



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA CD56 VE SMA
İMMÜNREAKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selin YİRMİBEŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA CD56 VE SMA
İMMÜNREAKTİVİTESİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selin YİRMİBEŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şaduman BALABAN ADIM

BURSA – 2021

İÇİNDEKİLER

Özet	iv
Abstract.....	vi
Giriş	1
1. Genel Özellikler	1
2. Derinin Embriyolojisi ve Histolojisi	2
2.1. Embriyoloji	2
2.2. Histoloji	3
3. Bazal Hücreli Karsinom	4
3.1. Epidemiyoloji.....	4
3.2. Etiyoloji	5
3.3. Patogenez ve Genetik Faktörler	6
3.4. Klinik Özellikler	8
3.4.1. Genel Klinik Özellikler	8
3.4.2. Rekürrens.....	11
3.4.3. Metastaz.....	13
3.5. Patolojik Özellikler	14
3.5.1. Histopatoloji.....	14
3.5.2. Histopatolojik Subtipler	15
3.5.3. İmmünohistokimya	22
3.6. Ayırıcı Tanı	22
3.7. Tedavi.....	24
4. İmmünohistokimyasal Belirteçler	25
4.1. CD56 (NCAM).....	25
4.2. Sinaptofizin	25
4.3. Kromogranin A.....	26
4.4. SMA.....	26

4.5. Desmin.....	26
4.6. Kaldesmon.....	27
4.7. BCL-2.....	27
4.8. Ki67.....	27
Gereç ve Yöntem.....	29
1. Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi.....	29
2. İmmünohistokimyasal Yöntem.....	30
2.1. İmmünohistokimyasal Boyama.....	30
2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	31
2.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
Bulgular.....	33
1. Genel Bulgular.....	33
2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	36
2.1. Bazal Hücreli Karsinomların CD56, Sinaptofizin ve Kromogranin ile İmmünreaktivite İlişkileri.....	36
2.2. Bazal Hücreli Karsinomların SMA, Desmin ve Kaldesmon ile İmmünreaktivite İlişkileri.....	37
2.3. Bazal Hücreli Karsinomların BCL-2 ve Ki67 ile İmmünreaktivite İlişkileri.....	38
2.4. CD56 ve SMA İmmünreaktivite İlişkileri ile Rekürrens ve Risk Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	38
2.6. Ki67 Proliferasyon İndeksi İle Histopatolojik Subtipler, Rekürrens Varlığı ve Risk Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	40
2.7. Ki67 Proliferasyon İndeksi İle CD56 ve SMA Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	41
Tartışma ve Sonuç.....	45
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	62

Özgeçmiş.....	63
---------------	----

ÖZET

Bazal hücreli karsinom (BHK) insanda en sık görülen malignite olup, tüm deri tümörlerinin %70'ini oluşturur. BHK'ler keratotik, ektrin, apokrin, matrikal, sebase, folliküler diferansiyasyon ve daha az sıklıkla, immünohistokimyasal belirteçlerle saptanabilen myoepitelyal, nöronal ve nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir. Günümüzde kökenleri tartışmalı olan BHK'lerin olası pluripotent kök hücre kökeni, histopatolojik olarak bu tümörlerin çok çeşitli diferansiyasyon gösteren formlarına rastlanmasındaki temel sebep olarak düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, BHK'lerde nöroendokrin ve düz kas diferansiyasyon profilinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçlar ile BHK'lerde histopatolojik subtipler ve rekürrens riski arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2020 yılları arasında BHK ve bazoskuamöz karsinom tanısı almış 128 olgu çalışmaya dahil edildi. Tümörlerde immünohistokimyasal olarak CD56, Sinaptofizin, Kromogranin-A, Düz kas aktin (SMA), Desmin, Kaldesmon, Bcl-2 ve Ki67 ekspresyonları değerlendirildi.

Nöroendokrin belirteçlerden CD56 ile olguların %77,3'ünde, Kromogranin-A ile %13,3'ünde ve Sinaptofizin ile %0,8'inde boyanma saptandı. Düz kas belirteçlerinden SMA ile olguların %78,1'inde boyanma görülürken Desmin ve Kaldesmon immünreaktivitesi gösteren tümör izlenmedi. Histopatolojik rekürrens risk grupları ile CD56 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Rekürrens varlığı ve histopatolojik rekürrens risk grupları ile SMA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, BHK'lerin büyük bir kısmında SMA ekspresyonu izlenirken diğer düz kas belirteçleriyle boyanma olmaması bu tümörlerde düz kas farklılaşmasını desteklememektedir. CD56 ekspresyonu BHK'lerin büyük bir kısmında saptanırken diğer nöroendokrin belirteçlerle boyanma oranının azlığı, CD56'nın tek başına nöroendokrin diferansiyasyon yönünde belirleyici olamayacağını göstermektedir. CD56 ile birlikte diğer nöroendokrin

belirteçlerden en az birinin ekspresyonu BHK'lerde nöroendokrin farklılaşmayı destekleyebileceği gibi prognostik bir önemi yoktur. CD56, yüksek rekürrens riski gösteren gruptaki BHK'lerin tespitinde prognostik amaçla kullanılabilir. SMA ve CD56 antijenlerinin ayırıcı tanıdaki fonksiyonunun gösterilmesi adına farklı kutanöz tümörlerde ekspresyon oranları araştırıldıktan sonra, BHK'lerde tanısal amaçla kullanımı uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, CD56, immünohistokimya, SMA

