

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

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMDA
PERİTÜMÖRAL İMMÜN İNFİLTRATIN
REKÜRRENSLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. BURCU BEKSAÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NİLSEL İLTER

ANKARA

2018

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

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMDA
PERİTÜMÖRAL İMMÜN İNFİLTRATIN
REKÜRRENSLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. BURCU BEKSAÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NİLSEL İLTER

ANKARA

2018

Kabul ve Onay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	BURCU BEKSAÇ
Baba Adı	İZZET
Doğum Yeri / Tarihi	FATİH/23.08.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	28/06/2012 /12-392-101
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
İhtisas Süresi	Yıl: 4 YIL
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrensle İlişkisinin
Değerlendirilmesi

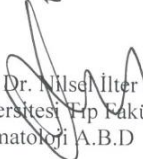
JÜRİ KARARI:

"Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrensle İlişkisinin
Değerlendirilmesi" konulu tezin başarılı bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ



BAŞKAN
Prof. Dr. Ayla GÜLEKON
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji A.B.D



Prof. Dr. İlker İlter
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji A.B.D



Prof. Dr. Gonca Elçin
Hacettepe Üniversitesi Fakültesi
Dermatoloji A.B.D

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BHK Epidemiyolojisi	4
2.2. BHK Risk Faktörleri	5
2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri	5
2.2.1. Kişisel Risk Faktörleri	6
2.2. BHK'nın Moleküler Patogenezi	7
2.3. Tanı ve Klinik Özellikler	10
2.4. Histopatolojik Özellikler	14
2.5. Dermatoskopik Özellikler	16
2.6. Prognoz	17
2.7. Tedavi	18
2.7.1. Cerrahi Tedavi	18
2.7.2. Medikal Tedavi	22
	ii

2.7.3. Fotodinamik Tedavi	23
2.7.4. Hedeflenmiş Tedaviler	23
2.8. Önleme	24
2.9. Tümör İmmünolojisi Kavramı ve Tümör Mikroçevresi	24
2.10. İmmün Sistemin BHK ile İlişkisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Gereçler	33
3.2. Olguların Seçimi	34
3.3. Verilerin Toplanması	34
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	35
3.4.1. CD4 Boyaması	35
3.4.2. CD8 Boyaması	36
3.4.3. CD25 Boyaması	37
3.4.4. Foxp3 Boyaması	37
3.4.5. CD68 Boyaması	38
3.4.6. CD163 Boyaması	39
3.4.7. CD1a Boyaması	39
3.5. İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi	40
3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	41
4. BULGULAR	43

4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri	43
4.2. Çalışmaya Alınan Olguların Klinik Özellikleri	44
4.3. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tümör Rekürrensi Üzerine Etkisi	47
4.4. BHK Mikroçevresinde Bulunan İmmün İnfiltratın Değerlendirilmesi	54
4.5. Tümör Histopatolojik Tiplerinin, BHK Mikroçevresinde Bulunan İmmün İnfiltratla İlişkisi	61
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	78
8. ÖZET	96
9. SUMMARY	98
10. EKLER	100
EK-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Karar Formu	100
EK-2: Çalışmada kullanılan olgu rapor formları	102
11. ÖZGEÇMİŞ	104

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AR	Androjen reseptörü
BHK	Bazal hücreli karsinom
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CK20	Sitokeratin 20
COX	Siklooksijenaz
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit antijeni-4
DNA	Deoksiribonükleik asit
EpCAM	Epitelyal hücre adezyon molekülü
Fas-L	Fas ligandı
FDA	Food and Drug Administration
GA	Güven aralığı
GLI	Gliomla ilişkili onkogen
IFN- γ	İnterferon-gama
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
KLL	Kronik lenfositik lösemi
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
mm	milimetre
PD-1	<i>Programmed death-1</i>
PGE2	Prostaglandin E2
PHLDA1	<i>Pleckstrin homology like domain family A member 1</i>

PTCH1	<i>Patched</i>
RR	Rölatif risk
SHH	<i>Sonic hedgehog</i>
SMO	<i>Smoothened</i>
SUFU	<i>Suppressor of fused homolog</i>
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
Th	Yardımcı T-hücre
Treg	Regülatuar T-hücre

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bazal hücreli karsinom için risk faktörleri	5
Şekil 2. Normal SHH sinyal yolağı.	8
Şekil 3. Primer BHK için cerrahi tedavi algoritması.....	19
Şekil 4. Rekürren BHK için cerrahi tedavi algoritması.....	20
Şekil 5. Tümör mikroçevresinde Th1 ve Th2 tipi immün yanıtlar.....	28
Şekil 6. Rekürren olma durumuna göre tanıya kadar geçen sürenin primer ve rekürren gruplar arası karşılaştırılması.....	50
Şekil 7. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD4 boyanması	54
Şekil 8. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD8 boyanması	55
Şekil 9. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD25 boyanması	55
Şekil 10. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe FOXP3 boyanması.....	55
Şekil 11. 33 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD68 boyanması	56
Şekil 12. 2 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD163 boyanması	56
Şekil 13. 4 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD1a boyanması.....	57

TABLÖLAR

Tablo 1. BHK rekürrens riskinin belirlenmesinde kullanılan majör kriterler	11
Tablo 2: BHK'nın klinik alt tipleri.....	13
Tablo 3. BHK'nın histolojik alt tipleri	15
Tablo 4: BHK'da cerrahi tedavi seçenekleri	21
Tablo 5. Çalışmada kullanılan gereçler	33
Tablo 6. BHK mikroçevresindeki immün infiltratta bulunan hücrelerin değerlendirilmesinde kullanılan belirteçler.	40
Tablo 7. Primer ve rekürren grupların demografik özellikleri.	44
Tablo 8. Çalışmaya katılan olguların tümör lokalizasyonları	45
Tablo 9. Çalışmaya katılan olguların primer tümörlerinin histolojik tipleri	46
Tablo 10. Çalışmaya katılan olguların rekürren tümörlerinin histolojik tipleri	46
Tablo 11. Cinsiyet, komorbidite varlığı ve solar elastoz varlığının rekürrenslle ilişkisi	48
Tablo 12. Çalışmaya katılan olguların tümör lokalizasyonlarının rekürrens durumuna göre dağılımı	49
Tablo 13. Rekürrens olmayan ve rekürren gruplarda tanıya kadar geçen sürenin karşılaştırılması	51
Tablo 14. Çalışmaya katılan olguların tümör histolojik tiplerinin rekürrens durumuna göre dağılımı	52
Tablo 15. Çalışmaya katılan olgularda tümör histolojik tiplerinin rekürrens ile ilişkisi	52

Tablo 16. Çalışmaya katılan olgularda primer ve rekürren tümörlerin histolojik tiplerinin, primer tümör eksizyonundan rekürrense kadar geçen süreyle ilişkisi..	53
Tablo 17. Primer grupta antikor boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi ..	58
Tablo 18. Rekürren grubun primer tümörlerinde antikor boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi	58
Tablo 19. Rekürren grubun rekürren tümörlerinde antikor boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi	59
Tablo 20. Primer grubun ve rekürren grubun primer tümörlerinin immün infiltratlarının karşılaştırılması	60
Tablo 21. Rekürren grubun primer ve rekürren tümörlerinin immün infiltratlarının karşılaştırılması	61
Tablo 22. Primer ve rekürren grubun primer tümörlerinin düşük ve yüksek riskli histopatolojik tiplere göre immün infiltratlarının karşılaştırılması	62
Tablo 23. Rekürren grubun rekürren tümörlerinin düşük ve yüksek riskli histopatolojik tiplere göre immün infiltratlarının karşılaştırılması	63

1. GİRİŞ

Deri kanserleri, insanda en sık görülen kanserlerdir. Melanom dışı deri kanserleri, deri kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturur (1). Bazal hücreli karsinom (BHK) tüm dünyada en sık rastlanan deri kanseridir; deri kanserlerinin %70-80'i bazal hücreli karsinomdur. Günümüzde BHK insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte her geçen gün artış göstermektedir (2). Mortalitesi düşük olmakla birlikte oluşturduğu morbidite nedeniyle BHK, sağlık hizmetlerine önemli bir yük getirmektedir. BHK tanısı alan kişiler; yeni BHK'lar, diğer deri kanserleri ve visseral maliniteler açısından risk altındadır (3-5). BHK için risk faktörleri; deri tipi, erkek cinsiyet, ileri yaş, aktinik hasar, daha önceden deri kanseri bulunması ve immünsüpresyon olarak sıralanabilir (6). BHK prognozu, tümörün lokalizasyonu ve histopatolojik alt tipi ile yakından ilişkilidir. Özellikle orta yüz, BHK rekürrensi açısından riskli bölge olarak tanımlanmaktadır. BHK histopatolojik tiplerinden mikronodüler, morfeiform, karışık infiltratif, bazoskuamöz histoloji ve perinöral invazyon gösteren lezyonlar, rekürrens açısından yüksek risk taşımaktadır (7). Ayrıca, immünsüpresyon ve yaşlanmaya bağlı immünitede baskılanma BHK gelişimi, sayısı ve agresifliği açısından önemli bir risk faktörüdür (8, 9).

İmmün sistemin kansere karşı korunma sağlayabileceği uzun yıllardır bilinmektedir (9). İmmün baskılanmış bireylerde deri kanserleri de dâhil olmak üzere pek çok tümörün görülme olasılığının artması, immün sistemin kanserli hücrelerin kontrol altına alınması konusundaki rolünü göstermektedir. Solid organ transplantasyonu, hematolojik maliniteler, ultraviyole ışımaya maruz kalma,

immünsüpresif ilaç kullanımı gibi immün sistem baskılanmasına yol açan durumlar; pek çok kanser tipinde olduğu gibi deri kanserlerinin de ortaya çıkma riskini artırır (10).

İmmün sistem, tümör gelişimini engelleyebilmenin yanında, oluşmuş tümörlerde hastalığın klinik sonucunu da etkileyebilmektedir (11). İmmün baskılanmış bireylerde; artmış kanser riskinin yanı sıra, bu kanserlerin daha agresif davranışlı ve prognozunun sağlıklı bireylere göre daha kötü olduğu bilinmektedir (12) .

Literatürde, BHK’da immün infiltratın karakterinin, tümör prognozu ve rekürrens olasılığına etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. BHK’da tümör mikroçevresinde, normal deriye kıyasla Th2 tipi immün yanıtın baskın olduğu, immünsüpresif bir ortam bulunduğu bildirilmiştir (13, 14). Ayrıca, tümörün histolojik alt tipi ile tümör çevresindeki inflamatuvar infiltratın ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (15, 16); ancak bu durum tümör prognozuyla ilişkilendirilmemiştir.

Bu çalışmada, primer ve rekürren bazal hücreli karsinomlarda immün infiltrattaki farklılıkların karşılaştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, BHK tanısı almış ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde aynı anatomik bölgede tümör rekürrensi saptanmış 29 hastanın primer ve rekürren tümörleriyle; 5 yıl boyunca rekürrens gözlenmemiş 30 hastanın tümör örneklerinde, tümör mikroçevresindeki immün infiltratın özellikleri immünhistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve immün infiltratın BHK rekürrensiyle ilişkisi incelenmiştir. Bu araştırma, literatürde,

BHK’da rekürrens ile anti-tümör immün yanıt ilişkisinin değeriendirildiğı ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsanda en sık görülen kanser çeşidi olan BHK, epidermisin bazal tabakalarından ve folikül epitelinden köken aldığı düşünülen bir tümördür (17, 18). Yavaş büyüyen, asemptomatik, tek bir lezyon olarak başlayabildiği gibi birden fazla lezyon da aynı anda görülebilir. Nadiren uzak metastaz yapan, uygun tedaviyle düşük mortalite ve yüksek kür oranına sahip bir tümör olan BHK, açıkta kalan vücut bölgelerinde yer alması ve lokal invazyon yapması nedeniyle morbiditeye yol açar (18).

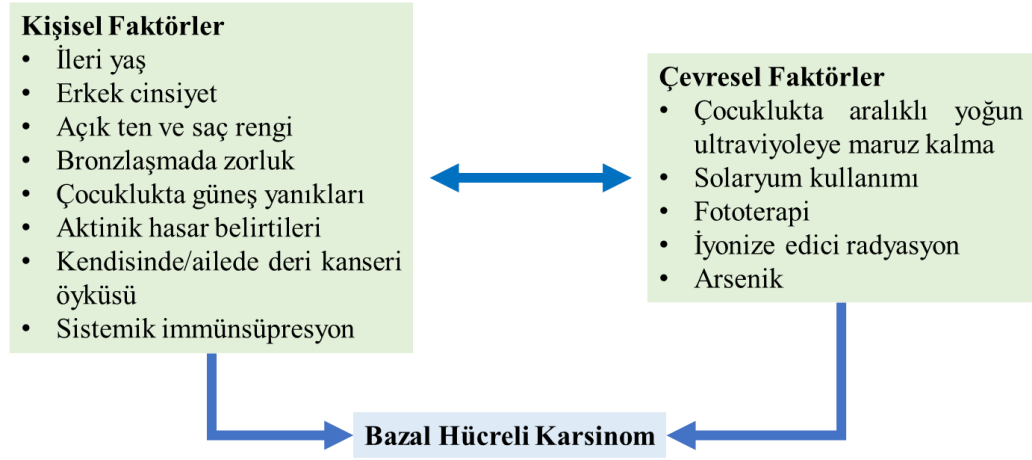
2.1. BHK Epidemiyolojisi

Deri kanserleri, insanda en sık görülen kanser tipidir. Deri kanserlerinin %95'inden fazlasını melanom dışı deri kanserleri oluşturur (1). Deri kanserlerinin %70-80'ini oluşturan BHK, beyaz tenli popülasyonlarda en sık rastlanan kanser tipidir. Beyaz tenli popülasyonlarda, koyu tenlilere göre daha sık görülür (19). Çoğu ülkenin, BHK insidans kayıtlarını düzenli olarak tutmaması, her bir hastada yalnızca ilk BHK'yı kayıt altına alması ve BHK olgularını genel olarak "melanom dışı deri kanseri" olarak kaydetmesi gibi nedenlerle; günümüzde BHK insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Farklı ülkelerde insidansı değişkenlik gösteren BHK'ya, yüksek enlemlerdeki ülkelerde daha sık rastlanır (20). Bölgesel çalışmalardan elde edilen veriler, BHK insidansının artış eğiliminde olduğunu göstermektedir (2, 19, 21, 22). Tüm dünyada en sık görüldüğü bildirilen ülke Avustralya'dır (19). Avrupa'da, yaşla standardize edilmiş ilk primer BHK insidansı 77-158/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (23).

BHK insidans hızındaki bu artışın; genel popülasyon ve hekimlerin farkındalığının artması, ablatif tedaviler yerine cerrahi tedavilerin daha çok tercih edilmeye başlanması sayesinde histopatolojik doğrulamanın mümkün olması, kayıt sistemlerinin iyileştirilmesi, popülasyonun yaşlanma eğiliminde olması ve ultraviyole ışığa maruz kalma gibi risk faktörlerindeki değişiklikler nedeniyle olduğu düşünülmektedir (20).

2.2. BHK Risk Faktörleri

Kompleks bir hastalık olan BHK, kişinin yapısal yatkınlığı ve çevresel risk faktörlerinin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkar (Şekil 2.1).



Şekil 1. Bazal hücreli karsinom için risk faktörleri. Verkouteren ve ark (20)'tan uyarlanmıştır.

2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri

Ultraviyole ışınım, bazal hücreli karsinom için en önemli risk faktörüdür. Özellikle çocukluk döneminde, dışarıda yapılan etkinlikler ve deniz kenarında yapılan tatiller gibi, ultraviyole ışığa aralıklı şekilde yoğun olarak maruz kalmak, BHK riskinde anlamlı artışa yol açar (24). Solaryum kullanan ve psoriasis

nedeniyle psoralen+ultraviyole A tedavisi alan kişilerde, BHK riskinin anlamlı olarak arttığı bilinmektedir (25, 26). Psoralen dışındaki ışığa duyarlandırııcı ilaçların (tiazid grubu diüretikler, tetrasiklinler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sülfonamid grubu antibiyotikler) da BHK ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (27)

İyonize edici radyasyon, özellikle genç yaşlarda maruz kalındığında, radyasyona maruz kalan vücut bölgesinde BHK riskini artırır (28). Geçmişte tinea kapitis gibi benign nedenlerle ya da çeşitli kanserler için radyoterapi alanlar, radyasyonla uğraşan meslek grupları (radyoloji teknisyenleri vb.), atom bombası sonrası sağ kalanlar risk grubundaki bireylerdir (20).

Arsenik, kuyu suyu ve madenlerde bulunan kimyasal bir kanserojendir. Kronik olarak arseniğe maruz kalmak, özellikle gövdede BHK görülme olasılığını artırır. Bu bireylerde birden çok BHK görülebilir (29).

Diyet, sigara, alkol kullanımı ve insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu gibi faktörlerin BHK gelişimi konusundaki etkileri konusunda farklı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiş, bunların BHK riskini artırdığı yönünde kesin bir sonuca varılamamıştır. (20).

2.2.1. Kişisel Risk Faktörleri

BHK insidansı yaşla birlikte belirgin olarak artar. Bu durum, ultraviyole ışımının neden olduğu deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını tamir etme becerisinin yaşla birlikte azalmasına ve ultraviyoleye bağlı DNA hasarının birikmesine bağlanmaktadır (30, 31). Bu hastalık, erkeklerde kadınlara göre daha

sık görülür. Kişisel ve ailesel deri kanseri öyküsü, açık ten ve saç rengi ile bronzlaşma gücünü çekmek, BHK için önemli risk faktörleridir (32).

Çocuklukta geçirilen güneş yanıkları gibi ultraviyole radyasyon etkisine akut ve şiddetli şekilde maruz kalmanın yanında, melanositik nevüs, efelid, solar elastoz, solar lentigo ve aktinik keratoz gibi uzun vadeli aktinik hasar belirtileri de BHK riskinde artışa işaret etmektedir (32).

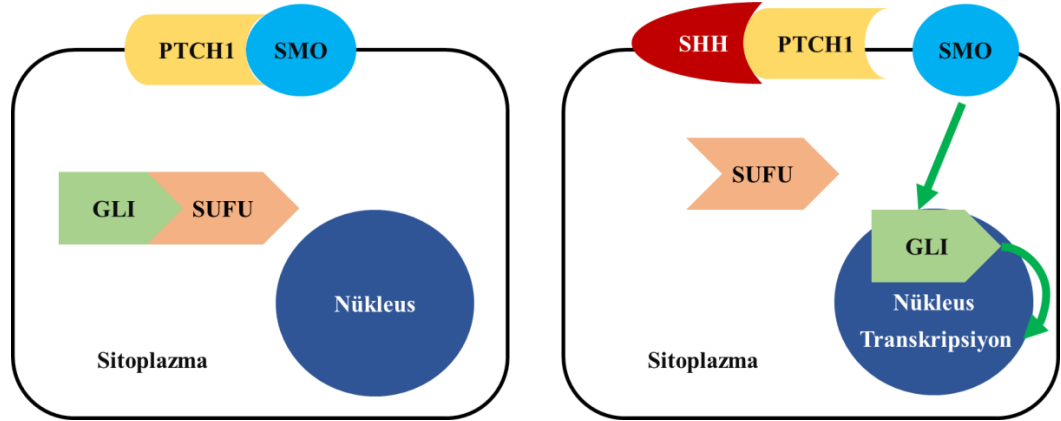
Son yıllarda, organ transplantasyonu sıklığındaki artış ve çeşitli hastalıkların tedavisinde immünsüpresif ajanların kullanılması nedeniyle immün sistemi kronik olarak baskılanmış bireylerin sayısında belirgin artış olmuştur. Derideki immün gözetimin bozulması ve neoplastik hücrelerin bertaraf edilmesinin zorlaşması, immün baskılanmış kişilerde deri kanseri riskini artırmaktadır (33, 34).

2.2. BHK'nın Moleküler Patogenezi

BHK'lar, epidermisin alt tabakalarından ya da pilosebace ünitenin dış kök kılıfından köken alırlar (35). Neoplastik hücreler foliküler epitele, özellikle foliküler matriks hücrelerine pek çok açıdan benzerlik gösterir. BHK, trikoblastomlar ve fetal kıl folikülleri aynı sitokeratin fenotipine sahiptirler (36). Klasik karsinogenez yollarının aksine, BHK'nın bilinen bir öncü lezyonu yoktur; BHK'lar, *sonic hedgehog* (SHH) yolağındaki genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkarlar (37).

