, Tjong-A-Hung SP, Gruis N, ter Huurne J, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bavinck JN, ter Schegget J: Cutaneous squamous cell carcinoma and p53 codon 72 polymorphism: a need for screening? *Mol Carcinog* 30: 56-61, 2001
11. Berezutskaya E, Yu B, Morozov A, Raychaudhuri P, Bagchi S: Differential regulation of the pocket domains of the retinoblastoma family proteins by the HPV16 E7 oncoprotein. *Cell Growth Differ* 8: 1277-1286, 1997
12. Berg D, Otley CC: Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 47: 1-17, 2002
13. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J: Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 38: 2087-2096, 2000
14. Biliris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN, Sourvinos G, Spandidos DA: Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. *Cancer Lett* 161: 83-88, 2000
15. Black AP, Ogg GS: The role of p53 in the immunobiology of cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Immunol* 132: 379-384, 2003
16. Blessing K, McLaren KM, Benton EC, Barr BB, Bunney MH, Smith IW, Beveridge GW: Histopathology of skin lesions in renal allograft recipients--an assessment of viral features and dysplasia. *Histopathology* 14: 129-139, 1989
17. Bosch FX, Manos MM, Munoz N: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide prespective. *J Natl Cancer Inst* 87: 796-802, 1995
18. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp M, Struijk L, ter Schegget J: Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Investig Dermatol Symp Proc* 6: 207-211, 2001

19. Boxman IL, Berkhout RJ, Mulder LH, Wolkers MC, Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, ter Schegget J: Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 108: 712-715, 1997
20. Boxman IL, Russell A, Mulder LHC, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J, Green A: Case-control study in subtropical Australian population to assess the relation between non-melanoma skin cancer and epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs. *Int J Cancer* 86: 118-121, 2000
21. Boyle J, MacKie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC: Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet* 1: 702-705, 1984
22. Brooke RC: Basal cell carcinoma. *Clin Med* 5: 551-554, 2005
23. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN: Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. Yirminci baskı. Appleton and Lange 1995, S. 504-509
24. Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, Malanchi I, Dong W, Giarre M, de Villiers EM, Filotico R, Boukamp P, Tommasino M: The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J Virol* 77: 2195-2206, 2003
25. Carucci JA, Leffell DJ: Basal cell carcinoma: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) New York: McGraw Hill 2003, S. 747-754
26. Carucci JA, Leffell DJ: Basal cell carcinoma: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Yedinci baskı. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds) New York: McGraw Hill 2008, S. 1074-1080

27. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ: Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol* 33: 191-206, 2006
28. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ: Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. *J Cutan Pathol* 33: 261-279, 2006
29. Ceilley RI, Del Rosso JQ: Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 45: 489-498, 2006
30. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, Nevins JR: Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4549-4553, 1992
31. Cohen EB, Komorowski RA, Clowry LJ: Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 88: 32-37, 1987
32. Crowson AN: Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 19: 127-147, 2006
33. Daya-Grosjean L, Couvé-Privat S: Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett* 225: 181-92, 2005
34. Dieu T, Macleod AM: Incomplete excision of basal cell carcinomas: a retrospective audit. *ANZ J Surg* 72: 219-221, 2002
35. Duncan KO, Leffell DJ: Epithelial precancerous lesions: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) New York: McGraw Hill 2003, S. 719-736

36. Einspahr JG, Bowden GT, Alberts DS: Skin cancer chemoprevention: strategies to save our skin. *Recent Results Cancer Res* 163: 151-164, 2003
37. Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner SA: Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. *Immunol Lett* 100: 68-72, 2005
38. Ersoy Evans S, Şahin S, Özkaya Ö: Yüz yerleşimli solar lentigoda dermoskopik özellikler. *T Klin J Dermatol* 16: 90-93, 2006
39. Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble C, Kanitakis J, Chignol MC, Thivolet J, Touraine JL: Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 72: 2198-2206, 1993
40. Favre M, Majewski S, Noszczyk B, Maienfisch F, Pura A, Orth G, Jablonska S: Antibodies to human papillomavirus type 5 are generated in epidermal repair processes. *J Invest Dermatol* 114: 403-407, 2000
41. Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S: Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 110: 311-317, 1998
42. Fitzpatrick TB, Ortonne JP: Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) New York: McGraw Hill 2003, S.820
43. Forslund O, Antonsson A, Nordin P, Stenquist B, Hansson BG: A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J Gen Virol* 80: 2437-2443, 1999