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy in humans, accounting for 70% of all skin tumors. BCCs may show keratotic, eccrine, apocrine, matrixial, sebaceous, follicular differentiations as well as myoepithelial, neuronal, and neuroendocrine differentiation that can be detected immunohistochemically. The possible pluripotent stem cell origin of BCCs, whose origins are controversial today, is thought to be the main reason for the histopathologically different morphologies of these tumors.

The aim of this study is to evaluate the neuroendocrine and smooth muscle differentiation profiles in BCCs and to investigate whether there is a relationship between the results obtained and the histopathological subtypes and the risk of recurrence.

128 cases diagnosed with BCC and basosquamous carcinoma between 2013-2020, in Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Surgical Pathology were included in the study. Immunohistochemical studies of CD56, synaptophysin, chromogranin-A, smooth muscle actin (SMA), desmin, caldesmon, bcl-2 and ki67 were applied.

77.3% of the cases expressed CD56, 13.3% expressed chromogranin-A in and 0.8% expressed synaptophysin. 78.1% of the cases showed SMA positivity while no tumor showed desmin and caldesmon immunoreactivity. A statistically significant correlation between histopathological recurrence risk groups and CD56 expression was found ($p < 0.05$). No significant correlation was found between recurrence, histopathological recurrence risk groups and SMA expression.

In conclusion, while SMA expression is observed in most BCCs, the absence of staining with other smooth muscle markers does not support smooth muscle differentiation in these tumors. While CD56 expression is detected in most BCCs, the low rate of staining with other neuroendocrine markers indicates that CD56 alone cannot be a predictor of neuroendocrine differentiation. Although the expression of at least one of the other neuroendocrine markers together with CD56 may support neuroendocrine

differentiation in BCCs, it has no prognostic significance. CD56 can be used for prognostic purposes in the detection of high recurrence risk BCCs. After the investigation of the expression rates of these two antigens in different cutaneous tumors, it may be appropriate to use them for diagnostic purposes in BCCs.

Keywords: Basal cell carcinoma, CD56, immunohistochemistry, SMA

GİRİŞ

1. Genel Özellikler

Bazal hücreli karsinom (BHK) insanda en sık görülen malignite olup, tüm deri tümörlerinin %70'ini oluşturur. Ultraviyole (UV) ışın maruziyeti etiolojide yer alan primer etkindir. İnsidansı coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte, açık tenli insanlarda görülme sıklığı daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, giderek artan sıklıkla birlikte, yılda 100.000'de ortalama 576 kişi BHK tanısı almaktadır (1,2). BHK nadiren metastatik hastalığa ya da hastalık nedeni ölüme sebep olur. Ancak, tümörün giderek artan insidansı ve lokal agresif davranışıyla ciddi morbidite sebebi olması sağlık sistemine yük olarak geri dönmektedir (3).

BHK'nin hücre kökeni tartışmalıdır. 1903 yılında, ilk kez bu tümörlerin interfolliküler epidermisin bazal hücre tabakasından köken aldığı önerisi ortaya atılmıştır. Daha sonra, Lever tarafından inkomplet diferansiyasyon gösteren, immatür folliküler germinatif hücrelerden kaynaklandığı savunulmuştur. Sonraki yıllarda, follikül kök hücrelerine immünojenotipik olarak benzerliği gösterilmiştir (4,5). BHK'nin olası pluripotent kök hücre kökeni, histopatolojik olarak bu tümörün çok çeşitli diferansiyasyon gösteren formlarına rastlanmasındaki temel sebep olarak düşünülmektedir. Literatürde morfolojik olarak keratotik, ekrin, apokrin, matrikal, sebace, folliküler diferansiyasyona sahip ve daha az sıklıkla, immünohistokimyasal belirteçlerle saptanan myoepitelyal, nöronal ve nöroendokrin diferansiyasyonlu olgular bildirilmiştir (6–12).

Araştırmamızda, BHK olgularında immünohistokimyasal olarak nöroendokrin ve düz kas belirteçlerinin antijen ekspresyon oranları ile gerçek nöroendokrin ve düz kas diferansiyasyon profilinin araştırılması hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlar ile, prognoz gösteren histopatolojik subtipler ve rekürrens riski arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş ve bu belirteçlerin BHK tanı ve ayırıcı tanısındaki fonksiyonunun saptanması amaçlanmıştır.