Erken embriyolojik gelişimde önemli rol oynayan SHH yolağı, *IHH*, *DHH* ve *SHH* genlerinden oluşur. Bu yolağın, deride, kök hücre popülasyonunu devam

ettirmek, kıl folikülleri ve sebase bezlerin gelişimini düzenlemek gibi görevleri bulunmaktadır. Erişkinde bu yolağın aşırı aktivasyonu, BHK ve medulloblastoma yol açmanın yanı sıra gastrointestinal sistem, akciğer, meme ve prostat kanserlerinin oluşumunda rol oynar (38-40). Normal koşullarda, bir proto-onkogen olan sinyal yolağı proteini *smoothened* (SMO), bir transmembran reseptör olan *patched* (PTCH1) tarafından devamlı olarak inhibisyon altındadır. PTCH1 geni, kromozom 9q22-q31'de bulunan bir tümör baskılayıcı genidir. PTCH1, ligandı olan SHH'ye bağlandığında oluşan kompleks SMO'dan ayrılır, böylece gliomla ilişkili onkogen (GLI) proteinleri başta olmak üzere bu sinyal yolağındaki pek çok proteinin aktivasyonu gerçekleşir (Şekil 2). GLI proteinleri, çinko parmak bölgeleri içeren transkripsiyon faktörleridir; büyüme ve proliferasyonda görevli pek çok genin transkripsiyonunda görev yaparlar (38).



Şekil 2. Normal SHH sinyal yolağı. PTCH1, SMO'yu inhibe eden bir transmembran reseptördür. Ligandı olan SHH ile bağlandığında, PTCH1 SMO'dan ayrılır. SMO sayesinde, GLI proteinleri SUFU'nun inhibisyonundan kurtularak aktive olurlar. GLI proteinleri hücre çekirdeğine giderek büyüme ve proliferasyondan sorumlu genlerin transkripsiyonunda rol alırlar. SUFU: *Suppressor of fused homolog*. Correia de Sa ve diğ.(1) 'den uyarlanmıştır.

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (Gorlin sendromu), *PTCH1*, *PTCH2* ya da *SUFU* genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan, nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Yüksek penetrans ve değişken ifadelenme gösterir. Erken yaşta yüz, gövde ve saçlı deride çok sayıda BHK oluşumu, palmar çukurlar, çene kistleri, falks serebride ektopik kalsifikasyonlar, iskelet anomalileri, karakteristik yüz görünümü, over fibromları, medulloblastom ve meninjiyomlar klinik özellikleri arasında sayılabilir (41, 42). Bu sendromda, mutasyonlar sonucunda *PTCH1* proteini *SMO*'yu baskılama işlevini yerine getiremez ve *GLI* proteinleri *SHH*'den bağımsız şekilde aktive olur (43).

Sporadik BHK gelişiminde de *SHH* yolağının aktivasyonu söz konusudur. Bu yolaktaki somatik mutasyonlar en sık *PTCH1* genini hedefler; ancak *TP53*, *SMO* ve *SUFU* mutasyonları da görülebilmektedir (44). BHK'ların %40'ında *TP53* mutasyonu bildirilmiştir. Bu mutasyonların üçte ikisi ultraviyole nedeniyle ortaya çıkar (44). *p53* yolağındaki bozukluklar, hücre çoğalmasını tetikler, bu da genetik instabilitenin ve malign potansiyelin artmasına yol açar (45).

Ultraviyole ışınları, BHK karsinogenezinde çok önemli bir role sahiptir. Ultraviyole B'nin yol açtığı DNA hasarı, ultraviyole parmak izi olarak bilinir (38). *TP53* mutasyonlarının çoğu ve daha nadir olarak *PTCH1* ve *SMO* mutasyonları, ultraviyole parmak izleridir (44). Ultraviyole ışınları, yol açtığı DNA hasarının yanı sıra oluşturduğu inflamasyon ile de BHK patogenezinde rol oynar. Siklooksijenazlar (*COX-1* ve *COX-2*), ultraviyole ile indüklenen karsinogenezde görev alır. Ultraviyole ışınmaya maruz kalmak; reaktif oksijen türlerinin fazla üretimi sonucu Langerhans hücre sayısında azalma ve prostaglandin E2 (*PGE2*)

üretiminin artmasına, böylece çeşitli sitokinlerin, onkogenlerin ve büyüme faktörlerinin ifadenmesi yoluyla inflamasyon, anjiyogenez, vazodilatasyon, hücre proliferasyonu, apoptozda azalma, vasküler permeabilitede artışa yol açar (46, 47).

İyonize edici radyasyon, özellikle ultraviyoleye maruz kalmayan vücut bölgelerinde BHK riskini artırır. Epidermiste DNA hasar yanıtı ile ortaya çıkan bazal tabakada genomik instabilite, epidermiste mutasyonların birikerek BHK başlangıç ve progresyonuna neden olur (48).

Genom ilişkilendirme çalışmaları, BHK için *ASIP*, *TYR*, *OCA2*, *MC1R*, *SLC45A2* genleri ve 6p25 ile 13q32 lokuslarında düşük penetranslı yatkınlık allelleri tanımlanmasını sağlamıştır (49-51).

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (Gorlin sendromu) dışında, çoklu herediter infundibulokistik BHK, Rombo sendromu, Bazex-Dupré-Christol sendromu, Dowling-Meara sendromu ve albinizm gibi BHK'ya yatkınlığın görüldüğü sendromlar tanımlanmıştır (1).

2.3. Tanı ve Klinik Özellikler

BHK tanısı klinik şüphe ve histopatolojik incelemeyle konur. Lezyon yeri, büyüklüğü, histopatolojik özellikleri ve rekürrens durumuna göre, lezyonlar düşük, orta ya da yüksek riskli BHK olarak sınıflandırılır (7, 52). Risk sınıflandırması, tümörün rekürrens ve metastaz olasılığı hakkında bilgi verir:

- *Yüksek riskli BHK:* Bir ya da daha fazla agresif histopatolojik özellikler, rekürren BHK (yüzeyel BHK dışında), yüksek riskli bölgede 10 mm üzerinde nodüler BHK.
- *Orta riskli BHK:* Rekürren yüzeyel BHK, yüksek riskli bölgede 10 mm altında, orta riskli bölgede 10 mm üzerinde ya da düşük riskli bölgede 20 mm üzerinde nodüler BHK.
- *Düşük riskli BHK:* Primer yüzeyel BHK, Pinkus tümörü, orta riskli bölgede 10 mm altında ya da düşük riskli bölgede 20 mm altında BHK.

BHK rekürrens riskinin belirlenmesinde kullanılan kriterler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. BHK rekürrens riskinin belirlenmesinde kullanılan majör kriterler (7, 52).

<i>Tümör ve Hasta Özellikleri</i>	<i>Açıklama</i>
<i>Boyut ve yer</i>	• Yüksek riskli bölgede (orta yüz, burun, dudaklar, göz kapakları, periorbital bölge, çene, mandibula, kulaklar, preauriküler ve postauriküler bölge, şakaklar, eller ve ayaklar) herhangi boyuttaki tümörler • Baş ve boyundaki diğer bölgelerde >10 mm • Belirtilenler dışındaki bölgelerde >20 mm
<i>Agresif histopatolojik özellikler</i>	• Morfeiform, sklerozan ya da karışık infiltratif histoloji • Mikronodüler histoloji • Bazoskuamöz alt tip • Perinöral invazyon
<i>Önceki tedavilerin başarısız olması</i>	
<i>Daha önceden radyoterapi uygulanmış bölge</i>	
<i>İmmün baskılanmış hastalar</i>	

BHK alt tipinin belirlenmesi ve tedavi sonrası rekürrens riskinin belirlenebilmesi için biyopsi yapılarak lezyonun tamamının incelenmesi önerilmektedir. Biyopsi almadan BHK tanısının konulması, agresif alt tiplerin tanımlanmasına ve uygun şekilde tedavi edilmesine engel olur (7). Küçük BHK'larda eksizyonel biyopsi yapılabilir. Lezyonun tamamını temsil eden örnekleme, tercih edilen yöntem olmakla birlikte, gerçek hayatta uygulanması her zaman mümkün olmayabilir. *Shave* ve *punch* biyopsi, tanı koyulması için genellikle yeterli olmakla birlikte tümörün yalnızca bir kısmını temsil ettiklerinden tiplendirmenin hatalı olmasına yol açabilir (53).

BHK ayırıcı tanısında ter bezlerine ait (ekrin şeffaf hücre neoplazileri, ter bezi karsinomları, adenoid kistik karsinom), foliküler (trikoblastom, desmoplastik trikoblastom, bazaloid foliküler hamartom) ve sebace bezlere ait (bazaloid sebace karsinom) adneksiyal tümörler bulunur (18).

Genellikle tek lezyon olarak ortaya çıkan BHK, çoklu lezyonlar hâlinde de görülebilir. Yavaş büyüyen bir tümör olan BHK'nın, doktora başvurmaya yol açan ilk belirtisi minimal travma ile kanama ve erozyon olabilir (18). Lezyonların %90'ından fazlası yüz yerleşimlidir. Daha az olarak gövdede; nadiren de penis, vulva ve perianal bölgede görülebilir. BHK'nın klinik alt tipleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: BHK'nın klinik alt tipleri. Correia de Sa ve diğ. (18)'den uyarlanmıştır.

Alt Tip	Klinik Özellikler	Notlar
<i>Nodüler</i>	• İncimsi kenarlı, kenarlara doğru genişleyen kubbe şekilli papül • Multilobüler yüzey ve telenjektatik damarlar, düzensiz büyüme • Küretaj ve biyopsi sırasında parçalanarak, yumuşak kıvamlı lezyonlar • Merkezde sık ülserasyon ve kanama • Kistik alt tip: Benzer klinik davranış gösteren düzgün, yuvarlak kistik lezyon	• En sık klinik görünüm • Ayırıcı tanı: • Molluskum contagiosum • Dermal nevüs • Bacak ülserleri (ülser varsa) • Keratoakantom • İrrite seboreik keratoz • Sebace hiperplazi
<i>Yüzeyel</i>	• Tek ya da çok sayıda lezyon, gövde ve ekstremitelerde daha sık; ancak yüzde de bulunabilir • İyi sınırlı, yuvarlak, kırmızı plak, ince incimsi beyaz eleve kenarlar • Büyük lezyonlarda krut ve skuam • Belirgin telenjektaziler • Sessiz, sinsiz, periferik olarak genişleyen büyüme şekli	• En az agresif BHK alt tiplerinden biri • Daha çok kapalı deri bölgelerinde • Ayırıcı tanı: • Ekzema • Psoriasis • Ekstramammarian Paget hastalığı • Bowen hastalığı
<i>Morfeiform</i>	• Sert, sınırları belirgin olmayan, hafif deprese plak • Derin yayılım gösterebilen sinsiz, sentrifugal büyüme gösteren neoplazi	• Ülsere değilse fizik muayenede saptamak güç • Tanı alındığında yayılmış olabilir • Ayırıcı tanı: • Lokalize skleroderma • Soluk beyaz skar • Desmoplastik trikoblastom
<i>Pigmente</i>	Kahverengi, siyah ya da mavi renkli, eleve, saydam, incimsi beyaz kenarlı	• Genellikle nodüler tipten ilişkilidir, yüzeyel ve morfeiform tipte de görülebilir • Koyu tenli hastalarda daha sık • Ayırıcı tanı: • Melanositik nevüs • Melanom • Pigmente seboreik keratoz
<i>Ülsere</i>	Telenjektaziler, şeffaf, incimsi, sert ve düzgün sınırlar Genellikle krutla kaplı	• Rodent ülseri olarak tanımlanır • Tüm BHK alt tipleri ülsere olabilir • Ayırıcı tanı: • Ağrısız ülserler • Primer ekstrapenital sifiliz şankrı

Rekürren BHK'nın klinik görünümü, primer tümörden farklıdır. Skar dokusunun kenarlarında spontan erozyonlar, nüks olasılığını akla getirmelidir. Rekürren BHK ayrıca, skar dokusunu derin şekilde infiltre edebilir. Bu durumda çok hafif renk ve kıvam değişikliği olur ve bu nedenle klinik tanı gecikebilir. İncimsi beyaz kenarlar, nüks tümörlerde genellikle görülmez (18).

2.4. Histopatolojik Özellikler

BHK, dar sitoplazmalı bazaloid hücrelerden oluşur. Neoplastik hücreler pek çok açıdan foliküler matriks hücrelerine benzerlik gösterir (54). Bu hücreler, epidermin bazal tabakasına benzeyen ve periferinde palizatlanmış bir yapıya sahip lobüller, kolonlar ve bantlar oluştururlar. (18). Epidermi dermise bağlayan hemidesmozomların yokluğu, apoptotik hücreler ve fibromüsinöz stroma, BHK'nın diğer histolojik özellikleridir (55). BHK'nın histolojik alt tipleri nodüler, mikronodüler, yüzeysel, infiltratif ve morfeiform olmakla birlikte, karışık histoloji de oldukça sık görülür (Tablo 3). Bunlar dışında bazoskuamöz, fibroepitelyal (Pinkus tümörü ya da Pinkus'un fibroepitelyoması), adneksiyal farklılaşma gösteren ve keratotik BHK alt tipleri de bulunmaktadır (55).

Tablo 3. BHK'nın histolojik alt tipleri (52, 55, 56).

Alt Tip	Histolojik Özellikler
<i>Nodüler</i>	Büyük ve iyi sınırlı, periferik palizatlanma ve retraksiyon gösteren tek ya da çok sayıda bazaloid hücre kümeleri.
<i>Mikronodüler</i>	Küçük, kıl folikülü boyutunda, yuvarlak ve iyi sınırlı, periferik palizatlanma gösteren bazaloid hücre nodülleri.
<i>Yüzeyel</i>	Epidermisin bazal tabakasından uzanan, nükleer palizatlanma gösteren atipik bazaloid hücre tomurcukları. Aralarda normal deri alanları görünür. Retraksiyon özellikleri, neoplastik hücreleri stromadan ayırır.
<i>İnfiltratif</i>	Trabeküler görünüm: Düzensiz intradermal ya da dermal/hipodermal neoplastik hücre adaları ve ağları. Nükleer palizatlanma görülmez.
<i>Morfeiform</i>	Tipik neoplastik sklerotik stroma ve ince, tek katlı hücre dizileri. Periferik palizatlanma görülmez. Dermisten hipodermise doğru uzanır.
<i>Bazoskuamöz Karsinom</i>	Metatipik karsinom olarak da adlandırılır. Özgül klinik özelliği bulunmamaktadır. Neoplastik hücreler geniş sitoplazmaya ve pleomorfik nükleusa sahiptir; belirgin keratinizasyon ve infiltratif büyüme şekli gösterirler. BHK'nın bu alt tipinde agresif klinik davranış, rekürrens ve metastaz riskinde artış görülür.
<i>Fibroepitelyal BHK</i>	Pinkus tümörü olarak da adlandırılan bu antite, nadir görülen bir BHK alt tipidir. En sık klinik görünümü gövde ve ekstremitelerde tek bir eritemli nodüldür. Histopatolojik olarak epidermisten aşağı doğru uzanan, fibrovasküler stromayla çevrili dallanan bazaloid hücre kordonları, komşu konnektif dokuya uzanan folikül benzeri bulbuslar ve kanalcıklar görülür. Yavaş seyirlidir.
<i>Adneksiyal farklılaşma gösteren BHK</i>	Histopatolojik olarak değişken adneksiyal farklılaşma gösteren bu BHK alt tipinin belirgin bir klinik görünümü yoktur. Histopatolojik olarak bazaloid kanallar, duktal, sebace, trikilemmal, ekrin ve apokrin bileşenler görülür. Ayırıcı tanısında ter bezi karsinomları bulunur.
<i>Keratotik BHK</i>	Klinik olarak yüzeyinde çok sayıda küçük keratin kistleri, histopatolojik olarak nodüler BHK'ya benzer morfoloji ve tümör adaları içinde belirgin keratin oluşumları (boynuz kistleri) ile karakterizedir. Ayırıcı tanısında bazoskuamöz karsinom vardır
<i>Karışık histoloji</i>	Aynı BHK'da iki ya da daha fazla histolojik alt tip.

BHK'ların androjen reseptörü (AR) (+), sitokeratin 20 (CK20) (-), *Pleckstrin homology like domain family A member 1* (PHLDA1) (-) immünofenotipi, trikoblastomdan ayırmada önemli bir özelliktir. Epitelyal membran antijeni eksprese etmezler; epitelyal hücre adezyon molekülü (EpCAM) ve CD10 pozitifliği yassı hücreli karsinomdan ayırmak için kullanılabilir (57).

2.5. Dermatoskopik Özellikler

Dermatoskopi, BHK tanısında şüpheli lezyonlarda klinik tanıyı kolaylaştırmak ve mevcut lezyonun tedavisiyle ilgili ek bilgi edinmek amacıyla kullanılabilir (58). BHK tanısında dermatoskopi oldukça sensitif ve güvenilir bir yöntemdir (59). Bazı olgularda, klinik ve dermatoskopik görünüm tanı konularak cerrahi dışı bir tedavinin başlanmasına olanak tanıyabilir (7).

Menzies ve diğ. tarafından bildirilen yöntemde, BHK tanısı için lezyonun pigment ağı olmaması ve aşağıdaki altı özellikten en az bir tanesini taşıması gerekmektedir (60):

- Büyük mavi-gri ovoid yuvalar
- Çok sayıda mavi-gri nodüller
- Akçaağaç yaprağına benzer alanlar
- Tekerlek benzeri yapılar
- Ülserasyon
- Dallanan ağaç benzeri telenjektaziler

Dermatoskopinin yanında, BHK tanısında reflektans konfokal mikroskopi de yardımcıdır (61).

2.6. Prognoz

Prognoz, rekürrens riskine bağlıdır. Rekürrens riskinin değerlendirilmesi, uygun tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır. Rekürrens açısından risk faktörleri (62):

- Gövde ve ekstremitelerde tümör çapının 20 mm üzerinde olması
- Saçlı deri, alın, yanaklar ve boyunda tümör çapının 10 mm üzerinde olması
- Genital bölge, eller, ayaklar ve yukarıda belirtilen lokalizasyonlar dışında yüzde yer alan tümörler
- İyi belirlenmemiş sınırlar
- Rekürren tümör
- Hastada immün baskılanma
- Tümör bölgesine daha önce radyoterapi uygulanmış olması
- Agresif histolojik alt tipler: morfeiform, infiltratif, mikronodüler
- Perinöral tutulum olarak sıralanabilir.

BHK, genellikle yavaş seyirli bir malignitedir ve nadiren metastaz yapar. Metastaz oranı %0,0028 ile %0,55 arasında değişir. Metastazlar lenfatik ve hematojen yayılım yoluyla olur. Primer BHK'dan metastaza kadar geçen ortalama süre dokuz yıldır. Yüksek riskli bölgelerde yerleşmiş primer BHK'ların, büyük, lokal invazyon gösteren ya da rekürren BHK'ların, immün baskılanmış ve erkek hastaların metastaz riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63, 64). Metastatik BHK kötü prognozludur, bölgesel lenf nodu, akciğer ve karaciğer tutulumu

görülebılır (63). Ortanca sağkalım, uzak metastazda 24 ay, bölgesel metastazda 87 ay olarak bildirilmiştir (64).

2.7. Tedavi

Tedavi hedefi, mümkün olan en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçla tümörün tamamının ortadan kaldırılmasıdır. Düşük riskli BHK'nın agresif şekilde tedavi edilmesi gereksiz morbiditeye, agresif BHK alt tiplerinin yetersiz tedavi edilmesi ise tümör rekürrensine yol açabileceğinden, risk faktörleri değerlendirilerek hastaya en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir (65).