44. Forslund O, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, Slupetzky K, Dillner J: High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol* 123: 388-394, 2004
45. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G: A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br J Dermatol* 149: 64-73, 2003
46. Forslund O, Nordin P, Hansson BG: Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers. *Br J Dermatol* 142: 1148-1153, 2000
47. Gallagher RP, Lee TK: Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol* 92: 119-131, 2006
48. Giles GG, Marks R, Foley P: Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 296: 13-17, 1988
49. Glover MT, Niranjana N, Kwan JT, Leigh IM: Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg* 47: 86-89, 1994
50. Grossman D, Leffell DJ: Squamous cell carcinoma: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) New York: McGraw Hill 2003, S. 737-747
51. Gustafsson AC, Guo Z, Hu X, Ahmadian A, Brodin B, Nilsson A, Pontén J, Pontén F, Lundeberg J: HPV-related cancer susceptibility and p53 codon 72 polymorphism. *Acta Derm Venereol* 81: 125-129, 2001

52. Hadi U, Tohmeh H, Maalouf R: Squamous cell carcinoma of the lower lid in a 19-month-old girl with xeroderma pigmentosum. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 77-79, 2000
53. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J: Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 52: 249-253, 1999
54. Harwood CA, Proby CM: Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 15: 101-114, 2002
55. Harwood CA, Spink PJ, Suretheran T, Leigh IM, de Villiers EM, McGregor JM, Proby CM, Breuer J: Degenerate and nested PCR: a highly sensitive and specific method for detection of human papillomavirus infection in cutaneous warts. *J Clin Microbiol* 37: 3545-3555, 1999
56. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM: Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 61: 289-297, 2000
57. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, Wojnarowska F, Breuer J, McGregor JM: Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 150: 949-957, 2004
58. zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 92: 690-698, 2000
59. Holíková Z, Massi D, Lotti T, Hercogová J: Insight into the pathogenesis of sporadic basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 43: 865-869, 2004

60. Hussein MR: Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 32: 191-205, 2005
61. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, Blum A, Stancu A, Wilczynski SP, Iftner T: The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res* 63: 7515-7519, 2003
62. İlter N, Poyraz A, Dursun A, Akyol G, Gürer MA: Melanom dışı deri kanserlerinde bcl-2 and p53 protein ekspresyonu. *T Klin J Dermatol* 11: 191-194, 2001
63. Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 14: 3065-3073, 2000
64. Jackson S, Storey A: E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 19: 592-598, 2000
65. Jenson AB, Geyer S, Sundberg JP, Ghim S: Human papillomavirus and skin cancer. *J Investig Dermatol Symp Proc* 6: 203-206, 2001
66. de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J, Vermeer BJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN: The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation* 69: 44-49, 2000
67. de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, Smits HL, Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, ter Schegget J: High frequency of detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant

- and premalignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 105: 367-371, 1995
68. Kesis TD, Slebos RJ, Nelson WG, Kastan MB, Plunkett BS, Han SM, Lorincz AT, Hedrick L, Cho KR: Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 3988-3992, 1993
 69. Kırtak N, İnalöz HS, Akçalı C, Erbağcı Z, Aktaş Mİ, Özgöztaş O: Bazal hücreli karsinoma tedavisinde kriyoterapi uygulamasının klinik sonuçları. *T Klin J Dermatol* 14: 70-74, 2004
 70. Kirkham N: Tumors and cysts of epidermis: Lever's histopathology of the skin. Dokuzuncu baskı. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF (eds) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003, S. 830-848
 71. Kiviat NB: Papillomaviruses in non-melanoma skin cancer: epidemiological aspects. *Semin Cancer Biol* 9: 397-403, 1999
 72. Lacour JP: Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 146: 17-19, 2002
 73. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 143: 513-519, 2000
 74. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ: Human papillomavirus infection of cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79: 328-337, 1992
 75. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, Roebuck J, Ramachandran S, Smith AG, Jones PW, Fryer AA, Strange RC: Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host

- characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol* 5: 468-473, 2005
76. Lupi O: Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 46: 1113-1117, 2007
 77. Luxton J, Shepherd P: Human papillomavirus antigens and T-cell recognition. *Curr Opin Infect Dis* 14: 139-143, 2001
 78. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT: Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 154: 5-7, 2006
 79. Majewski S, Jabłońska S: Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 131: 1312-1318, 1995
 80. Makni H, Franco EL, Kaiano J, Villa LL, Labrecque S, Dudley R, Storey A, Matlashewski G: P53 polymorphism in codon 72 and risk of human papillomavirus-induced cervical cancer: effect of inter-laboratory variation. *Int J Cancer* 87: 528-533, 2000
 81. Mallipeddi R: Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 27: 616-623, 2002
 82. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, Owens ML: Australasian Multicentre Trial Group. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 44: 807-813, 2001
 83. Marshall SE, Bordea C, Wojnarowska F, Morris PJ, Welsh KI: p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to skin cancer after renal transplantation. *Transplantation* 69: 994-996, 2000

84. Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, Ploner M, Melchi CF, Primavera G, Pirchio G, Picconi O, Petasecca P, Cattaruzza MS, Pfister HJ, Abeni D: Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. *Arch Dermatol* 139: 890-894, 2003
85. McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, Fisher SA, Kelly DA, O'Nions J, Young AR, Suretheran T, Breuer J, Millard TP, Lewis CM, Leigh IM, Storey A, Crook T: Relationship between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J Invest Dermatol* 119: 84-90, 2002
86. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, McAnce DJ: Biology of human papillomaviruses. *Int J Exp Pathol* 82: 15-33, 2001
87. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E: Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev* 25: 533-547, 2001
88. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Stockfleth E: Frequency and spectrum of HPV types detected in cutaneous squamous-cell carcinomas depend on the HPV detection system: a comparison of four PCR assays. *Dermatology* 201: 204-211, 2000
89. Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E: Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int* 16: 146-153, 2003
90. Narisawa-Saito M, Kiyono T: Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 98: 1505-1511, 2007
91. Neville JA, Welch E, Leffell DJ: Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 462-469, 2007

92. Newman MD, Weinberg JM: Topical therapy in the treatment of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Cutis* 79: 18-28, 2007
93. O'Connor DP, Kay EW, Leader M, Atkins GJ, Murphy GM, Mabruk MJ: p53 codon 72 polymorphism and human papillomavirus associated skin cancer. *J Clin Pathol* 54: 539-542, 2001
94. Orth G, Favre M, Majewski S, Jablonska S: Epidermodysplasia verruciformis defines a subset of cutaneous human papillomaviruses. *J Virol* 75: 4952-4953, 2001
95. Ortonne JP: From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 146: 20-23, 2002
96. Padlewska K, Ramoz N, Cassonnet P, Riou G, Barrois M, Majewski S, Croissant O, Jablonska S, Orth G. Mutation and abnormal expression of the p53 gene in the viral skin carcinogenesis of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 117: 935-942, 2001
97. Perry PK, Silverberg NB: Cutaneous malignancy in albinism. *Cutis* 67: 427-430, 2001
98. Pfister H: Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 52-56, 2003
99. Pierceall WE, Goldberg LH, Ananthaswamy HN: Presence of human papilloma virus type 16 DNA sequences in human nonmelanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 97: 880-884, 1991
100. Ponten F, Lundeberg J, Asplund L: Principles of tumor biology and pathogenesis of BCCs and SCCs: *Dermatology*. İkinci baskı. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) Edinburg: Mosby 2003, S.1637