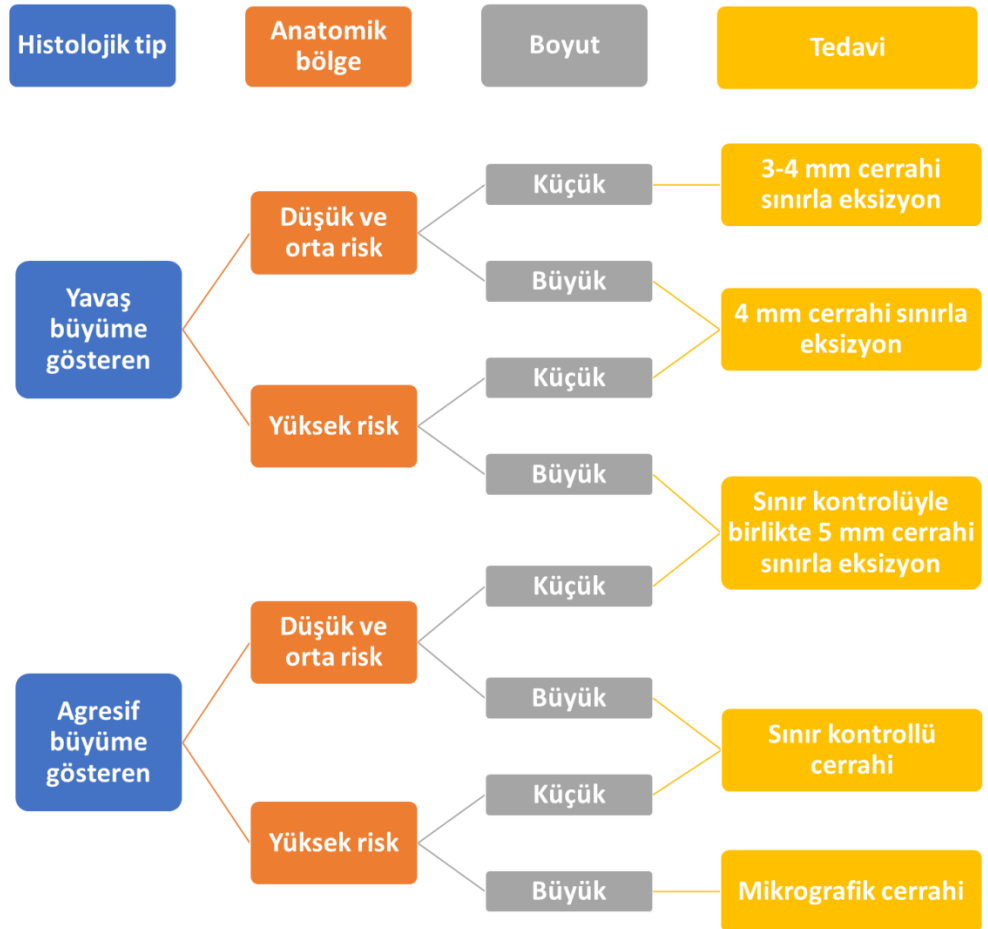
2.7.1. Cerrahi Tedavi

Tümörün tamamının cerrahi olarak çıkarılması, hem düşük hem de yüksek riskli BHK'da standart tedavi yöntemidir, ve genel olarak en iyi sonuçlar cerrahi tedaviyle elde edilmektedir (66, 67).

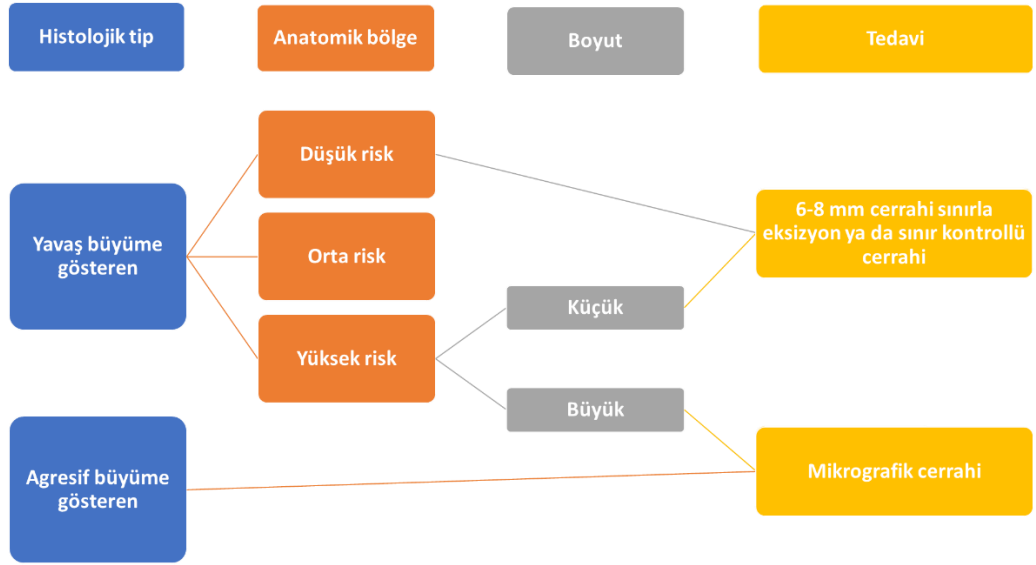
Cerrahi sınır genişliği, tümörün primer ya da rekürren olması, BHK alt tipi, tümörün bulunduğu yerin anatomisi ve subklinik yayılım göz önünde bulundurularak belirlenir (7, 68). Luz ve diğ. tarafından, primer ve rekürren BHK'ların klinik özelliklerine bağlı olarak oluşturulan algoritmalar, şekil 3 ve 4'te verilmiştir. Algoritmalarda risk ve cerrahi tedavi şeklini belirleyen faktörler aşağıdaki gibidir:

- Histolojik tip:
 - Yavaş büyüme gösteren: Nodüler ve yüzeyel alt tipler.
 - Karışık tip her zaman agresif büyüme gösteren alt tipler gibi tedavi edilir

- Anatomik bölge:
 - Düşük risk: Gövde ve ekstremiteler
 - Orta risk: Saçlı deri, boyun, alın ve yanaklar
 - Yüksek risk: Orta yüz, burun, şakaklar, perioküler bölge, perioral bölge, kulaklar
- Boyut (büyük):
 - Yüksek riskli alanlarda >1 cm
 - Orta riskli alanlarda >2 cm
 - Düşük riskli alanlarda >4 cm



Şekil 3. Primer BHK için cerrahi tedavi algoritması. Luz ve diğ. (69)’ten uyarlanmıştır.



Şekil 4. Rekürren BHK için cerrahi tedavi algoritması. Luz ve diğ. (69).’ten uyarlanmıştır.

Sınır kontrollü cerrahi, mikrografik yöntemler uygulanarak ya da ameliyat sırasında frozen inceleme yapılarak gerçekleştirilebilmektedir. Mikrografik cerrahi; Mohs, Münih ve Tübingen tekniklerinden herhangi biri kullanılarak yapılabilmektedir (69, 70). BHK büyüklüğü, rekürrens riskiyle ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte, büyük boyutlu lezyonlarda yetersiz eksizyon olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (71).

BHK’nın cerrahi tedavisi için, cerrahi eksizyon ve Mohs mikrografik cerrahisi dışında, küretaj ve elektrokoterizasyon, kriyocerrahi ve karbondiyoksit lazerle ablasyon gibi yöntemler kullanılabilmektedir (18). Tüm bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: BHK’da cerrahi tedavi seçenekleri (7, 18).

Cerrahi Yöntem	Avantajlar/Endikasyonlar	Dezavantajlar/Kontrendikasyonlar
Cerrahi eksizyon	Hızlı, ucuz, lokal anesteziyle ayakta gerçekleştirilebilen, iyi tolere edilen bir yöntemdir. Cerrahi sınırla ilgili bilgi verir. Uzun dönem kozmetik ve fonksiyonel sonuçları iyidir.	İnvaziv bir yöntemdir, normal dokunun bir kısmı çıkarılır. Rekonstrüksiyon gerektiğinde zaman alır Kriyocerrahi ve küretaj yöntemlerine göre daha pahalıdır. Cerrahi sınırların kısmi değerlendirmesine izin verir. Kozmetik ve fonksiyonel defekt bırakır. Yüksek riskli BHK’da Mohs cerrahisine göre kür oranı düşüktür.
Mohs mikrografik cerrahisi	Özellikle yüksek riskli BHK’da yüksek kür oranı ve düşük nüks oranı sağlar. Tüm cerrahi sınırların histolojik incelemesine izin verir. Uzun dönem kozmetik ve fonksiyonel sonuçları iyidir.	İnvaziv ve zaman alan bir yöntemdir. Özel laboratuvar hazırlık, mikroskopik inceleme ve eğitim gerektirir. Cerrahi eksizyondan daha pahalıdır.
Küretaj ve koterizasyon	Özellikle düşük riskli BHK tedavisinde kolay, hızlı ve iyi tolere edilen bir yöntemdir. Düşük riskli BHK’da tercih edilir. Gövde ve ekstremitelerde düşük rekürrens oranı sağlar.	Yüksek riskli BHK ve orta yüz BHK’larında uygun değildir. Yüksek riskli yerleşim ve rekürren BHK’da yüksek nüks riski bulunur. Histolojik değerlendirme daha zordur. Hipopigmente skar gibi kozmetik bozukluklara yol açabilir.
Kriyocerrahi	Büyük yüzeyel ve çoklu BHK tedavisinde kullanılabilir. Kıkırdağa fiks ve psoriasis plağı ya da yanık skarı gibi alanlardaki lezyonlarda uygundur. İleri yaştaki, cerrahi açıdan riskli, kalp pili bulunan ve koagülopatisi olan hastalarda tercih edilebilir. Cerrahiden korkan, diğer yöntemlerin uygun olmadığı hastalarda uygulanabilir. Seçili olgularda kür oranı yüksektir. Hızlı, güvenli, ucuz, poliklinikte uygulanabilen, iyi kozmetik sonuçlar yaratan bir yöntemdir.	Yüksek riskli, sinir traseleri üzerinde, dudak köşelerinde, vermilyon sınırında, iç kantuslarda, palpebra kenarında, burun kanatlarının serbest kenarları ve eksternal akustik kanaldaki BHK’larda uygulanmamalıdır. Soğuğa hassasiyet, kriyoglobulinemi ve kriyofibrinojenemi durumlarında kontrendikedir. Koyu tenli hastalarda tercih edilmez. Histolojik değerlendirme olanağı yoktur.
Karbondioksit lazerle ablasyon	Düşük riskli, çoklu BHK olgularının tedavisinde hızlı ve iyi tolere edilen bir yöntemdir. Çevre dokuların korunmasını sağlar. İyileşme süresi kısadır ve kozmetik sonuçları iyidir. Nüks riski düşüktür.	Geçici eritem, pigmentasyon değişiklikleri, kanama, enfeksiyon ve skar gibi sorunlara yol açabilir.

2.7.2. Medikal Tedavi

Topikal tedaviler yalnızca cerrahi eksizyon için uygun olmayan hastalarda, düşük riskli bölgelerde yerleşmiş küçük BHK'larda düşünülebilir. Topikal tedavilerin; iyi kozmetik sonuç, çevre dokunun korunması, evde tedavi şansı, çoklu BHK'ların ve subklinik lezyonların tedavi edilmesi gibi avantajları bulunmakla birlikte; advers etkiler nedeniyle bu tedavi yöntemleri tüm hastalar tarafından tolere edilemeyebilirler (18).

Topikal 5-fluorourasil (5-FU), timidilat sentaz inhibisyonu yaparak DNA replikasyonunu ve onarımını engelleyerek sitotoksositeye yol açar. Cerrahi tedavinin tercih edilemediği hastalarda, özellikle yüzeysel BHK'da yüksek kür oranı sağlayan ve iyi tolere edilebilen ucuz bir tedavi yöntemidir. 12 haftaya kadar günde iki kez uygulandığında %90 histolojik kür oranı bildirilmiştir (72). Sikatriks oluşumu, eritem, erozyon ve ağrı gibi advers etkileri bulunmaktadır (7).

Bir diğer topikal tedavi yöntemi olan imikimod, toll-benzer reseptör 7 ve 8 agonistidir. Hücreler immün yanıtı ve B-hücre fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca adenosin reseptör sinyal yolağını inhibe eder. Tümör baskılayıcı ve proapoptotik fonksiyonları bulunmaktadır (73). Primer küçük yüzeysel BHK'da %81'e varan yüksek kür oranları sağlar. Haftada en az beş kez 6-12 hafta süreyle uygulanır. Nodüler BHK ve agresif BHK alt tiplerinde etkinliği daha düşüktür. Eritem, ödem, akıntı, kaşıntı, hipopigmentasyon, deskuamasyon, erozyon, yanma ve ağrı gibi yan etkileri vardır. Tedavinin uygulama yoğunluğunun artmasıyla yan etkilerin şiddeti artar. Bazı hastalarda bu yan etkiler tedavinin bırakılmasına yol

açabilmektedir. İmikimod kremin pahalı bir tedavi alternatifi olması, kullanımını kısıtlayan bir diğer etkindir (7, 18).

2.7.3. Fotodinamik Tedavi

Yüzeyel ve nodüler BHK için etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle nodüler BHK’da ilk basamak tedavi seçeneği değildir. Porfiri öyküsü, sistemik lupus eritematozus, ışığa duyarlı dermatozlar ve foto-duyarlandırıcı maddeye alerji durumunda kontrendikedir. Tedavi sırasında ağrı, eritem, ödem, kaşıntı, epitelyal eksfoliasyon, püstül oluşumu ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi advers etkileri bulunmaktadır (7).

2.7.4. Hedeflenmiş Tedaviler

Etkisini, SMO reseptörü üzerinden *Hedgehog* yolağını inhibe ederek gösteren küçük moleküllerdir. Cerrahi tedavi için uygun olmayan, büyük boyutlu, rekürren, önemli anatomik yapılar üzerinde yerleşen ya da deri altındaki kas, kıkırdak, kemik ve lenf nodlarına yayılım gösteren lokal ileri evre BHK ve nadiren görülen metastatik BHK olgularının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir (74). Bu moleküllerden vismodegib ve sonidegib, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır. Vismodegib için yanıt oranları, lokal ileri evre BHK’da %46, metastatik BHK’da %31 olarak bildirilmiştir. En sık yan etkileri kas spazmları, alopesi, tat alma duyusunda bozulma, kilo kaybı ve astenidir (75).

2.8. Önleme

Ultraviyole ışıma, BHK için en önemli risk faktörlerinden biri olduğundan, güneşe maruz kalmaktan kaçınma, BHK'dan korunmada büyük önem taşımaktadır. Özellikle açık tenli kişilerde saat 10:00-16:00 arasındaki öğle güneşinden kaçınma, güneş yanıklarını önleme, koruyucu kıyafet kullanımı önerilir. Güneşlenme ve solaryum kullanımından uzak durulmalıdır (18). BHK'nın önlenmesinde güneş koruyucu kullanımının yeriyle ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır; ancak özellikle organ transplantasyonu yapılmış kişilerde melanom ve diğer deri kanserlerinden korunmak amacıyla güneş koruyucu kullanımı önerilmektedir (76).

BHK'dan sistemik korunma için beta karoten, izotretinoin ve selenyum gibi ajanlar önerilmiş, ancak yapılan klinik çalışmalarda bu ajanların BHK riskini azaltmada etkin olmadığı gösterilmiştir (77-79). Bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olan selekoksib ve ornitin dekarboksilaz inhibitörü olan alfa-difluorometilornitinin sistemik kullanımının BHK'dan korunma sağlayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (80, 81).

2.9. Tümör İmmünolojisi Kavramı ve Tümör Mikroçevresi

İmmün sistemin kansere karşı korunma sağlayabileceği ilk kez 1909'da Paul Ehrlich tarafından öne sürülmüştür (9). Daha sonra singenik farelerin ikinci tümör transplantasyonunda tümör dokusunu reddettiği saptanmış, bu durum immün sistemin tümöre özgül antijenleri tanıyabildiğini ve tümöre karşı bir immün yanıt oluşturabildiğini göstermiştir (82). Daha sonra ise Schreiber ve

arkadaşları tarafından immün sistemin sürekli olarak tümörleri değiştirebildiği bildirilmiş ve “kanserin immün şekillendirmesi” kavramı ortaya atılmıştır (83). Buna göre immün sistem; tümörü tamamen yok edebilir, yok edemediği tümör hücreleriyle etkileşimde bulunarak her iki hücre popülasyonunda değişikliklerin gözlemlendiği denge fazında tutabilir ya da tümör hücreleri daha az immünojenik hale gelip immün gözetimden kaçarak büyümeye devam edebilir. İmmünsüprese bireylerde deri kanserleri de dâhil olmak üzere pek çok tümörün görülme olasılığının artması, immün sistemin kanserli hücrelerin kontrol altına alınması konusundaki rolünü göstermektedir (9).

Tümör hücreleri, bulundukları ortamda stromal hücreler, hücre dışı matriks elemanları ve immün sistem hücreleriyle etkileşim halindedirler. Fibroblastlar, nöroendokrin hücreler, adipositler, immün hücreler, kan damarları ve lenfatikler ile hücre dışı matriksten oluşan ve tümör hücrelerini içinde barındıran ortama tümör mikroçevresi adı verilir (84). Tümör mikroçevresi, tümörün başlangıcı, ilerlemesi ve metastazında önemli rol oynar (85). Sağlıklı bir mikroçevre, tümöre karşı koruyucu etki yaparken, normal dengesini kaybeden bir mikroçevre tümörün büyümesini ve yayılmasını destekleyebilir (84).

İmmün sistem, tümör mikroçevresinin önemli bileşenlerinden biridir; doğal ve edinilmiş immün sistem olarak ikiye ayrılır. Adaptif immün hücreler T ve B lenfositler; doğal immün hücreler ise antijen sunucu hücreler (ASH) (dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri), doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, granülositler ve mast hücreleridir. T-hücreler, CD4+ yardımcı T-hücreler (Th) ve CD8+ sitotoksik T-hücreler olarak ikiye ayrılır. Th1 tipi yardımcı

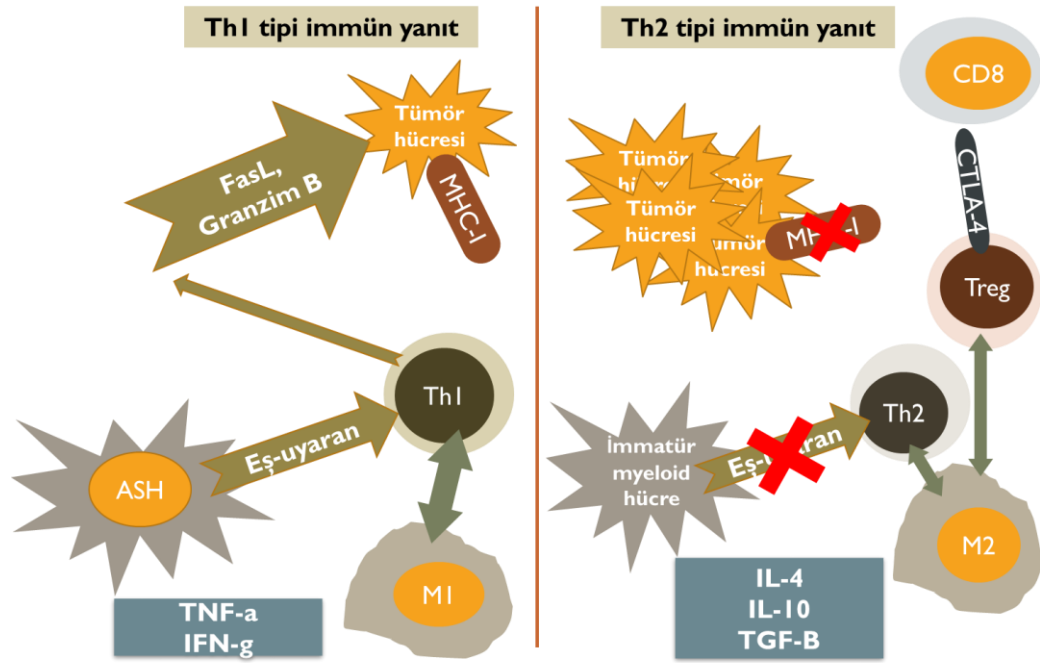
T-hücreler, etkin anti-tümör immün yanıtta görevli iken, Th2 tipi yardımcı T-hücreler ise tümör büyümesini kolaylaştırıcı etki gösterir. B hücreler, olgunlaşma durumlarında göre CD19, CD20, immünglobulin (Ig) M ve IgD ifadenmesi gösterirler. Dendritik hücreler, antijen sunumu yaptıkları T-hücreleri uyarak efektör T-hücelere dönüşmelerini sağlayan eş-uyaran molekülleri hücre yüzeylerinde bulundurur; interlekin (IL)-12, IL-23, IL-1 gibi sitokinler salgılayarak yardımcı T-hücelerden interferon-gama (IFN- γ) salınımını sağlarlar (84). Langerhans hücreleri, deride bulunan ve CD1a ifadenmesi gösteren antijen sunucu hücrelerdir (86). Tümör mikroçevresinde ayrıca diğr immün sistem hücrelerinin işlevlerini baskılayan immün hücreler de bulunmaktadır. Regülatuar T-hücreler (Treg), CD25 ve FOXP3 ifadenmesi gösteren ana immün baskılayıcı hücrelerdir. Bunun yanında myeloid kökenli baskılayıcı hücreler (immatür myeloid) ve CD163+ M2 makrofajlar da tümör mikroçevresinde bulunan ve anti-tümör immün yanıtı baskılayan hücrelerdir (84). Tümör mikroçevresinde uzun süre boyunca bulunan “yorulmuş” CD8+ T-hüceler de, eş-baskılayıcı moleküller olan *programmed death-1* (PD-1) ve sitotoksik T-lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) üzerinden anti-tümör immün yanıtın baskılanmasında rol oynayabilirler (87).

Th1 tipi immün yanıt oluşabilmesi için gerekli en önemli sitokinler IFN- γ ve IL-12’dir. Bu sitokinler naif yardımcı T-hücelerin Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar. Antijen sunucu (dendritik) hücreler, uygun eş-uyaranların varlığında naif yardımcı T-hücelere antijen sunduğunda, bu lenfositler aktive olarak hücrel immüniteyi yöneten sitokinler olan IL-2, IFN- γ ve lenfotoksin- α salgırlar (88). IFN- γ , makrofaj ve doğal öldürücü hücre aktivasyonunu ve

antijene özgül CD8+ sitotoksik T-hücre çoğalmasını sağlar. Aktive olmuş CD8+ sitotoksik T-hücreler, majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf-1 üzerinden hedef hücreleri tanır, perforin, Fas ligandı (Fas-L) ve granzim B gibi mediatörler sayesinde hedef hücre apoptozunu tetikler (89). Th1 tipi immün yanıtta anahtar görev yapan bir başka hücre tipi, M1 makrofajlardır. Th1 sitokinleri (IFN- γ , TNF- α) sayesinde klasik yoldan aktive olan bu makrofajlar, yüksek miktarda IL-12 ve düşük miktarda IL-10 salgılar ve yüzeylerinde bol miktarda MHC sınıf II molekülleri bulundurlar. Salgıladıkları sitokinler ve kemoatraktanlar sayesinde ortama sitotoksik T-hücreleri ve Th1 hücreleri çekerler, böylece etkin bir anti-tümör immün yanıt oluşması mümkün olur (90) (Şekil 5).

Th2 tipi yardımcı T-hücrelerin farklılaşmasından sorumlu en önemli sitokin, IL-4'tür. Th2 tipi hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 salgırlar. Ayrıca bu hücreler, yüzeylerinde bulunan CD40 sayesinde B lenfositler üzerindeki CD40 ile etkileşime geçerek antikor yapan plazma hücrelerinin oluşumunu sağlar. IL-4, M2 tipindeki makrofajların oluşmasını destekler. Alternatif yoldan aktive olmuş bu makrofajlar anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. IL-10 salgılayarak CD8+ sitotoksik T-hücre çoğalmasını ve aktivasyonunu baskırlar (90). İmmünsüpresif özellikteki tümör mikroçevresinde bulunan myeloid kökenli baskılayıcı hücreler, antijen sunumunu eş-uyaran moleküllerin yokluğunda gerçekleştirerek T-hücre yanıtını baskılayan immatür myeloid hücrelerdir (91). Treg hücreler ise, salgıladıkları IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), diğer hücrelerde apoptozu tetikleyebilme özellikleri ve yüzeylerinde bulundurdıkları eş baskılayıcı moleküller (CTLA-4)

sayesinde immün sistemdeki pek çok hücreyi baskılayabilen bir lenfosit grubudur (92). Bu baskılayıcı hücreler, tümör mikroçevresinin tümör büyümesini kolaylaştırıcı, immünsüpresif bir karakter kazanmasına yardımcı olur (91). Ayrıca tümör hücreleri, MHC-I ifadelenenmesindeki azalma sayesinde sitotoksik T-lenfositler tarafından tanınmaz ve böylece immün gözetimden kaçabilirler (84) (Şekil 5).



Şekil 5. Tümör mikroçevresinde Th1 ve Th2 tipi immün yanıtlar. DeNardo ve Coussens (93)'ten uyarlanmıştır.

2.10. İmmün Sistemin BHK ile İlişkisi

Solid organ transplantasyonu yapılan kişilerde, immünsüpresif tedaviye bağlı olarak kanser sıklığı artar. Deri kanserleri transplantasyon sonrasında en sık görülen tümör sınıfıdır ve transplantasyon sonrası kanserlerin %40'ını oluşturur

(94). Bunların ise %90'ı yassı hücreli ve bazal hücreli karsinomdur (10). Bunları Kaposi sarkomu, melanom ve Merkel hücreli karsinom takip eder (95). Deri kanserleri organ transplantasyonu yapılan kişilerde daha agresif seyreder (12). Transplantasyon sonrası hastalarda ve psoriasiste immünsüpresif amaçlı kullanılan siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, Langerhans hücrelerini, dermal dendritik hücreleri, T-hücre sinyal yollarını ve proliferasyonunu inhibe eder ve anti-tümör immün yanıtın baskılanması nedeniyle deri kanseri oluşumuna zemin hazırlarlar. Ayrıca siklosporin direkt olarak tümör gelişimini destekler (96-100). Azatiyopürin ve anti-TNF ajanlar kullanan hastalarda da özellikle yassı hücreli karsinom riskinin arttığı bilinmektedir (9).

Solid tümörlerin yanı sıra hematolojik malignitelerde de immün yanıtta bozukluklar ortaya çıkar. Buna bağlı olarak kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında melanom dışı deri kanseri sıklığı sekiz kat artmıştır (101), ayrıca BHK ve yassı hücreli karsinomda Mohs cerrahisiyle eksizyon sonrası rekürrens riski daha yüksektir (102). Bunun yanında KLL hastalarında melanom dışı deri kanserlerinde tümörü infiltre eden neoplastik B hücreleri anti-tümör T-hücre yanıtını baskılar (103).

Ultraviyole (UV) ışınım, en iyi bilinen deri karsinojenlerinden biridir. UV ışığa kronik maruz kalma aktinik keratoz ve yassı hücreli kansere; aralıklı yüksek dozda maruz kalma ise BHK ve melanoma yol açar (104). UV ışınımın, DNA fotoürünlerine neden olmanın yanı sıra immün sistem üzerinde önemli etkileri vardır. UV'ye maruz kalma, UV ile tetiklenen tümöre özgül baskılayıcı T-hücrelerinin oluşmasını sağlayarak tümör rejeksiyonunu engeller, anti-tümör

immün yanıtı baskılar (105). Ayrıca dendritik hücrelerdeki kostimülatör molekül ifadenmesini azaltarak antijen sunum kapasitelerini bozar. Bu durum T hücre aktivasyonunun yetersiz kalmasına neden olarak anti-tümör immün yanıtın etkin şekilde oluşmasını engeller (106). UV ışık hem sistemik hem de lokal immünsüpresyona neden olarak karsinogeneze yardımcı olur (9).

İmmün sistemin tümör gelişimini engelleyebilmesinin yanında, oluşmuş tümörlerde hastalığın klinik sonucunu etkileyebildiği bilinmektedir (11). Tümör mikroçevresinde hafıza T hücrelerince infiltrasyonun fazla olması, Th1 tipi immün reaksiyonun bulunması kolorektal kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi pek çok tümörde iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (107).

Birçok visseral tümörde olduğu gibi, deri tümörlerinden özellikle melanom ve Merkel hücreli karsinomda da intratümöral immün infiltratın bileşim ve miktarının prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (108-110). Aktinik keratoz gibi kanser öncüsü lezyonların uzun latent döneme sahip olmaları ve spontan gerileme gösterebilmeleri nedeniyle kanserin immün şekillendirilmesi kavramının deri kanserleri için de geçerli olabileceği düşünülmektedir (9). Bunun yanında, dendritik hücreler üzerindeki toll-benzeri reseptör 7 ve 8'i aktive eden bir molekül olan imikimodun; BHK, Bowen hastalığı, Queyrat eritroplazisi ve lentigo maligna gibi deri tümörlerinin tedavisinde kullanılabilmesi de deri kanserlerinin kontrol altına alınmasında immün sistemin önemini göstermektedir (111). İmikimod dendritik hücrelerden NF- κ B bağımlı olarak interferon- γ proinflamatuvar sitokinlerin ve lenfosit çağrılmasında görevli CXCR3, CXCL10, CXCL11 ve CCL8 gibi kemokinlerin salgılanmasına neden olarak antijen sunucu

hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin aktive olmasını sağlar (112). İmikumod ile tedavi sonrasında tümör çevresindeki T-hücre, B-hücre ve makrofaj sayısında artış saptanmıştır (113) İntralezyonel interferon- α 2b de antitümör immün yanıtı güçlendirerek BHK üzerinde etki eder (114).

Bazal hücreli kanserde immün infiltratın karakterinin, tümör prognozu ve rekürrens olasılığı üzerine etkisi ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve yüzeyel yayılan melanom ile gerçekleştirilen bir çalışmada tümör çevresindeki inflamatuvar infiltratın tümör tipiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük malign potansiyele sahip tümörlerde T hücre sayısı ve tüm immünoglobulin sınıflarını salgılayan plazma hücrelerinin bol olduğu, yüksek malignite gösteren tümörlerde ise T lenfosit sayısında azalma ve tüm immünoglobulin sınıflarını salgılamayan plazma hücrelerinin bulunduğu saptanmıştır (13, 15). 2006 yılında yayınlanmış bir çalışmada BHK'nın rekürrens açısından yüksek riskli histolojik tiplerinden olan mikronodüler tip BHK'da inflamatuvar ve stromal yanıtların kaybolduğu, düşük riskli alt tiplerden yüzeyel BHK'da ise anti-tümör immün yanıtın güçlü olduğunu düşündüren eski regresyon alanları ve yoğun peritümoral lenfositik infiltratlar bulunduğu bildirilmiştir (16). Başka bir çalışmada, BHK'da regülatuar T hücreler ve immatür dendritik hücrelerden zengin, Th2 sitokinlerinin arttığı bir tümör mikroçevresi saptanmıştır (13). Yakın zamanda, regülatuar T hücrelerin BHK ve çevresindeki deride normal deriye kıyasla arttığı ve immünsüpresif bir tümör mikroçevresi oluşturduğu bildirilmiş (14) ancak bu durum tümör prognozuyla ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmaların yanı sıra, yetersiz eksizyon ya

da *punch* biyopsi sonrasında spontan olarak gerileme gösteren BHK olguları (115, 116) ve immünsüpresif tedavi kesildikten sonra mevcut BHK’da spontan gerileme görülen bir renal transplant olgusu bildirilmiş (117); bu durum, anti-tümör immün yanıtın aktive olmasına bağlanmıştır.

Bu çalışmada, primer ve rekürren BHK’larda immün infiltrattaki farklılıklar karşılaştırılarak, anti-tümör immün yanıtın rekürrense etkisi incelenmiştir. Bu amaçla, immünhistokimya yöntemiyle primer ve rekürren BHK’ların tümör mikroçevresinde bulunan yardımcı T-hücreler (CD4), sitotoksik T-hücreler (CD8), Treg’ler (CD25 ve FOXP3), M1 makrofajlar (CD68), M2 makrofajlar (CD163), Langerhans hücreleri (CD1a) semi-kantitatif olarak değerlendirilmiş, anti-tümör immün yanıtın tümör rekürrensi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde daha önce yayınlanmış BHK’da rekürrens ile anti-tümör immün yanıt ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmaması nedeniyle bu çalışma önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. Etik kurul raporu, ek-1’de sunulmuştur.

3.1. Gereçler

Çalışmada kullanılan gereçler tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan gereçler

<i>Ürün</i>	<i>Marka</i>
<i>CONFIRM anti-CD4 (SP35) rabbit monoclonal primary antibody</i>	<i>Ventana Medical Systems, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)</i>
<i>CONFIRM anti-CD8 (SP57) rabbit monoclonal primary antibody</i>	
<i>CONFIRM anti-CD68 (KP-1) mouse primary antibody</i>	
<i>ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit</i>	
<i>Hematoxylin I</i>	
<i>CD25 (4C9) mouse monoclonal antibody</i>	<i>Cell Marque, ABD</i>
<i>CD1a (EP3622) rabbit monoclonal antibody</i>	
<i>CD163 (MRQ-26) mouse monoclonal antibody</i>	
<i>Anti-FOXP3 rabbit monoclonal antibody (SP97)</i>	<i>Abcam, ABD</i>

3.2. Olguların Seçimi

Çalışmaya 2006-2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalları tarafından derinin herhangi bir bölgesinden tümör eksizyonu yapılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılan histopatolojik incelemede BHK tanısı almış toplam 59 olgu dâhil edilmiştir. Olgulara telefonla ulaşılmış, çalışmaya katılma açısından onamları alınmış ve klinik özellikleriyle ilgili (şikayet süresi, rekürrens varlığı ve zamanı) bilgi edinilmiştir.

Kontrol Grubu: Tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde rekürrens göstermemiş 30 olgu, çalışmaya kontrol grubu olarak alınmıştır.

Vaka grubu: Tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde, primer tümörün eksize edildiği anatomik bölgede tümör rekürrensi saptanarak eksizyon yapılmış ve histopatolojik olarak rekürren BHK tanısı doğrulanmış 29 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu olguların hem primer, hem rekürren tümörleri değerlendirmeye alınmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması

Olguların isim, dosya numarası, biyopsi numarası, yaş, cinsiyet, komorbidite, tanı yaşı, tanı yılı, şikayet başlangıç tarihi, primer tümörün eksizyon tarihi, tümör yeri, rekürrens durumu, rekürren tümörün yeri, rekürren tümörün eksizyon tarihi, primer tümör eksizyonundan rekürrense kadar geçen süre, solar elastoz varlığı ve immünohistokimya bulguları, çalışma başlangıcında primer

olgular (kontrol grubu) ve rekürren olgular (vaka grubu) için ayrı ayrı hazırlanan olgu rapor formlarına kaydedilmiştir. Olgu rapor formu örnekleri ek-2’de sunulmuştur.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

BHK tümör mikroçevresinde bulunan immün infiltrat, immünohistokimya yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu amaçla, %10’luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait seçilen parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler, primer olgular için bir lamda iki olgu içerecek şekilde; rekürren olgular için her bir olgunun primer ve rekürren tümöre ait kesitleri aynı lamda olacak şekilde, biyopsi numarası belirtilerek pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. İstenen proteinlerin ifadenmesini belirlemek için otomatik immünohistokimya boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmıştır. Her bir protein ifadenmesi için uygulanan basamaklar aşağıda verilmiştir:

3.4.1. CD4 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için EDTA buffer (pH: 8) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için anti-CD4 (SP35) tavşan monoklonal antikor ile cihazda 24 dakika inkübasyon yapılmıştır.

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.2. CD8 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.

2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.

3. Antijen retrieval için EDTA buffer (pH: 8) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.

4. Primer antikor inkübasyonu için anti-CD8 (SP57) tavşan monoklonal antikor ile cihazda 28 dakika inkübasyon yapılmıştır.

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.3. CD25 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için EDTA buffer (pH: 8) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için CD25 (4C9) fare monoklonal antikor ile cihazda 32 dakika inkübasyon yapılmıştır.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.4. Foxp3 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için citrate buffer (pH: 6) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için anti-FOXP3 tavşan monoklonal antikor (dilüsyon: 1/100) ile cihazda 32 dakika inkübasyon yapılmıştır.

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.5. CD68 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.

2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.

3. Antijen retrieval için proteaz 1 enzimiyle 4 dakika cihazda bekletilmiştir.

4. Primer antikor inkübasyonu için anti-CD68 (KP-1) fare monoklonal antikor ile cihazda 32 dakika inkübasyon yapılmıştır.

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.6. CD163 Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için EDTA buffer (pH: 8) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için CD163 (MRQ-26) fare monoklonal antikor ile cihazda 32 dakika inkübasyon yapılmıştır.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.4.7. CD1a Boyaması

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için EDTA buffer (pH: 8) içinde bir saat cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için CD1a (EP3622) tavşan monoklonal antikor ile cihazda 32 dakika inkübasyon yapılmıştır.

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla “*ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit*” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilen I ile boyama tamamlanmıştır.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.5. İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

BHK mikroçevresinde bulunan immün infiltratın bileşenlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan belirteçler Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. BHK mikroçevresindeki immün infiltratta bulunan hücrelerin değerlendirilmesinde kullanılan belirteçler.

<i>Hücre Tipi</i>	<i>Belirteç</i>
Yardımcı T-hücre	CD4
Sitotoksik T-hücre	CD8
Regülatuar T-hücre	CD4, CD25, Foxp3
Makrofaj	CD68
M2 Makrofaj	CD163
Dendritik Hücre	CD1a

İmmünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirmesi semi-kantitatif olarak yapılmıştır. Değerlendirme, mikroskopta X40 büyütmede (objektif lens+ 10X oküler lens) gerçekleştirilmiştir. Her bir antikör için boyanma şiddeti dört kategoride değerlendirilmiştir:

(-): Negatif

(+): Büyük büyütmede hücrelerin %20'sinden azında boyanma

(++): Büyük büyütmede %20-50 hücrede boyanma

(+++): Büyük büyütmede hücrelerin %50'sinden fazlasında boyanma

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler, normal dağılan veriler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuş; kategorik değişkenlere ait istatistikler sayı, yüzde olarak verilmiştir.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi; bağımlı gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ise McNemar testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda, bu çalışmadaki sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde yapılan ikili grup karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplar arasında yapılan karşılaştırma analizlerinde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nükse kadar geçen sürenin immün infiltrat boyanma miktarı ile ilişkisini incelemek için

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Ayrıca bazı değişkenlerin rekürrens durumu üzerine etkisi ikili lojistik regresyon analizi ile test edilmiştir.

Yapılan hipotez testlerinde elde edilen p değeri 0,05 ile karşılaştırılarak bu değer 0,05'ten küçük olduğunda kurulan yokluk hipotezi istatistiksel olarak anlamsız bulunarak reddedilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya BHK tanısı almış ve tanıdan sonraki beş yıl boyunca tümör rekürrensi saptanmamış 18'i erkek 12'si kadın 30 olgu (primer olgular) ile, tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde primer tümörün eksize edildiği anatomik bölgede tümör rekürrensi gerçekleşmiş 17'si erkek 12'si kadın 29 olgu (rekürren olgular) dâhil edildi. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı ($p=1,000$) (Tablo 7).

Yaşları 40 ve 93 arasında değişen primer olguların ortalama yaşı 72,50, yaşları 35-86 arasında değişen rekürren olguların ortalama yaşı 72,00'ydı. Rekürren ve primer grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadır ($p=0,958$) (Tablo 7).

Primer grubun ortalama tanı yaşı 62,00, rekürren grubun ortalama tanı yaşı 66,00'ydı. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,504$) (Tablo 7).

Tablo 7. Primer ve rekürren grupların demografik özellikleri.

<i>Değişken</i>	<i>Primer Grup</i>	<i>Rekürren Grup</i>	<i>p değeri</i>
Cinsiyet, N (%)*			1,000 ¹
Kadın	12 (%40)	12 (%41,4)	
Erkek	18 (%60)	17 (%58,6)	
Yaş, ortalanca (min-maks)	72,50	72,0	0,958 ²
Tanı yaşı, ortalanca (min- maks)	62,00	66,00	0,504 ²

¹Continuity correction Ki-kare testi

²Mann Whitney U testi

*%: Sütun yüzdesi verilmiştir.

4.2. Çalışmaya Alınan Olguların Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 59 olgunun 36'sı (%61,0) hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gibi en az bir adet ek kronik hastalığa sahipti. 17 (%28,9) hastada birden fazla komorbid hastalık bulunmaktaydı. En sık görülen ek hastalık hipertansiyondu (18 hasta, %30,5).

Çalışmaya katılan olguların tümörleri farklı anatomik bölgelerde yer almaktaydı. Hastaların tümör lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 8'de sunulmaktadır. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda BHK'nın

en sık gözlendiği bölgenin burun (%39) olduğu, bunu saçlı deri (%13,6), aurikula, frontal bölge ve yanakların (%8,5) izlediği belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya katılan olguların tümör lokalizasyonları

Anatomik Bölge	Sayı	Sıklık (%)*
Aurikula	5	8,5
Boyun	2	3,4
Burun	23	39,0
Frontal bölge	5	8,5
Göz kapağı	1	1,7
Saçlı deri	8	13,6
Sakral bölge	1	1,7
Sırt	1	1,7
Temporal bölge	4	6,8
Toraks	3	5,1
Üst dudak	1	1,7
Yanak	5	8,5
Toplam	59	100,0

*%: sütun yüzdesi verilmiştir

Çalışmaya alınan hastaların tümörleri, histopatolojik tipler açısından farklılık göstermekteydi. Primer tümörlerde en sık görülen histolojik tip nodüler (%39,0), rekürren tümörlerde en sık görülen morfoloji ise karışık histopatolojidi (%44,8). Tüm hastalarının primer tümörlerinin histopatolojik tiplerinin dağılımı

Tablo 9’da, rekürren grubun rekürren tümörlerinin histopatolojik tiplerinin dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya katılan olguların primer tümörlerinin histolojik tipleri

Histolojik Tip	Sayı	Sıklık (%)
Nodüler	23	39,0
Mikronodüler	8	13,6
Yüzeyel	3	5,1
İnfiltratif	2	3,4
Morfeiform	1	1,7
Bazoskuamöz	1	1,7
Keratotik	6	10,2
Karışık	15	25,4
Toplam	59	100,0

*%: sütun yüzdesi verilmiştir

Tablo 10. Çalışmaya katılan olguların rekürren tümörlerinin histolojik tipleri

Histolojik Tip	Sayı	Sıklık (%)
Nodüler	5	17,2
Mikronodüler	4	13,8
Yüzeyel	3	10,3
İnfiltratif	1	3,4
Morfeiform	0	0
Bazoskuamöz	1	3,4
Keratotik	2	6,9
Karışık	13	44,8
Toplam	29	100,0

*%: sütun yüzdesi verilmiştir

Çalışmaya katılan olguların 28'inde (%47,4) histopatolojik olarak solar elastoz gözlemlendi. Solar elastoz bulunan olguların 15'inde (%53,6) tümör rekürrensi bulunmaktaydı.