101. Purdie KJ, Pennington J, Proby CM, Khalaf S, de Villiers EM, Leigh IM, Storey A: The promoter of a novel human papillomavirus (HPV77) associated with skin cancer displays UV responsiveness, which is mediated through a consensus p53 binding sequence. *EMBO J* 18: 5359-5369, 1999
102. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwächter C, Kumar K, Blaschke B, Ruzicka T, Reifemberger G: Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 152: 43-51, 2005
103. Ruhland A, de Villiers EM: Opposite regulation of the HPV 20-URR and HPV 27-URR promoters by ultraviolet irradiation and cytokines. *Int J Cancer* 91: 828-834, 2001
104. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN: Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 148: 195-202, 2003
105. Sebastián Villalón-López J, Arturo Valle-Mejía C, Patiño-Lara A, Moreno-Pérez Bertha A, Alejo Muñoz-López J, Alcantar-Andrade A: Supraestructure maxillectomy and orbital exenteration for treatment of basal cell carcinoma of inferior eyelid: case report and review. *J Cancer Res Ther* 1: 132-135, 2005
106. Serarslan G, Atik E, Otlü B, Bakariş S, Durmaz R: Benin, premalin ve malin lezyonlarda hücre proliferasyon belirleyicilerinin ekspresyonu ve insan papilloma virus izolasyonu. *Türkderm* 41: 57-62, 2007
107. Shamanin V, Glover M, Rausch C, Proby C, Leigh IM, zur Hausen H, de Villiers EM: Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer Res* 54: 4610-4613, 1994

108. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C, Hamm H, Goos M, Haustein UF, Jung EG, Plewig G, Wolff H, de Villiers EM: Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 88: 802-811, 1996
109. Somos S, Farkas B, Schneider I: Cancer protection in xeroderma pigmentosum variant (XP-V). *Anticancer Res* 19: 2195-2199, 1999
110. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG: Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 184: 6-10, 2006
111. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T: Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 30: 604-609, 2004
112. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E: Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc* 33: 1848-1853, 2001
113. Stollery N: Basal and squamous cell carcinoma. *Practitioner* 250: 48-51, 2006
114. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G, Banks L: Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 393: 229-234, 1998
115. Strom SS, Yamamura Y: Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 24: 627-636, 1997
116. Surentheran T, Harwood CA, Spink PJ, Sinclair AL, Leigh IM, Proby CM, McGregor JM, Breuer J: Detection and typing of human papillomaviruses in

- mucosal and cutaneous biopsies from immunosuppressed and immunocompetent patients and patients with epidermodysplasia verruciformis: a unified diagnostic approach. *J Clin Pathol* 51: 606-610, 1998
117. Şavk E, Karaman G, Şendur N, Başar H: Dar bant UVB ile saptanan minimal eritem dozu ile deri fototipi ilişkisinin araştırılması. *T Klin J Dermatol* 11: 88-93, 2001
 118. Takata M, Saida T: Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol* 10: 391-397, 2005
 119. Thomas M, Banks L: Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. *J Gen Virol* 80: 1513-1517, 1999
 120. Tiftikcioğlu YÖ, Karaaslan Ö, Aksoy HM, Aksoy B, Koçer U: Basal cell carcinoma in Turkey. *J Dermatol* 33: 91-95, 2006
 121. Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 131: 82-92, 2004
 122. Urman CO, Gottlieb AB: New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 58: 361-370, 2008
 123. Uslu M, Karaman G, Şavk E, Şendur N, Akdilli A: Bir nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olgusu. *Turkderm* 40: 136-138, 2006
 124. Veness MJ: Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 47: 28-33, 2006
 125. de Villiers EM, Lavergne D, McLaren K, Benton EC: Prevailing papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int J Cancer* 73: 356-361, 1997

126. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O: Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 12: 7, 2006
127. Weissenborn SJ, Höpfl R, Weber F, Smola H, Pfister HJ, Fuchs PG: High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA. *J Invest Dermatol* 113: 122-126, 1999
128. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, Majewski S, Pfister H, Wieland U: Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 125: 93-97, 2005
129. Wieland U, Ritzkowsky A, Stoltidis M, Weissenborn S, Stark S, Ploner M, Majewski S, Jablonska S, Pfister HJ, Fuchs PG: Communication: papillomavirus DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association? *J Invest Dermatol* 115: 124-128, 2000
130. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA: Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 54: 189-206, 2006
131. Wong CS, Strange RC, Lear JT: Basal cell carcinoma. *BMJ* 327: 794-798, 2003