4.3. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tümör Rekürrensi Üzerine Etkisi

Olguların yaşlarının ve tanı yaşlarının tümör rekürrensini oluşmasındaki etkisi ikili lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Hasta yaşının, rekürrens durumu üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (Rölatif risk (RR)=1,0; %95 güven aralığı (GA)=0,96-1,04; $p=1,000$). Benzer şekilde, tanı yaşının da tümör rekürrensi üzerine etkisi olmadığı görüldü (RR=1,01; %95 GA=0,97-1,05; $p=0,483$).

Erkeklerin %48,6'sında; kadınların ise %50'sinde rekürrens görülmektedir. Cinsiyetle rekürrens durumu arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Φ (phi katsayısı)=0,014; $p=0,914$) (Tablo 11).

Rekürrens, komorbiditesi bulunmayanların %52,2'sinde izlenirken; komorbiditesi olanların %47,2'sinde görüldü. Rekürren olguların %58,6'sında; primer olguların %63,3'ünde komorbid hastalıklar bulunmaktaydı. Komorbidite varlığına göre, rekürren ve primer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,917$) (Tablo 11).

Rekürrense etkisi değerlendirilen bir diğer parametre; solar elastoz varlığıydı. Rekürren olguların %51,7'sinde; primer olguların %43,3'ünde histopatolojik olarak solar elastoz gözlemlendi. Rekürren olgularda solar elastoz daha

sık görülmekle birlikte iki grup arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,701$). Solar elastoz varlığı ile tümör rekürrensi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü (Φ (phi katsayısı)=0,084; $p=0,519$). Lojistik regresyon analizi ile değerlendirme yapıldığında ise, solar elastozun rekürrens varlığı üzerine etkisi olmadığı saptandı ($RR=1,40$; % 95 GA=0,50-3,90; $p=0,519$) (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyet, komorbidite varlığı ve solar elastoz varlığının rekürrensle ilişkisi

Değişken	Rekürrens yok	Rekürrens var	Toplam	p değeri
Cinsiyet, N(%)*				0,914 ¹
Kadın	12 (%50)	12 (%50)	24	
Erkek	18 (%51,4)	17 (%48,6)	25	
Komorbidite varlığı, N (%) *				0,917 ¹
Var	19 (%52,8)	17 (%47,2)	36	
Yok	11 (%47,8)	12 (%52,2)	23	
Solar elastoz varlığı, N (%) *	13 (%43,3)	15 (%51,7)	28	0,701 ¹

¹Continuity correction Ki-kare testi

*%: Satır yüzdesi verilmiştir.

Tümörün yer aldığı anatomik bölgeler, yüksek, orta ve düşük riskli bölgeler olarak sınıflandırıldı (7). Orta yüz, burun, dudak, göz kapakları, periorbital bölge, çene, mandibuler bölge, kulaklar, preauriküler ve postauriküler bölge, temporal bölge, el ve ayaklar yüksek; baş ve boyundaki diğer alanlar orta riskli olarak değerlendirildi. Kalan tüm lokalizasyonlar ise düşük riskli bölgeler

olarak değerlendirmeye alındı. Rekürrens bulunmayan grupta düşük riskli alanlarda bulunan tümör sıklığının (%13,3), rekürren gruba (%3,4) oranla daha yüksek olduğu görölürken, iki grup arasında tümör lokalizasyonuna göre risk dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,393$) (Tablo 12). Yüksek ve orta riskli lokalizasyonda bulunmanın rekürrens varlığına etkisini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde, yüksek riskli ve orta riskli lokalizasyonda bulunma durumunun rekürrens üzerine etkisinin bulunmadığı göröldü ($RR_{\text{orta risk}}=4,50$; %95 GA=0,41-49,07; $p=0,217$), $RR_{\text{yüksek risk}}=4,22$; % 95 GA=0,43-41,45; $p=0,216$).

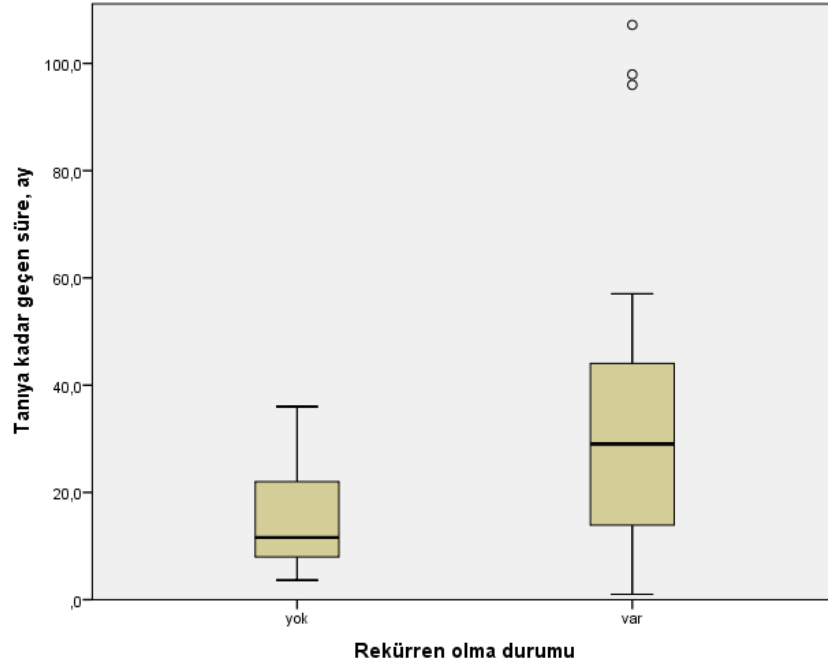
Tablo 12. Çalışmaya katılan olguların tümör lokalizasyonlarının rekürrens durumuna göre dağılımı

		Primer Grup	Rekürren Grup	p değeri	
Lokalizasyona bağlı risk durumu, N (%)*	Düşük riskli	Sayı	4	1	0,393 ¹
		Yüzde	%13,3	%3,4	
	Orta riskli	Sayı	8	9	
		Yüzde	%26,7	%31,0	
	Yüksek riskli	Sayı	18	19	
		Yüzde	%60,0	%65,5	
Toplam		Sayı	30	29	
		Yüzde	%100,0	%100,0	

¹Pearson Ki-kare testi

*%: Sütun yüzdesi verilmiştir.

Lezyonun ortaya çıkış tarihinden primer tümörün eksizyonuna kadar geçen ortalama süre, rekürrens gözlenmeyen grupta 11,6 (3,6-126,1) ay, rekürren grupta 29,0 ay (1,0-369,0) olarak belirlendi. Bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,007$) (Şekil 6, Tablo 13). Tümörün ortaya çıktığı tarihten ekzisyonuna kadar geçen sürenin uzamasının, rekürrens olasılığını anlamlı olarak artırdığı ve tanıya kadar geçen sürede 1 aylık uzamanın, rekürrens riskini 1,03 kat artırdığı saptandı ($RR=1,03$; % 95 GA=1,01-1,06; $p=0,042$).



Şekil 6. Rekürren olma durumuna göre tanıya kadar geçen sürenin primer ve rekürren gruplar arası karşılaştırılması. *Mann Whitney U testi*, $p=0,007$.

Tablo 13. Rekürrens olmayan ve rekürren gruplarda tanıya kadar geçen sürenin karşılaştırılması

Taniya kadar geçen süre, ay, ortalama (min-maks)		p değeri
Primer Grup	11,6 (3,6-126,1)	0,007¹
Rekürren Grup	29,0 (1,0-369,0)	

¹Mann Whitney U testi

Rekürrens olan ve olmayan grupların primer tümörlerinin histolojik tipleri karşılaştırıldığında, primer grupta olguların %43,3'ünde, rekürren grupta primer tümörlerin %48,3'ünde yüksek riskli histopatolojik tip bulunduğu belirlendi (Tablo 14). Histolojik tip açısından primer olgular ve rekürren olguların primer tümörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,905). Rekürren olguların primer ve rekürren tümörlerinin histolojik tipleri karşılaştırıldığında ise, rekürren lezyonların %65,5'inde yüksek riskli histopatolojik tip bulunduğu; bu oranın primer lezyonlarda %48,3 olduğu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,267) (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışmaya katılan olguların tümör histolojik tiplerinin rekürrens durumuna göre dağılımı

			Primer Grup	Rekürren Grup		p değeri
				Primer tümör	Rekürren tümör	
Histolojik tipe bağlı risk durumu, N (%)*	Düşük riskli	Sayı	17	15	10	0,267 ¹
		Yüzde	%56,7	%51,7	%34,5	
	Yüksek riskli	Sayı	13	14	19	0,905 ¹
		Yüzde	%43,3	%48,3	%65,5	
Toplam		Sayı	30	29	29	
		Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	

¹Continuity Correction Ki-kare testi

*%: Sütun yüzdesi verilmiştir

Primer tümörü düşük riskli histopatolojiye sahip hastaların %46,9’unda; yüksek riskli olanların %51,9’unda rekürrens olduğu görüldü. Primer tümörün histolojik tipiyle rekürrens durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,905) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışmaya katılan olgularda tümör histolojik tiplerinin rekürrens ile ilişkisi

	Rekürrens yok	Rekürrens var	Toplam	p değeri
Histopatolojik tip, N (%)*				0,905 ¹
Düşük risk	17 (%53,1)	15 (%46,9)	32	
Yüksek risk	13 (%48,1)	14 (%51,9)	25	

¹Continuity correction Ki-kare testi

*%: Satır yüzdesi verilmiştir

Rekürren grupta, primer tümörler histolojik tiplerine göre düşük ve yüksek riskli olarak gruplanarak bu gruplarda rekürrense kadar geçen ortalama süre karşılaştırıldığında, yüksek riskli grupta ortalama süre 24,9 (1,0-75,0) ay; düşük riskli grupta ortalama süre 39,0 (10,0-81,5) ay olarak belirlendi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,383$) (Tablo 16). Rekürren grubun rekürren tümörlerinin histopatolojik alt tiplerinin rekürrense kadar geçen süreye etkisi de benzer şekilde değerlendirildiğinde, düşük riskli grupta ortalama sürenin 30,1 (5,9-69,9) ay; yüksek riskli grupta ise 28,9 (1,0-81,5) ay olduğu; rekürren tümörlerin histopatolojik tipinin rekürrense kadar geçen süre üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görüldü ($p=0,521$) (Tablo 16).

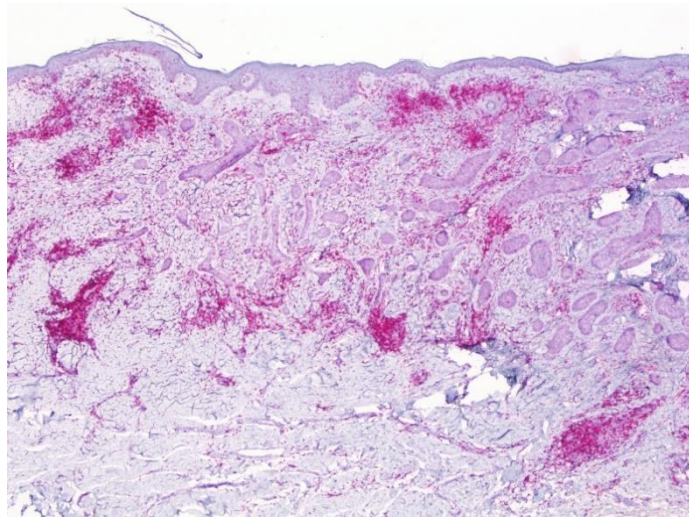
Tablo 16. Çalışmaya katılan olgularda primer ve rekürren tümörlerin histolojik tiplerinin, primer tümör eksizyonundan rekürrense kadar geçen süreyle ilişkisi

	Histopatolojik tip	Rekürrense kadar geçen süre, ay, ortalama (min-maks)	p değeri
Primer Tümör	Düşük risk	39,0 (10,0-81,5)	0,383 ¹
	Yüksek risk	24,9 (1,0-75,0)	
Rekürren Tümör	Düşük risk	30,1 (5,9-69,9)	0,521 ¹
	Yüksek risk	28,9 (1,0-81,5)	

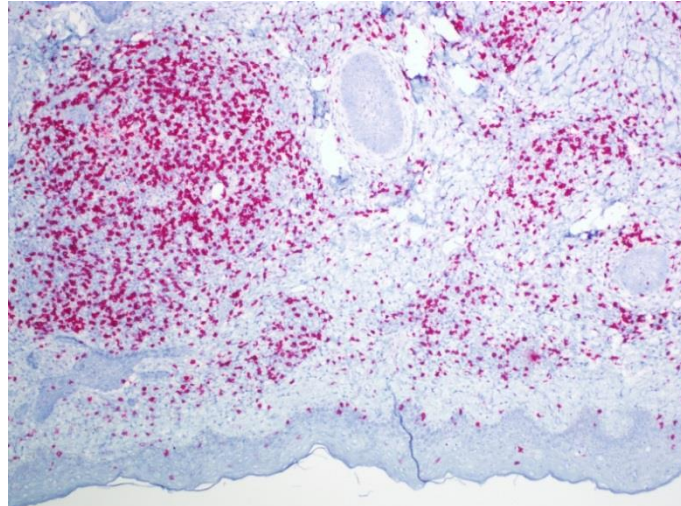
¹Continuity correction Ki-kare testi

4.4. BHK Mikroçevresinde Bulunan İmmün İnfiltratın Değerlendirilmesi

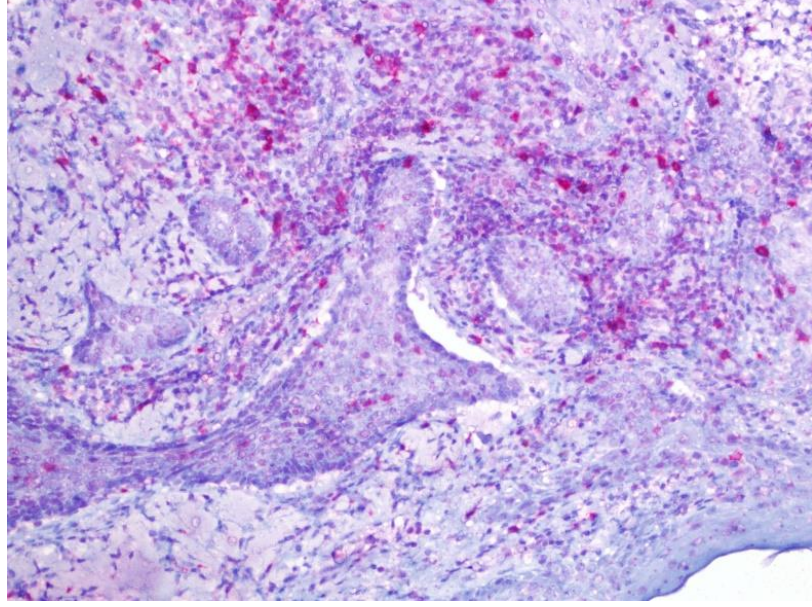
Çalışmada, BHK mikroçevresindeki immün infiltrat, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD25, anti-FOXP3, anti-CD68, anti-CD163, anti-CD1a antikorları kullanılarak immünohistokimya yöntemiyle semi-kantitatif olarak değerlendirildi. Boyama örnekleri Şekil 7-13'te verilmiştir.



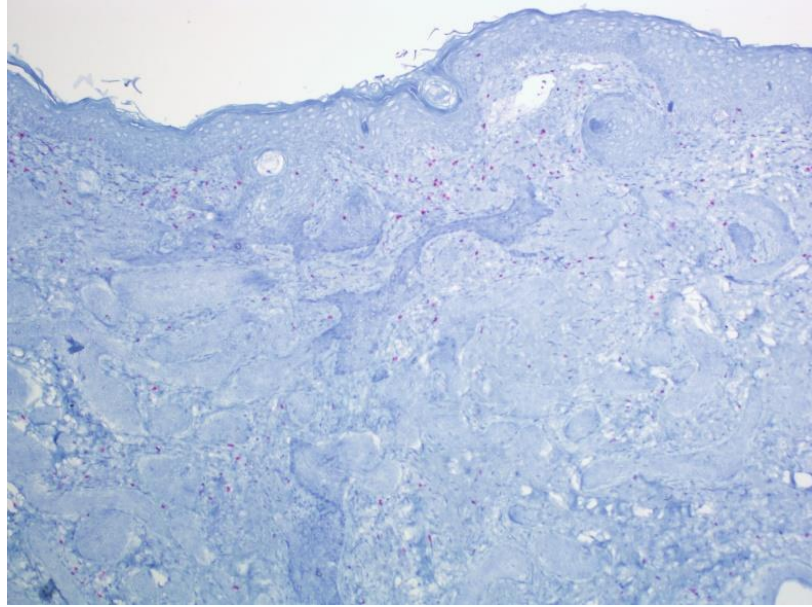
Şekil 7. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD4 boyanması, +++ boyanma, 4X büyütme



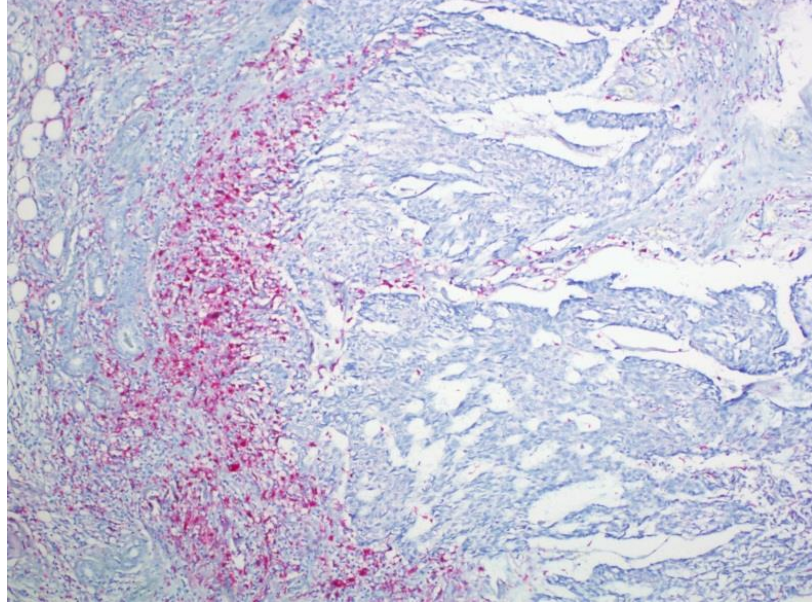
Şekil 8. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD8 boyanması, +++ boyanma, 10X büyütme



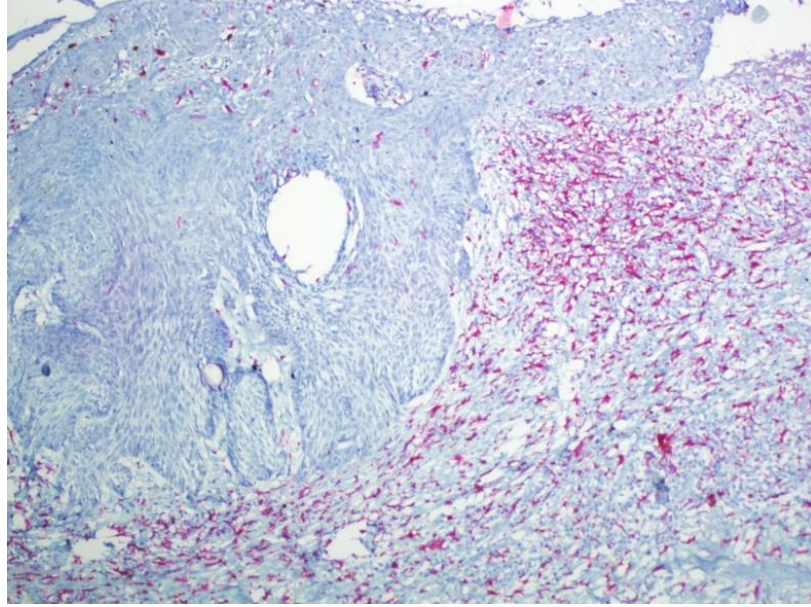
Şekil 9. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD25 boyanması, ++ boyanma, 20X büyütme



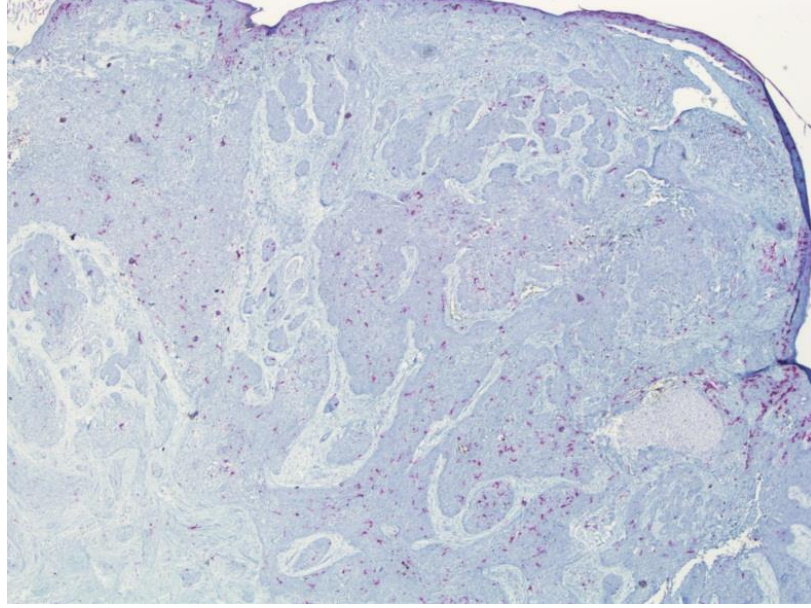
Şekil 10. 26 numaralı hastanın rekürren tümöründe FOXP3 boyanması, + boyanma, 10X büyütme



Şekil 11. 33 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD68 boyanması, +++ boyanma, 10X büyütme



Şekil 12. 2 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD163 boyanması, +++ boyanma, 10X büyütme



Şekil 13. 4 numaralı hastanın rekürren tümöründe CD1a boyanması, + boyanma, 4X büyütme

Üç tümör grubu (rekürrens göstermeyen primer tümörler, rekürrens gösteren primer tümörler ve rekürren tümörler) kendi içlerinde değerlendirilerek CD4-CD8, CD4-CD25, CD4-FOXP3, CD163-CD68 karşılaştırmaları *Wilcoxon Signed Ranks* testiyle yapıldı.

Rekürrens göstermeyen primer tümörlerde, CD4+ infiltratın, yani CD4+ yardımcı T-hücrelerin ortalanca boyanma miktarı +++, CD8+ sitotoksik T-hücrelerin ortalanca boyanma miktarı ise ++ olarak belirlendi. İki popülasyon arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,519$) (Tablo 17). Aynı tümör grubunda, CD4 boyanması, CD25 ve FOXP3 boyanmalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 17). CD163 ve CD68 boyanmalarına bakıldığında, CD163 boyanmasının, CD68 boyanmasıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,003$) (Tablo 17).

Tablo 17. Primer grupta antikor boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi

İmmün Belirteçler	Ortanca	Minimum-Maksimum	p değeri
CD4	3	1-3	0,519 ¹
CD8	2	1-3	
CD4	3	1-3	0,001¹
CD25	1	0-1	
CD4	3	1-3	0,001¹
FOXP3	1	0-2	
CD68	1	0-2	0,003¹
CD163	2	1-3	

¹Wilcoxon testi

Rekürren grubun primer tümörlerinin peritümöral immün infiltratında, CD8+ sitotoksik T-hücrelerin CD4+ yardımcı T-hücrelere göre anlamlı olarak daha az bulunduğu belirlendi. CD25 ve FOXP3 ile, CD4'e göre anlamlı olarak daha az boyandığı görüldü (p=0,001). CD163 boyanmasının, CD68 boyanmasına oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Rekürren grubun primer tümörlerinde antikor boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi

İmmün Belirteçler	Ortanca	Minimum-Maksimum	P değeri
CD4	3	1-3	0,004¹
CD8	2	0-3	
CD4	3	1-3	0,001¹
CD25	1	0-1	
CD4	3	1-3	0,001¹
FOXP3	1	0-2	
CD68	1	0-3	0,003¹
CD163	2	1-3	

¹Wilcoxon testi

Rekürren grubun rekürren tümörlerinin peritümöral immün infiltratında, CD4 ve CD8 boyanmaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,109$). Peritümöral immün infiltratın, CD25 ve FOXP3 ile, CD4'e göre anlamlı olarak daha az boyandığı görüldü ($p=0,001$). CD163 boyanmasının, CD68 boyanmasına oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. Rekürren grubun rekürren tümörlerinde antikör boyanmalarının grup içinde değerlendirilmesi

İmmün Belirteçler	Ortanca	Minimum-Maksimum	P değeri
CD4	3	1-3	0,109 ¹
CD8	3	1-3	
CD4	3	1-3	0,001 ¹
CD25	1	0-2	
CD4	3	1-3	0,001 ¹
FOXP3	1	0-2	
CD68	1	0-3	0,001 ¹
CD163	2	1-3	

¹Wilcoxon testi

Rekürrens gözlenmeyen (primer grup) ve rekürren grubun primer tümörlerinin immünohistokimyasal boyamaları karşılaştırıldığında. CD4, CD8, CD25, FOXP3, CD68, CD163 boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. CD1a boyanması, primer grubun tümörlerinde, rekürren grubun primer tümörlerine oranla anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Primer grubun ve rekürren grubun primer tümörlerinin immün infiltratlarının karşılaştırılması

Belirteç Ortanca (min-maks)	Primer Grup	Rekürren Grup- Primer Tümör	p değeri
CD4	3 (1-3)	3 (1-3)	0,396 ¹
CD8	2 (1-3)	2 (0-3)	0,488 ¹
CD25	1 (0-1)	1 (0-1)	0,839 ¹
FOXP3	1 (0-2)	1 (0-2)	0,833 ¹
CD68	1 (0-2)	1 (0-3)	0,933 ¹
CD163	2 (1-3)	2 (1-3)	0,133 ¹
CD1a	1 (1,3)	0 (0,2)	0,001¹

¹Mann-Whitney U testi

Rekürren grubun primer ve sekonder tümörlerinde bulunan immün infiltratlar karşılaştırıldığında, CD8 boyanmasının ortanca değeri rekürren tümörlerde, primer tümörlere göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,182$) (Tablo 19). CD1a boyanmasının ortanca değerinin rekürren tümörlerde daha düşük olduğu saptandı, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,070$) (Tablo 19). CD4, CD25, FoxP3, CD68, CD163 boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Rekürren grubun primer ve rekürren tümörlerinin immün infiltratlarının karşılaştırılması

Belirteç Ortanca (min- maks)	Rekürren Grup-Primer Tümör	Rekürren Grup- Rekürren Tümör	p değeri
CD4	3 (1-3)	3 (1-3)	1,000 ¹
CD8	2 (1-3)	3 (1-3)	0,182 ¹
CD25	1 (0-1)	1 (0,2)	1,000 ¹
FOXP3	1 (0-2)	1 (0,2)	1,000 ¹
CD68	1 (0-2)	1 (0-3)	0,059 ¹
CD163	2 (1-3)	2 (1-3)	0,197 ¹
CD1a	0 (0,2)	0 (0,3)	0,070 ¹

¹Wilcoxon testi

4.5. Tümör Histopatolojik Tiplerinin, BHK Mikroçevresinde Bulunan İmmün İnfiltratla İlişkisi

Farklı histopatolojik tipler düşük ve yüksek riskli olarak ayrılarak histopatolojik tip riskine göre immün infiltratlar karşılaştırıldı. Primer tümörler düşük ve yüksek riskli olarak gruplandığında, CD4, CD8, FOXP3, CD68, CD163, CD1a boyanmaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Histopatolojik açıdan düşük riskli grupta CD25 ifadeleneşinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Primer ve rekürren grubun primer tümörlerinin düşük ve yüksek riskli histopatolojik tiplere göre immün infiltratlarının karşılaştırılması

Primer tümörler		CD4	CD8	CD25	FOXP3	CD68	CD163	CD1a
Düşük Riskli	Ortanca	3,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00
	Min-Maks	1-3	1-3	0-1	0-2	0-3	1-3	0-2
Yüksek Riskli	Ortanca	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00
	Min-Maks	1-3	0-3	0-1	0-1	0-3	1-3	0-3
p değeri		0,146 ¹	0,249 ¹	0,016¹	0,255 ¹	0,731 ¹	0,910 ¹	0,385 ₁

¹Mann-Whitney U testi

Rekürren tümörler düşük ve yüksek riskli histopatolojik tiplere göre gruplandığında, iki grup arasında CD4, CD8, CD25, FOXP3, CD68, CD163, CD1a boyanmaları açısından anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü (Tablo 23).

Tablo 23. Rekürren grubun rekürren tümörlerinin düşük ve yüksek riskli histopatolojik tiplere göre immün infiltratlarının karşılaştırılması

Rekürren Tümörler		CD4	CD8	CD25	FOXP3	CD68	CD163	CD1a
Düşük Riskli	Ortanca	3,00	2,50	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00
	Min- Maks	1-3	1-3	0-1	0-2	0-3	1-3	0-1
Yüksek Riskli	Ortanca	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00
	Min- Maks	1-3	1-3	0-2	0-1	0-2	1-3	0-3
p değeri		0,349 ¹	0,350 ¹	0,377 ¹	0,953 ¹	0,938 ¹	0,074 ¹	0,802 ¹

¹Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Tümör gelişimi ve ilerlemesi, yalnızca tümörü oluşturan hücrelerin malign dönüşümüyle değil; aynı zamanda bu hücrelerin çevreleriyle yaptıkları etkileşimler sonucunda meydana gelir. Tümör mikroçevresini, tümör hücreleri ve tümörü infiltre eden immün hücrelerin yanı sıra dokuya özgül diğer hücreler de oluşturur. Mikroçevre, tümör gelişimine uygun değilse, malign hücreler ortaya çıksa bile bunların büyüüp hastalık oluşturmaları mümkün değildir. Kanser hücreleri, bulundukları dokuda yer alan immün sistem hücreleriyle etkileşip anti-tümör immün yanıtı baskılayarak tümör mikroçevresini tümör büyümesini destekleyici bir duruma getirmeye çalışırlar (118).

Bu çalışmada, BHK tanısı almış, tanıdan sonraki ilk beş yıl boyunca rekürrens göstermemiş 30 hastanın tümör örnekleri ve tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde aynı anatomik bölgede rekürrens göstermiş 29 hastanın primer ve rekürren tümör örnekleri, immünohistokimya yöntemiyle CD4, CD8, CD25, FOXP3, CD68, CD163, CD1a boyamaları yapılarak BHK tümör mikroçevresinde bulunan immün infiltrat açısından değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, tanı yaşı, şikayet başlangıcından primer tümör eksizyonuna kadar geçen süre, tümör yeri, primer tümör eksizyonundan rekürrense kadar geçen süre ve histopatolojik olarak solar elastoz varlığı gibi bilgileri kaydedilmiş, bunların rekürrens ile ilişkisi incelenmiştir. BHK rekürrensinde immün infiltratın bileşiminin ve tümörün histopatolojik tipinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma, BHK rekürrensinde immün infiltratın etkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Olguların yaşları değerlendirildiğinde, primer grubun yaş ortalaması 72,50, rekürren grubun yaş ortalaması 72,00 olarak saptanmıştır. İleri yaş, BHK insidansı için risk faktörlerinden biri olmakla birlikte, rekürrens oluşumu açısından risk faktörleri arasında sayılmamaktadır (6). Lowatt ve diğ. tarafından, ilk tanı sırasında 60 yaş üzerinde olmanın, yeni BHK'lar için bir risk faktörü olduğu saptanmış; ancak burada yalnızca primer tümörün yer aldığı anatomik bölgede ortaya çıkan rekürrensler değil, tüm yeni tümörler dikkate alınmıştır (119). Bizim çalışmamızda, olguların çalışma sırasındaki ve ilk tanı aldıklarıandaki yaşları ile rekürrens durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, rekürren grupta ortalama tanı yaşı daha yüksek olmakla birlikte, literatür bilgisiyle uyumlu olarak, primer ve rekürren hasta gruplarının yaşları ve tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (62).

Çalışmamızda, hem primer hem de rekürren grupta, erkek sayısının kadın sayısından daha yüksek olduğu görülmektedir. Toplam 528 olgunun dahil edildiği bir olgu kontrol çalışmasında, BHK olgularının %55,3'ünün erkek, %44,7'sinin kadın hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (32). 312 hastanın katıldığı bir başka çalışmada ise olguların %59'u erkektir (120). Kadın-erkek dağılımı açısından bu çalışmada elde edilen bulgular, önceki çalışmaların bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Erkek cinsiyet, BHK için bilinen bir risk faktörü olmakla birlikte, rekürrens açısından risk faktörleri arasında tanımlanmamıştır (6, 62). Bir çalışmada, erkek hastalarda tanı sonrasında yıllık yeni BHK sayısının kadın hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiş; ancak aynı anatomik bölgede rekürrens değerlendirmesi yapılmamıştır (119). Çalışmamızda, primer olguların

%60'ı, rekürren olguların ise %58,6'sı erkek hastalardan oluşmaktadır. Erkek hastaların %46,6'sında, kadınların ise %50'sinde rekürrens gözlenmiş; cinsiyetle rekürrens durumu arasında literatür bilgileriyle uyumlu olarak, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

BHK, daha çok ileri yaş grubunda görülen bir malinite olduğundan, BHK tanısı alan kişilerde komorbidite sıklığının yüksek olması, beklenebilir bir durumdur. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, BHK hastalarında komorbidite sıklığı %80 olarak bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamıza dâhil edilen olguların ise %61'inde ek bir hastalık gözlenmiş, bunların arasında en sık hipertansiyon görülmüştür. Komorbidite varlığının rekürrens riski üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Literatürde, BHK'da rekürrens riski ile ek hastalıkların ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte; BHK olgularında komorbiditelerin, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önem taşıdığı bildirilmiştir (122).

Lezyonun ortaya çıkışından eksizyonuna kadar geçen sürenin rekürrens üzerine anlamlı olarak etki ettiği saptanmıştır. Rekürren grupta tanıya kadar geçen ortanca sürenin, primer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında, lezyonun başlangıcından sonra doktora başvuru süresinin gecikmesinin, rekürrens riskini artırabileceği düşünülmüştür. Literatürde daha önce lezyonun ortaya çıkışından tanıya kadar geçen sürenin BHK rekürrensine etkisini değerlendiren bir yayın bulunmamaktadır.

BHK'nın en sık baş-boyun bölgesinde yerleştiği bilinmektedir (32). Robinson ve diğ. tarafından gerçekleştirilen kohort çalışmasında, burnun %43 ile en sık yerleşim bölgesi olduğu bildirilmiştir (123). Bu bulgularla uyumlu şekilde, çalışmamızda hem primer hem de rekürren hasta grubunda BHK'nın en sık gözleendiği anatomik bölgenin burun olduğu saptanmıştır. Literatürde, orta yüz, burun, dudaklar, göz kapakları, periorbital bölge, çene, mandibula, kulaklar, preauriküler ve postauriküler bölge, temporal bölge, el ve ayaklar, BHK rekürrensi açısından yüksek, baş ve boyundaki diğer alanlar ise orta risk taşıyan alanlar olarak tanımlanmaktadır (52). Çalışmamızda, primer tümör lokalizasyonunun rekürrens riski üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla farklı tümör lokalizasyonları yüksek, düşük ve orta riskli olarak gruplanmıştır. Rekürrens saptanmayan grupta düşük riskli alanlarda yer alan tümörler; rekürrens olan grupta ise orta ve yüksek riskli tümör lokalizasyonları daha sık gözlenmesine rağmen, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun, çalışmaya alınan olgu sayısının düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan olguların yaklaşık yarısında (%47,4) histopatolojik olarak solar elastoz gözlenmiştir. Rekürren olgularda solar elastoz sıklığı, primer olgularla karşılaştırıldığında daha sık olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Güneş hasarının ve güneş hasarının belirteçlerinden biri olan solar elastoz varlığının BHK riskini artırdığı düşünülmekle birlikte, literatürde bu ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Foto-hasarın kutanöz belirteçleri ve BHK riski üzerine gerçekleştirilen bir meta-analizde, BHK ve solar elastoz ilişkisiyle ilgili veri bildirilen beş adet

Çalışma saptanmış, bunların dördünde solar elastoz varlığı, artmış BHK riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada ise solar elastoz, BHK riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Tüm alışmalar birlikte değerlendirildiğinde; çalışmalar arasında anlamlı heterojenite saptanmış ve solar elastoz ile BHK riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (124). Çalışmamızda rekürren olgularda solar elastoz sıklığı primer olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş ve solar elastoz varlığı ile tümör rekürrensi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Polonya'da gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, BHK tümör özellikleri değerlendirilerek çiftçiler ve ifti olmayan hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış; erken yaştan itibaren devamlı olarak güneş işığına maruz kalan çiftçilerde hastalık rekürrens riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (125). iftilerde rastlanan yüksek BHK insidansında ultraviyole işımanın etkisi önem taşımakla birlikte, bu hasta grubu meslekleri gereği pestisidler gibi çeşitli kimyasallara da maruz kalmaktadır. Söz konusu çalışmada, perilezyonel solar elastoz varlığı değerlendirilmemiştir (125).

BHK, farklı histolojik özelliklerin gözlendiği bir tümördür (18). Bu çalışmada, literatür bilgisiyle uyumlu olarak, primer tümörler arasında en sık görülen BHK histopatolojik tipi nodüler tip olmuştur. Rekürren tümörler arasında ise en sık karışık histomorfoloji saptanmıştır. Karışık histopatolojik özellikler gösteren tümörlerin daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir (55). Ayrıca, rekürren tümörün, primer tümörden farklı histopatolojik tipe sahip olabildiği, bizim çalışmamıza benzer şekilde daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (126,

127). Literatürde morfeiform, sklerozan, karışık infiltratif, mikronodüler ve bazoskuamöz morfoloji, agresif histopatolojik özellikler olarak tanımlanmakta ve rekürrens açısından yüksek risk taşımaktadır (52). Çalışmamızda sözü edilen bu histopatolojik tipler yüksek riskli, geri kalan histolojik tipler düşük riskli olarak gruplanmış; rekürren ve primer gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Rekürren grupta yüksek riskli histopatolojik tipler, primer gruba göre daha sık, primer grupta ise düşük riskli histopatolojik tipler daha sık gözlenmiştir. Bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, olgu sayısının düşük olmasına bağlanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, primer tümörlerin %50'sinin, rekürren tümörlerin ise %54,8'inin agresif histolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (127). 31 hastayla gerçekleştirilen bu çalışmanın bulguları, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Literatürde BHK rekürrensının genellikle ilk üç yıl içinde gerçekleştiği bildirilmektedir (127, 128). Primer tümörün histolojik tipinin rekürrense kadar geçen süreye etkisinin olabileceği düşünülerek, yüksek ve düşük riskli histopatolojik tipler, primer tümörün eksizyonundan rekürrense kadar geçen süre açısından karşılaştırılmıştır. Rekürrense kadar geçen ortanca sürenin düşük riskli grupta daha uzun, yüksek riskli grupta daha kısa olduğu belirlenmiş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde daha önce yayınlanmış, primer tümörün rekürrense kadar geçen süreye etkisiyle ilgili bir çalışma bulunmamıştır.

Çalışmanın asıl amacı olan BHK'da immün infiltratı değerlendirebilmek amacıyla immünohistokimyasal boyamalar yapılmıştır. Anti-CD4 antikor CD4+

yardımcı T-hücreleri, anti-CD8 antikor sitotoksik T-hücreleri, anti-CD25 ve anti-FOXP3 antikorlar Treg hücreleri, anti-CD68 antikor anti-tümör etki gösteren M1 makrofajları, anti-CD163 antikor anti-tümör immün yanıtı baskılayıp tümör büyümesine katkıda bulunan M2 makrofajları, anti-CD1a antikor ise dendritik hücreleri belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

Çalışmamızda her üç tümör grubunda (rekürrens göstermeyen primer tümörler, rekürrens gösteren primer tümörler ve rekürren tümörler), belirgin boyanma gösteren bir CD4+ T-hücre infiltratı bulunduğu görülmüştür. Primer grubun tümörlerinde, CD4 ve CD8 boyanması arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Rekürren grubun primer tümörlerinde ise, primer gruptan farklı olarak, peritümöral immün infiltratta yer alan CD8+ T-hücrelerin CD4+ T-hücelere göre anlamlı olarak daha az sayıda yer aldıkları görülmüştür. Rekürren tümörlerde ise CD8+ ve CD4+ hücrelerin her ikisi için ortalama boyanma düzeylerinin aynı olduğu ve iki hücre tipinin boyanma miktarları arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, primer grup ile rekürren grubun primer tümörleri arasında ve rekürren grubun primer ve rekürren tümörleri arasında CD4 ve CD8 ifadenmesi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu bulgular, tümör infiltratındaki CD8+ sitotoksik T-hücrelerin sayılarının yardımcı T-hücrelerden az olması durumunda anti-tümör immün yanıtın yetersiz kalmasına bağlı olarak tümörün rekürrens göstermeye daha eğilimli olabileceğini; rekürren tümörlerde ise CD8+ sitotoksik T-hücrelerin artarak daha güçlü bir anti-tümör immün yanıt oluşabildiğini düşündürmüştür. 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada, spontan regresyon gösteren ve

göstermeyen BHK'ların immün infiltratları karşılaştırılmış, regresyon gösterenlerde CD4+ T-hücre infiltratının daha yoğun olduğu bildirilmiş; CD8+ hücrelerde artış saptanmamış ve BHK'da anti-tümör immün yanıtın; dolayısıyla spontan regresyonun CD4+ T-hücre aracılı olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (129). Öte yandan, imikimodla tedavinin BHK'da peritümöral immün infiltrat etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada yine inflamatuvar hücrelerin ağırlıklı olarak CD4+ T-hücrelerden oluştuğu bildirilmiş; ancak bu çalışmada, bizim artmış CD8+ hücre infiltratının etkin anti-tümör immün yanıtı sağlayarak rekürrens riskini azaltabileceği yönündeki bulgularımızla uyumlu olarak, imikimodla tedavi sonrasında CD8+ sitotoksik T-hücre popülasyonunda artış gözlenmiştir (113). Yine bulgularımızı destekler şekilde, spontan regresyonun görüldüğü bir olguda, regresyon alanında tümöral alana göre CD8 ifadenmesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (130).

Her üç tümör grubunun mikroçevresinde, CD4+ yardımcı T-hücrelerin, Treg hücrelerden anlamlı olarak daha fazla sayıda bulunduğu belirlenmiştir. Treg'ler CD4+ T hücrelerin bir alt grubudur ve periferik T-hücrelerin %5-10'unu; normal deride yerleşmiş T-hücrelerin ise %20'sini oluştururlar (131). BHK tümör mikroçevresinin incelendiği bir çalışmada, Treg hücrelerin tüm CD4+ hücrelerin %45'ini oluşturduğu bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda da CD4+ ifadenmesi, CD25 ve FOXP3 ifadenmesine göre daha yüksek olmakla birlikte yüzde olarak karşılaştırma yapılmamış; semi-kantitatif bir değerlendirme yöntemi kullanılmıştır. Bir başka çalışmada ise peritümöral CD4+CD25+FOXP3+ Treg

popülasyonunun artmış olduğu bildirilmiş ancak bu karşılaştırma normal deriyle yapılmıştır (13).

Çalışmamızda her üç tümör grubu kendi içlerinde değerlendirildiğinde, M2 makrofaj belirteci olan CD163'ün da genel makrofaj belirteci olan CD68'e göre anlamlı olarak daha fazla ifadenme gösterdiği saptanmıştır. Bu durum, BHK tümör mikroçevresinin M2 yönünde, yani anti-tümör immün yanıtı baskılayarak tümör büyümesini kolaylaştırıcı şekilde farklılaşmış olduğuna işaret etmektedir. Gruplar arasında makrofaj belirteçlerinin ifadenmesi açısından anlamlı fark görülmemesi nedeniyle BHK'da makrofaj popülasyonunun anti-tümör immün yanıtın şekillendirilmesinde önemli olduğu ancak bu popülasyonun rekürrens durumuyla ilişkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim bulgularımızla uyumlu şekilde, daha önce yayınlanan ve M1-M2 makrofaj tiplerinin BHK rekürrensiyle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada M1 ve M2 makrofaj tipleri ile rekürrens riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (130).

Dendritik hücrelerin, BHK tümör infiltratında bulunan hücrelerin oldukça düşük bir kısmını oluşturduğu görülmüştür. Bu bulgu, daha önceki çalışmalarda da bildirilen, Langerhans hücrelerinin BHK peritümöral infiltratında azalmış olduğu bilgisiyle uyumludur (132). Primer grup ve rekürren grubun primer tümörleri karşılaştırıldığında dendritik hücreleri temsil eden CD1a ifadenmesinin primer grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, primer tümörde dendritik hücrelerin daha az bulunması ve antijen sunumu ile T-hücre ko-stimülasyonunun yeterli şekilde yapılamamasının, BHK'da rekürrens riskini artırabileceğine işaret ediyor olabilir. Bazal hücreli

karsinomda Langerhans hücrelerinin kostimülatör ifadenmesinin inflamatuvar dermatozlara göre daha düşük olduğu ve antijen sunum fonksiyonlarının bozulmuş olduğu bilgisi, bu hipotezimizi desteklemektedir (106). Çalışmamızda rekürren grubun primer ve rekürren tümörleri arasında CD1a ifadenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. BHK'nın lokal agresif seyir açısından yüksek ve düşük riskli olarak gruplanarak S100 ifadenmesi ile peritümöral Langerhans hücre infiltratının değerlendirildiği bir çalışmada, bulgularımızı destekler şekilde, düşük agresif potansiyel taşıyan tümörlerde S100 ifadenmesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (133). BHK lezyonlarının sağlıklı deriyle karşılaştırıldığı iki çalışmada ise, BHK'daki Langerhans hücre popülasyonun yoğunluğunun sağlam deriye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (134, 135). İmikimodla tedavi sonrasında epidermiste CD1a+ Langerhans hücrelerinin azalırken tümör yığınları içindeki CD1a ifadenmesinin arttığı bildirilmiştir (113).

Çalışmamızda son olarak, BHK histopatolojik tipleri, BHK mikroçevresinde bulunan immün infiltratla ilişkilendirilmiştir. Tüm primer tümörler kendi içinde düşük ve yüksek riskli gruplara ayrılarak immün infiltratla birlikte değerlendirildiğinde, histopatolojik risk durumuna göre CD25 dışındaki belirteçlerin ifadenmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Düşük riskli grupta, CD25 ifadenmesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Rekürren tümörler düşük ve yüksek riskli histopatolojik gruplara ayrılarak değerlendirme yapıldığında ise çalışılan belirteçlerin ifadenmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır. Bu bulgulardan farklı olarak, Kaur ve diğ. tarafından 2007’de yayınlanan çalışmada rekürren olmayan BHK’da tümör mikroçevresi değerlendirilmiş; yüzeysel yayılan (düşük riskli) BHK’da eski regresyon alanları ve orta-yoğun lenfositik infiltrat bulunduğu, yüksek riskli histolojik tiplerden infiltratif ve morfeik tip BHK’da tümör stromasında fibrozis, mikronodüler tipte ise inflamatuvar ve stromal yanıtlarda kayıp olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada inflamatuvar infiltratın tiplendirilmesi histolojik olarak gerçekleştirilmiş, immünohistokimyasal tiplendirme yapılmamıştır (16).

Özetle, çalışmamızda, rekürrens göstermeyen tümörlerle karşılaştırıldığında, rekürren tümörlerin primer tümörlerinde, peritümöral immün infiltratın daha az CD1a+ Langerhans hücresi ve CD8+ sitotoksik T hücre içerdiği saptanmış, bu durumun anti-tümör immün yanıtta bozulmaya, dolayısıyla da rekürrense ortam hazırlayabileceği düşünülmüştür. Literatürde daha önce BHK mikroçevresindeki immün infiltratı bu kadar detaylı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmaması, bu çalışmayı önemli kılmaktadır. Bu çalışmada elde edilen bulgular sayesinde, BHK’daki immün infiltratın değerlendirilerek rekürrens riski konusunda fikir edinilmesi ve hastaların eksizyon sonrası izlem ve tedavisinin, peritümöral immün infiltrat göz önünde bulundurularak planlanması gündeme gelebilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Tümör lokalizasyonunun, tümör rekürrensi üzerine anlamlı etkisi saptanmamış; ancak rekürrens bulunmayan grupta düşük riskli anatomik bölgelerde bulunan tümör sıklığının (%13,3) rekürren gruba (%3,4) kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.
2. Tümör çevresinde histolojik olarak solar elastoz varlığı rekürren olgularda (%51,7) primer olgulara göre (%43,3) daha sık görülmekle birlikte; bunun rekürrens riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.
3. Lezyonun ortaya çıkış tarihinden, primer tümörün eksizyonuna kadar geçen sürenin uzamasının, rekürrens olasılığını anlamlı olarak artırdığı sonucuna varılmıştır.
4. Rekürren grubun primer tümörlerinde yüksek riskli histopatolojik tipler daha sık gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Primer tümörün histolojik tipiyle rekürrens durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Rekürren grupta ise rekürren lezyonların %65,5'inde; primer lezyonların %48,3'ünde yüksek riskli histopatolojik tipler görülmesine rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.
5. Primer tümörün histopatolojik tipinin rekürrense kadar geçen süreye olan etkisi değerlendirilmiş, düşük riskli histopatolojik tipe sahip tümörlerde bu sürenin (39,0 ay) yüksek riskli olanlara göre daha uzun olduğu saptanırken, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

6. Çalışmamızda BHK mikroçevresindeki immün infiltrat, immünohistokimya yöntemiyle CD4, CD8, CD25, FOXP3, CD68, CD163, CD1a ekspresyonu açısından semi-kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde immün infiltratın ağırlıklı olarak CD4+ T-hücrelerden oluştuğu, CD1a+ Langerhans hücrelerinin düşük yoğunlukta bulunduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, BHK'da tümör mikroçevresinde antijen sunumunun bozulmuş olması nedeniyle immünsüpresif bir ortam oluşabileceği düşünülmüştür.

7. Tüm tümör gruplarında CD4 ekspresyonunun CD25'ten ve FOXP3'ten, CD163 ekspresyonunun CD68'den yüksek olduğu saptanmış, BHK tümör mikroçevresinin M2 makrofajlardan zengin, antijen sunucu Langerhans hücrelerinden fakir, anti-tümör immün yanıtın baskılanmış olduğu bir karaktere sahip olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, rekürren grubun primer tümörlerinde CD4+ T-hücrelerin CD8+ sitotoksik T-hücelere göre anlamlı olarak daha fazla bulunduğu gözlenmiştir. Anti-tümör immün yanıtta önemli role sahip sitotoksik T-hücrelerin daha az bulunmasının, rekürrensle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

8. Peritümöral immün infiltratın rekürrense etkisini değerlendirmek amacıyla primer grubun ve rekürren grubun primer tümörleri karşılaştırılmış, rekürren grubun primer tümörlerinde CD1a+ Langerhans hücrelerinin anlamlı olarak daha az bulunduğu sonucuna varılmış, diğer belirteçler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

9. Rekürren grubun primer ve rekürren tümörleri karşılaştırıldığında, immün belirteçlerin ekspresyonlarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

10. Tümör histopatolojik tipinin immün infiltratla ilişkisini değerlendirmek amacıyla, tüm primer tümörler düşük ve riskli olarak gruplanıp immün infiltratlar karşılaştırıldığında, düşük riskli grupta CD25 ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Rekürren grubun primer ve rekürren tümörlerinin immün belirteçleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında, agresif histopatolojik tipe sahip olmanın anti-tümör immün yanıtı etkilemediği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Correia de Sa TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015;11:3011-21.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
3. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer.* 1995;75:707-14.
4. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Archives of dermatology.* 2000;136:1524-30.
5. Troyanova P, Danon S, Ivanova T. Nonmelanoma skin cancers and risk of subsequent malignancies: a cancer registry-based study in Bulgaria. *Neoplasma.* 2002;49:81-5.
6. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer.* 2001;95:7-11.
7. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24:312-29.
8. Zhang HG, Grizzle WE. Aging, immunity, and tumor susceptibility. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:83-102, vi.

9. Rangwala S, Tsai KY. Roles of the immune system in skin cancer. *Br J Dermatol*. 2011;165:953-65.
10. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
11. Fridman WH, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Cremer I, Fisson S, Damotte D, et al. Immune infiltration in human cancer: prognostic significance and disease control. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;344:1-24.
12. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:683-7.
13. Kaporis HG, Guttman-Yassky E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Darabi K, et al. Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3⁺ T cells in a Th2 dominant microenvironment. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2391-8.
14. Omland SH, Nielsen PS, Gjerdrum LM, Gniadecki R. Immunosuppressive Environment in Basal Cell Carcinoma: The Role of Regulatory T Cells. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:917-21.
15. Viac J, Bustamante R, Thivolet J. Characterization of mononuclear cells in the inflammatory infiltrates of cutaneous tumours. *Br J Dermatol*. 1977;97:1-10.
16. Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:293-307.
17. Pollack SV, Goslen JB, Sherertz EF, Jegasothy BV. The biology of basal cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:569-77.

18. Correia de Sa TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol.* 2015;11:3023-38.
19. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069-80.
20. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177:359-72.
21. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol.* 2007;156:1295-300.
22. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol.* 2005;152:481-8.
23. de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol.* 2012;148:347-54.
24. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
25. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e5909.

26. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-62.
27. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1950-5.
28. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136:1007-11.
29. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2012;120:721-6.
30. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:976-81.
31. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Hedayati MA, Grossman L. DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:1614-8.
32. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:446-52.

33. Jemec GB, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation*. 2003;75:253-7.
34. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154:498-504.
35. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:161-75.
36. Schirren CG, Rutten A, Kaudewitz P, Diaz C, McClain S, Burgdorf WH. Trichoblastoma and basal cell carcinoma are neoplasms with follicular differentiation sharing the same profile of cytokeratin intermediate filaments. *Am J Dermatopathol*. 1997;19:341-50.
37. Fan H, Khavari PA. Sonic hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest. *J Cell Biol*. 1999;147:71-6.
38. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e167-78.
39. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol*. 2006;15:667-77.
40. Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2:237-50.
41. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960;262:908-12.

42. Anderson DE, Taylor WB, Falls HF, Davidson RT. The nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Hum Genet.* 1967;19:12-22.
43. Barnes EA, Heidtman KJ, Donoghue DJ. Constitutive activation of the shh-ptc1 pathway by a patched1 mutation identified in BCC. *Oncogene.* 2005;24:902-15.
44. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Kohler B, Schonicke A, Scharwachter C, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2005;152:43-51.
45. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:17-9.
46. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol.* 1993;100:35S-41S.
47. Muller-Decker K. Cyclooxygenase-dependent signaling is causally linked to non-melanoma skin carcinogenesis: pharmacological, genetic, and clinical evidence. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:343-61.
48. Naruke Y, Nakashima M, Suzuki K, Kondo H, Hayashi T, Soda M, et al. Genomic instability in the epidermis induced by atomic bomb (A-bomb) radiation: a long-lasting health effect in A-bomb survivors. *Cancer.* 2009;115:3782-90.
49. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2008;40:886-91.

50. Nan H, Xu M, Kraft P, Qureshi AA, Chen C, Guo Q, et al. Genome-wide association study identifies novel alleles associated with risk of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3718-24.
51. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer.* 2009;125:909-17.
52. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B, Anaes. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16:394-401.
53. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:894-8.
54. Kore-eda S, Horiguchi Y, Ueda M, Toda K, Imamura S. Basal cell carcinoma cells resemble follicular matrix cells rather than follicular bulge cells: immunohistochemical and ultrastructural comparative studies. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:362-9.
55. LeBoit PE. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC; 2006.
56. Viera M, Amini S, Huo R, Oliviero M, Bassalo S, Rabinovitz H. A new look at fibroepithelioma of pinkus: features on confocal microscopy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2008;1:42-4.
57. Alhumaidi A. Practical immunohistochemistry of epithelial skin tumor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:698-708.

58. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4:11-24.
59. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:67-75.
60. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136:1012-6.
61. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2386-94.
62. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:836-64.
63. Ganti AK, Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: an uncommon manifestation of a common cancer. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:440-3.
64. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer*. 2014;50:774-83.

65. National Comprehensive Cancer Network Basal C, Squamous Cell Skin C. Basal cell and squamous cell skin cancers. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2:6-27.
66. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003412.
67. Lv R, Sun Q. A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *J Cell Biochem*. 2017;118:3686-95.
68. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:1222-31.
69. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol*. 2015;90:377-83.
70. Boztepe G, Hohenleutner S, Landthaler M, Hohenleutner U. Munich method of micrographic surgery for basal cell carcinomas: 5-year recurrence rates with life-table analysis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:218-22.
71. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:330-4.
72. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009;145:1431-8.
73. Schon MP, Schon M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:8-13.

74. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2017.
75. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:729-36.
76. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
77. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1990;323:789-95.
78. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB, Alberts DS. Dose response of retinol and isotretinoin in the prevention of nonmelanoma skin cancer recurrence. *Nutr Cancer*. 2010;62:1058-66.
79. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF, Jr., et al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1477-81.

80. Elmetts CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1835-44.
81. Bailey HH, Kim K, Verma AK, Sielaff K, Larson PO, Snow S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of {alpha}-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3:35-47.
82. Thomas L. On immunosurveillance in human cancer. *Yale J Biol Med.* 1982;55:329-33.
83. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565-70.
84. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017;8:761-73.
85. Mroue R, Bissell MJ. Three-dimensional cultures of mouse mammary epithelial cells. *Methods Mol Biol.* 2013;945:221-50.
86. Xu J, Feng Y, Song G, Gong Q, Yin L, Hu Y, et al. Tacrolimus Reverses UVB Irradiation-Induced Epidermal Langerhans Cell Reduction by Inhibiting TNF-alpha Secretion in Keratinocytes via Regulation of NF-kappaB/p65. *Front Pharmacol.* 2018;9:67.
87. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-64.

88. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112:1557-69.
89. Zhang Y, Zhang Y, Gu W, He L, Sun B. Th1/Th2 cell's function in immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2014;841:45-65.
90. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014;6:13.
91. Tashireva LA, Perelmuter VM, Manskikh VN, Denisov EV, Savelieva OE, Kaygorodova EV, et al. Types of Immune-Inflammatory Responses as a Reflection of Cell-Cell Interactions under Conditions of Tissue Regeneration and Tumor Growth. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82:542-55.
92. Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med*. 1998;188:287-96.
93. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2007;9:212.
94. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf*. 2000;23:101-13.
95. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1-17; quiz 8-20.

96. Dupuy P, Bagot M, Michel L, Descourt B, Dubertret L. Cyclosporin A inhibits the antigen-presenting functions of freshly isolated human Langerhans cells in vitro. *J Invest Dermatol*. 1991;96:408-13.
97. Sauma D, Fierro A, Mora JR, Lennon-Dumenil AM, Bono MR, Roseblatt M, et al. Cyclosporine preconditions dendritic cells during differentiation and reduces IL-2 and IL-12 production following activation: a potential tolerogenic effect. *Transplant Proc*. 2003;35:2515-7.
98. Abdul M, Charron D, Haziot A. Selective effects of cyclosporine a on Th2-skewed dendritic cells matured with viral-like stimulus by means of toll-like receptors. *Transplantation*. 2008;86:880-4.
99. Han W, Ming M, He TC, He YY. Immunosuppressive cyclosporin A activates AKT in keratinocytes through PTEN suppression: implications in skin carcinogenesis. *J Biol Chem*. 2010;285:11369-77.
100. Walsh SB, Xu J, Xu H, Kurundkar AR, Maheshwari A, Grizzle WE, et al. Cyclosporine a mediates pathogenesis of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma by augmenting epithelial-mesenchymal transition: role of TGFbeta signaling pathway. *Mol Carcinog*. 2011;50:516-27.
101. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ*. 1995;310:1491-5.
102. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg*. 2005;31:38-42; discussion

103. Smoller BR, Warnke RA. Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia and relationship to primary cutaneous epithelial neoplasms. *J Cutan Pathol.* 1998;25:160-4.
104. Kutting B, Drexler H. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83:843-54.
105. Kripke ML. Latency, histology, and antigenicity of tumors induced by ultraviolet light in three inbred mouse strains. *Cancer Res.* 1977;37:1395-400.
106. Nestle FO, Burg G, Fah J, Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Human sunlight-induced basal-cell-carcinoma-associated dendritic cells are deficient in T cell co-stimulatory molecules and are impaired as antigen-presenting cells. *Am J Pathol.* 1997;150:641-51.
107. Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautes-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene.* 2010;29:1093-102.
108. Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996;77:1303-10.
109. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, Thibodeau R, Schelter J, Koba S, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol.* 2011;29:1539-46.
110. Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC, Jr., Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma

are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:646-53.

111. Imiquimod for superficial and in situ skin malignancy. *Drug Ther Bull*. 2009;47:113-6.

112. Wolf IH, Kodama K, Cerroni L, Kerl H. Nature of inflammatory infiltrate in superficial cutaneous malignancies during topical imiquimod treatment. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:237-41.

113. De Giorgi V, Salvini C, Chiarugi A, Paglierani M, Maio V, Nicoletti P, et al. In vivo characterization of the inflammatory infiltrate and apoptotic status in imiquimod-treated basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2009;48:312-21.

114. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg*. 2004;30:116-20.

115. Zemelman V, Silva P, Sazunic I. Basal cell carcinoma: analysis of regression after incomplete excision. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e425.

116. Fujimura T, Kakizaki A, Kambayashi Y, Aiba S. Basal cell carcinoma with spontaneous regression: a case report and immunohistochemical study. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:125-32.

117. Rawlins J, Platt A, Gowda P. Regression of BCC following immunosuppression withdrawal in a renal transplant recipient. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:717-8.

118. Wellenstein MD, de Visser KE. Cancer-Cell-Intrinsic Mechanisms Shaping the Tumor Immune Landscape. *Immunity*. 2018;48:399-416.
119. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:468-73.
120. Szewczyk MP, Pazdrowski J, Danczak-Pazdrowska A, Golusinski P, Majchrzak E, Luczewski L, et al. Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:146-51.
121. Sari E. Non-metastatic Non-melanoma Skin Cancers: Our 3 Years of Clinical Experiences. *World J Plast Surg*. 2017;6:305-12.
122. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging Dis*. 2017;8:643-61.
123. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol*. 2000;136:1318-24.
124. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA, Clark J, Kimlin MG, Neale RE. Cutaneous markers of photo-damage and risk of Basal cell carcinoma of the skin: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1483-9.
125. Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusinski P, Danczak-Pazdrowska A, Luczewski L, Marszalek S, et al. Basal cell carcinoma in farmers: an occupation group at high risk. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89:497-501.

126. Iljin A, Zielinski T, Antoszewski B, Sporny S. Clinicopathological analysis of recurrent basal cell carcinoma of the eyelid. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:42-6.
127. Bartos V, Pokorny D, Zacharova O, Haluska P, Doboszova J, Kullova M, et al. Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011;20:67-75.
128. Hallock GG, Lutz DA. A prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis and significance of positive margins in nonmelanoma skin cancers. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:942-7.
129. Halliday GM, Patel A, Hunt MJ, Tefany FJ, Barnetson RS. Spontaneous regression of human melanoma/nonmelanoma skin cancer: association with infiltrating CD4+ T cells. *World J Surg.* 1995;19:352-8.
130. Padoveze EH, Chiacchio ND, Ocampo-Garza J, Cernea SS, Belda W, Sotto MN. Macrophage subtypes in recurrent nodular basal cell carcinoma after Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol.* 2017;56:1366-72.
131. Omland SH. Local immune response in cutaneous basal cell carcinoma. *Dan Med J.* 2017;64.
132. Rotsztejn H, Jesionek-Kupnicka D, Trznadel-Budzko E. Decreased number of Langerhans cells in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:471-3.

133. Santos I, Mello RJ, Santos IB, Santos RA. Quantitative study of Langerhans cells in basal cell carcinoma with higher or lower potential of local aggressiveness. *An Bras Dermatol*. 2010;85:165-71.
134. Shevchuk Z, Filip A, Shevchuk V, Kashuba E. Number of Langerhans cells is decreased in premalignant keratosis and skin cancers. *Exp Oncol*. 2014;36:34-7.
135. Smolle J, Soyer HP, Ehall R, Bartenstein S, Kerl H. Langerhans cell density in epithelial skin tumors correlates with epithelial differentiation but not with the peritumoral infiltrate. *J Invest Dermatol*. 1986;87:477-9.

8. ÖZET

Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrensle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Bazal hücreli karsinom (BHK), tüm dünyada en sık görülen kanser tipidir. İmmün sistemin kansere karşı koruma sağladığı ve kanser prognozunu etkileyebildiği bilinmektedir. İmmün baskılanmış kişilerde, pek çok tümörde olduğu gibi, deri kanserleri de daha sık görülmekte ve daha agresif seyir göstermektedir.

Bu çalışmada, peritümöral immün infiltratın BHK rekürrensine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya BHK tanısı almış, tanıdan sonraki 5 yıl içinde rekürrens göstermemiş 30 hasta ile tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde aynı anatomik bölgede tümör rekürrensi saptanmış 29 hasta alınmış; hasta yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, komorbidite varlığı, solar elastoz varlığı, lezyonun ortaya çıkışından primer tümör eksizyonuna kadar geçen süre, tümörün histopatolojik tipi gibi demografik ve klinik özelliklerin rekürrens riski üzerine etkisi incelenmiştir. İmmünohistokimya yöntemiyle CD4, CD8, CD25, Foxp3, CD68, CD163 ve CD1a boyaması yapılarak semi-kantitatif olarak değerlendirilmiş, BHK hastalarındaki immün infiltratın bileşimi, rekürrens ve histopatolojik tip üzerine etkileri araştırılmıştır.

Lezyonun ortaya çıkışından primer tümör eksizyonuna kadar geçen sürenin tümör rekürrens riski ile ilişkili olduğu saptanmış, her üç tümör grubunda (primer grubun tümörleri, rekürren grubun primer ve rekürren tümörleri)

peritümöral immün infiltratın CD4+ T-hücrelerden zengin, CD1a+ Langerhans hücrelerinden fakir olduğu belirlenmiştir. BHK tümör mikroçevresinde CD163+ M2 makrofajların CD68+ M1 makrofajlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Rekürren grubun primer tümörlerinde CD8 ifadenmesinin CD4'e göre daha düşük olduğu saptanırken, anti-tümör immün yanıtta görevli sitotoksik T-lenfositlerin sayıca az olmasının rekürrensle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, CD1a ifadenmesinin primer grupta, rekürren grubun primer tümörlerine göre anlamlı olarak fazla olduğu belirlenmiş, rekürren olgularda tümör mikroçevresindeki antijen sunumunun bozulmasının, anti-tümör immün yanıtı bozarak rekürrens riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, BHK tümör mikroçevresinin M2 makrofajlardan zengin, Langerhans hücrelerinden fakir, immünsüpresif bir ortam olduğu; rekürrens göstermeyen tümörlerle karşılaştırıldığında, rekürren tümörlerin primer tümörlerinde, peritümöral immün infiltratın daha az CD1a+ Langerhans hücresi ve CD8+ sitotoksik T hücre içerdiği saptanmış, bu durumun anti-tümör immün yanıtta bozulmaya, dolayısıyla da rekürrense ortam hazırlayabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, literatürde daha önce BHK mikroçevresindeki immün infiltratı bu kadar detaylı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmaması nedeniyle önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinom, anti-tümör immün yanıt, tümör mikroçevresi

9. SUMMARY

Assessment of The Relationship Between Tumor Recurrence and Peritumoral Immune Infiltrate in Basal Cell Carcinoma

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common tumor type worldwide. The immune system is known to provide protection against cancer and affect cancer prognosis. Many tumor types including skin cancers are more frequent and more aggressive in immune compromised individuals.

In this study, we aimed to investigate the effect of the immune infiltrate on the tumor recurrence in BCC. Thirty patients with histopathologically confirmed BCC who did not show any recurrence for five years, and twenty-nine patients with biopsy confirmed BCC who showed tumor recurrence on the same anatomic site where the primary tumor occurred, were included in the study. The effects of demographic and clinical characteristics such as age, age at diagnosis, sex, presence of comorbidities, presence of solar elastosis, time between the appearance of the lesion and the excision of the primary tumor and the histopathologic type of tumor on tumor recurrence were investigated. Expressions of CD4, CD8, CD25, Foxp3, CD68, CD163 and CD1a were immunohistochemically assessed. The composition and the effects of the peritumoral immune infiltrate on tumor recurrence and histopathologic type were evaluated.

The time between the appearance of the lesion and the excision of the primary tumor was found to be correlated with recurrence risk. In all three types of tumors (primary group, primary and recurrent tumors of recurrent group), the

peritumoral infiltrate was found to be rich in CD4⁺ T-cells and sparse in CD1a⁺ Langerhans cells. The peritumoral infiltrate was also found to be richer in CD163⁺ M2 macrophages compared to CD68⁺ M1 macrophages. In the primary tumors of the recurrent group, CD8 expression was found to be significantly lower than CD4 expression, and the sparsity of CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes, which play a key role in anti-tumor immune response, was thought to be related to the recurrence risk. Moreover, CD1a expression was found to be significantly higher in the primary group compared to the primary tumors of the recurrent group, and impaired antigen presentation in recurrent group was assumed to be possibly responsible for the tumor recurrence.

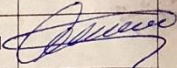
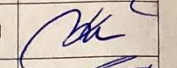
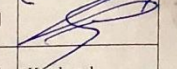
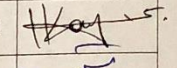
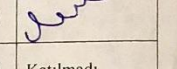
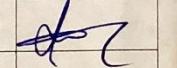
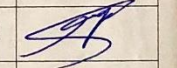
In our study, BCC tumor microenvironment was found to be an immunosuppressive environment rich in M2 macrophages and sparse in Langerhans cells. Recurrent tumors were found to contain less CD1a⁺ Langerhans cells and cytotoxic T-cells compared to non-recurrent tumors, and this was thought to cause a further immunosuppression; thus leading to recurrence. This study bears importance as it is the first research that evaluates BCC microenvironment in such detail.

Keywords: Basal cell carcinoma, anti-tumor immune response, tumor microenvironment

10. EKLER

EK-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Karar Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrenste İlişkinin Değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Nilser İLTER							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Deri ve Zührevi Hastalıklar AD./ G.Ü.T.F.							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.08.2017	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 371	Toplantı tarihi: 14.08.2017							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza			
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N. Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

EK-2: Çalışmada kullanılan olgu rapor formları

OLGU RAPOR FORMU (Primer Hasta-Kontrol)
Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrense İlişkisinin Değerlendirilmesi

+

Hasta Adı		Hasta No-Biyopsi No		Yaş
Cinsiyet		Komorbiditeler	Solar Elastoz	
Tanı Yaşı	Tanı Yılı	Sikayet Başlangıç Tarihi	Materyalin Alınma Tarihi	Tümör Yeri
Rekürrens Durumu	Rekürrens Tümörün Yeri	Rekürrens Tarihi	İlk Operasyondan Rekürrense Kadar Geçen Süre	
İmmünohistokimya Bulguları				
CD4	(-)	(+)	(++)	(+++)
CD8	(-)	(+)	(++)	(+++)
CD25	(-)	(+)	(++)	(+++)
Foxp3	(-)	(+)	(++)	(+++)
CD68	(-)	(+)	(++)	(+++)
CD163	(-)	(+)	(++)	(+++)
CD1a	(-)	(+)	(++)	(+++)
Notlar				

OLGU RAPOR FORMU (Rekürren Tümör)
Bazal Hücreli Karsinomda Peritümöral İmmün İnfiltratın Rekürrense İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hasta Adı		Hasta No		Yaş	
Cinsiyet		Komorbiditeler		Solar Elastoz	
Tanı Yaşı	Tanı Yılı	Şikayet Başlangıç Tarihi	Materyalin Alınma Tarihi	Tümör Yeri	
Rekürrens Durumu	Rekürrens Tümörün Yeri	Rekürrens Tarihi		İlk Operasyondan Rekürrense Kadar Geçen Süre	
İmmünohistokimya Bulguları (Primer Tümör)					
CD4		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD8		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD25		(-)	(+)	(++)	(+++)
Foxp3		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD68		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD163		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD1a		(-)	(+)	(++)	(+++)
İmmünohistokimya Bulguları (Rekürren Tümör)					
CD4		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD8		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD25		(-)	(+)	(++)	(+++)
Foxp3		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD68		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD163		(-)	(+)	(++)	(+++)
CD1a		(-)	(+)	(++)	(+++)
Notlar					

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Burcu Beksac

Ünvanı : Araştırma Görevlisi Doktor

Doğum Tarihi ve Yeri : 23 Ağustos 1989, İstanbul

İş Adresi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Beşevler-Ankara

Cep Telefonu : 533 4137013

E-mail : burcubeksac@gmail.com

EĞİTİM:

Yıl : 2013-2018

Kurum : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bölüm : Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Eğitim : Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Eğitimi

Yıl : 2010-2017

Kurum : Hacettepe Üniversitesi Kansere Enstitüsü

Bölüm : Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi
Programı

Eğitim : Doktora

Yıl : 2006-2012

Kurum : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Eğitim : Tıp Doktoru

YABANCI DİLLER:

İngilizce, Fransızca

DENEYİMLER:

Yıl : Ekim 2015
Kurum : MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
Bölüm : Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy
Pozisyon : Gözlemci doktor

Yıl : Ekim 2014
Kurum : University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital
Bölüm : Dept. of Dermatology, Copenhagen, Denmark
Pozisyon : Gözlemci araştırmacı

Yıl : Nisan 2012
Kurum : Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA
Bölüm : Dept. of Gynecologic Oncology
Pozisyon : Gözlemci

Yıl : Ağustos 2010
Kurum : Carémeau University Hospital, Nîmes, France
Bölüm : Dept. of Gynecology and Obstetrics
Pozisyon : Yaz stajı

Yıl : Haziran-Ağustos 2009
Kurum : Institute of Medical Science, University of Toronto
Bölüm : Dept. of Trauma Surgery (John Marshall Lab.), Toronto, Canada
Pozisyon : Tıbbi Bilimler Enstitüsü Yaz Araştırma Programı Yaz Öğrencisi
(Summer Student in Institute of Medical Science Summer Research Program)

Yıl : Ağustos 2008
Kurum : Infant Jesus Teaching Hospital, Warsaw, Poland
Bölüm : Dept. of Gynecology

Pozisyon : Yaz stajı

ÜYESİ OLDUĞU BİLİMSEL KURUM VE DERNEKLER:

- Ulusal Psoriasis Derneği (2014-)
- Türk Dermatoloji Derneği (2014-)
- Diagnostik Dermatopatoloji Derneği (2014-)
- Türk İmmünoloji Derneği (2015-)
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (2016-)

ARAŞTIRMA PROJELERİ:

Adı: Mikozis fungoides mikroçevresinde bulunan dermal fibroblastların antitümör immün yanıtı etkisi (MDPhD Tezi)

TÜBİTAK Proje Numarası: 114S443

YAYINLAR:

ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. BEKSAÇ B., Adısen E., Gurer MA., "Treatment of Generalized Pustular Psoriasis of Pregnancy with Infliximab", Cutis, (Yayınlanmak üzere kabul edildi, baskıda)
2. Theut Riis, P., Saunte, D.M., Benhadou, F., Del Marmol, V., Guillem, P., El-Domyati, M., Abdel-Wahab, H., Antoniou, C., Dessinioti, C., Gurer, M.A., BEKSAÇ, B., Szepietowski, J.C., Matusiak, L., Emtestam, L., Lapins, J., Riad,

H., Doss, N., Massa, A.F., Hamzavi, I., Nicholson, C., Dolenc-Voljc, M., Kim, K.H., Ohn, J., Zouboulis, C.C., Karagiannidis, I., Mokos, Z.B., Durinec, P., Jemec, G.B.E. Low and High Body Mass Index in Hidradenitis Suppurativa Patients-Different Subtypes? J Eur Acad Dermatol Venereol, (2017).

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. SAHİN B., Karadag O., Kilic L., Dogan I., Isik M., Akdogan A., Apras Bilgen S., Ertenli I., Kiraz S. “How Much Safe is Interferon Treatment in Behcet's Disease?”, 15th International Conference on Behcet's Disease, 13-15 Temmuz 2012, Yokohama, Japan. (Sözlü sunum)
2. BEKSAÇ B., Gunaydin G., Guc D., “Isolation and characterization of lymphocytes and fibroblasts from the skin of mycosis fungoides patients”, 4th European Congress of Immunology, 6-9 Eylül 2015, Viyana, Avusturya. (Poster sunumu)
3. BEKSAÇ B., Gok B., Guc D., “Proliferative Response of CD4+ Peripheral Helper T-cells to Fibroblasts Obtained from Lesional and Normal Skin of Mycosis Fungoides Patients”, 3rd International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress, 27-30th Nisan 2016, Antalya, Türkiye. (Poster sunumu)
4. BEKSAÇ B., Terzi Y.K., Gok B. Guc D., “The Effect Of Fibroblasts On Anti-Tumor Immune Response And Proliferation Of Malignant Lymphocytes Obtained From Mycosis Fungoides Lesions”. 25th European Academy of

Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (Sözlü e-poster sunumu)

5. Adisen E., BEKSAÇ B., Sayar E., Gulekon A., Memis L., “Papular Acantholytic Dyskeratosis of the Vulva: An Unusual Diagnosis”, 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (E-poster sunumu)

6. BEKSAÇ B., Adisen E., “Hidradenitis Suppurativa and Familial Mediterranean Fever in the Same Patient: A Rare Association”, 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (E-poster sunumu)

7. Adisen E., BEKSAÇ B., Karcaaltincaba D., Gurer M.A., “Pemphigoid Gestationis Resulting in an Adverse Pregnancy Outcome: Hearing Loss in the Newborn”, 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (E-poster sunumu)

8. BEKSAÇ B., Adisen E., Erdem O., Gurer M.A., “Mycosis Fungoides in Husband and Wife”, 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (E-poster sunumu)

9. Adisen E., BEKSAÇ B., Dursun A., Gurer M.A., “Nodular Scleroderma Associated with Malignancy”, 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 Eylül-2 Ekim 2016, Viyana, Avusturya. (E-poster sunumu)

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. BEKSAÇ B., Öztaş M.Ö., “Sjogren's Syndrome”. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, Special Topics 2014;7(3):50-8
2. BEKSAÇ B., Öztaş M.Ö., “Mesotherapy and Lipolysis”. Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetologic Dermatology, Special Topics 2014;7(4):31-8
3. Beksaç K., BEKSAÇ B., “Surgical Management of Malignant Melanoma”. Acta Oncologica Turcica, 2016;49(2):111-22

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. ŞAHİN B., Malam Z., Marsall J. “Pre-B Hücre Koloni Artırıcı Faktör (PBEF) İle Uyarılan Gecikmiş Apoptoz Mekanizması” 20. Ulusal İmmünoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2009, Girne, Kıbrıs. (Poster sunumu)
2. BEKSAÇ B., Acar E.M., Gürer M.A. “Her Oral-Genital Aft Olgusu Behçet Hastalığı Değildir: Bir Siklik Nötropeni Olgusu” 21. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 13-17 Ekim 2013, Ankara, Türkiye. (Poster sunumu)
3. BEKSAÇ B., Adışen E., Gurer M.A. “Gebeliğin Generalize Püstüler Psoriasisinin İnflksimabla Tedavisi” 1. Ulusal Psoriasis Sempozyumu, 4-6 Nisan 2014, Antalya, Türkiye. (Poster sunumu)
4. BEKSAÇ B., Acar E.M., İlter N., Ertunç O., Akyürek N. “Zor Bir Kutanöz Lenfoma Olgusu: Periferik T-hücreli Lenfoma, Başka Şekilde Sınıflandırılmamış”

25. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 21-25 Ekim 2014, Antalya, Türkiye. (Sözlü bildiri)

5. BEKSAÇ B., Polat M. “A Case of cutaneous metastasis: Bronchial mucoepidermoid carcinoma.” XXVth National Dermatology Congress, 21-25 October 2014, Antalya, Turkey. (Poster sunumu)

6. BEKSAÇ B., Terzi Y.K., Gök B. Güç D., “Erken Evre Mikozis Fungoideste Kanserle İlişkili Fibroblastlar İnterferon-Gama (IFN- γ) Üzerinden Antitümör Yanıtı Destekler.” 22. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 19-23 Nisan 2017. (Poster Bildirisi)

ÖDÜLLER VE BURSLAR:

1. Toronto Üniversitesi Tıbbi Bilimler Enstitüsü Yaz Araştırma Programı Yaz Öğrencisi Bursu, Haziran-Ağustos 2009, Toronto, Kanada.

2. 20. Ulusal İmmünoloji Kongresi Katılım Bursu, 19-22 Ekim 2009, Girne, KKTC.

3. 15. Uluslararası Behçet Konferansı’nda sözlü sunum için TÜBİTAK 2224 Uluslararası bilimsel aktivitelere katılım bursu, Ağustos 2012.

4. Sözlü Sunum Birincilik Ödülü: XXV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, Türk Dermatoloji Derneği Ödülü , Ekim 2014

5. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress katılım bursu, Türk Dermatoloji Derneği, Eylül 2016

6. 6. Dermatoimmünoloji ve Allerji Güz Okulu, Bodrum, Sözlü Bildiri
Birincilik Ödülü, Eylül 2016.