2. Derinin Embriyolojisi ve Histolojisi

Deri, vücuttaki en büyük organdır ve epidermis, dermis ve subkutan yağ doku olmak üzere üç komponentten oluşur. Dış etkenlere karşı fiziksel bariyer oluşturmak, vücut ısısını ve elektrolit dengesini düzenlemek gibi fonksiyonlarının yanı sıra duyu organı olarak da görev yapar. Kutanöz patolojileri anlamak için derinin embriyolojik gelişiminin ve histolojisinin gözden geçirilmesi önemlidir (13).

2.1. Embriyoloji

Epidermis ektodermden, dermis ve subkutan yağ doku ise mezodermden gelişir. Deri ekleri ise epidermisten farklılaşır ve dermise doğru büyürler (13).

Epidermis: Embriyo başlangıçta tek sıralı ektoderm tabakası ile örtülüdür. 6-8. haftada, yüzeyde periderm tabakası ve bazalde germinatif tabaka olmak üzere iki sıralı ilk epidermis taslağı oluşmaya başlar. Bazal germinatif tabaka 11. haftada stratum germinatumu oluşturur. Periderm tabakası ise 23. haftada dökülür ve keratinizasyon başlar. Nöral kristadan göç eden erken melanositler, CD34 + hematopoetik progenitör hücrelerden köken alan Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri 8-10. haftalarda ortaya çıkar. Hücreler arası bağlantı proteinleri iki tabakalı embriyonik epidermiste görülmeye başlar. Birinci trimesterin sonunda dermoepidermal bileşkenin komponentleri matür derininkine benzer durumdadır. Neonatal epidermis 4. ayda tam olarak gelişir (13,14).

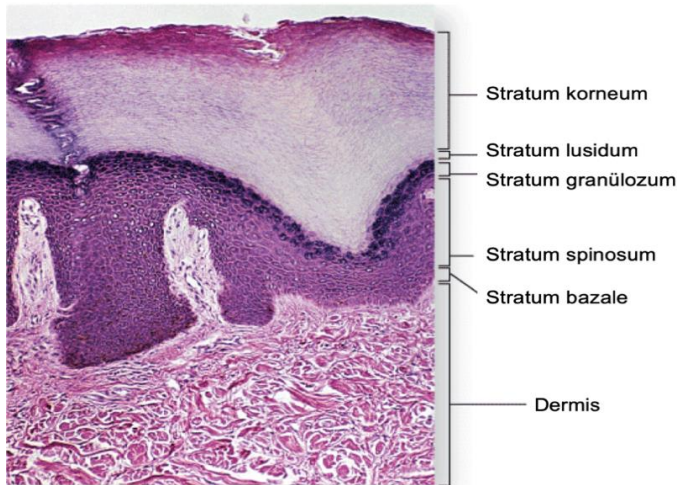
Dermis: Dermis, yüzey ektodermin altında yer alan primitif mezenkimden köken alır. 14-21. haftalarda dermisi oluşturan temel hücreler olan fibroblastlar sayıca artmış ve aktif durumdadır. Fibroblastlar kollajen ve elastik fibrillerin üretiminden sorumludur. Fetal derminin tip 3 kollajen içeriği fazlayken, erişkinde tip 1 kollajen baskındır. Papiller ve retiküler dermis 15. haftadan itibaren seçilebilir (13,14).

Yirmidördüncü haftadan doğuma kadar geçen süre boyunca, primitif mezenkimal hücrelerden köken alan adipositler subkutan yağ dokuda birikirler (13).

2.2. Histoloji

Epidermis: Keratinositler epidermisteki baskın hücrelerdir. Daha az sayıda olmak üzere melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri mevcuttur. Keratinositlerin dermisten yüzeye doğru matürasyonu ile epiderminin 4 farklı tabakası oluşur; a) bazal tabaka (stratum bazale), b) skuamöz tabaka (stratum spinosum), c) granüler tabaka (stratum granulosum), d) boynuzsu tabaka (stratum korneum). Bunlar dışında, akrall bölgelerde stratum granulosum ve stratum korneum arasında şeffaf, stratum lusidum katmanı izlenir (Şekil-1) (13,15,16).

Stratum bazale, epiderminin yenilenmesi için devamlı prolifere olan dar sitoplazmalı, küboidal – kolumnar hücrelerden oluşur. Stratum spinosum, eozinofilik sitoplazmalı, ovoid nükleuslu keratinositler ve belirgin hücreler arası köprüler ile karakterizedir. Stratum spinosum ve bazal tabakaya birlikte stratum malpighi adı verilir. Stratum granulosum ismini, yoğun bazofilik keratohyalen granüller içeren keratinositlerden alır. Epiderminin en dış tabakası olan stratum korneum ise, yüzeye doğru prolifere olan, artık nükleuslarını kaybedip yassılaştırmış, tam matürasyon gösteren keratinositlerden oluşur (17).



Şekil-1: Epiderminin katmanları (15).

Dermis: Epidermisi destekleyen ve subkutan yağ dokuya bağlayan bağ dokusudur. Yüzeyde papiller dermis ve altında retiküler dermis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Papiller dermis ismini epiderminin parmakları

uzantılarının altında yer almasından alır. Tip 3 kollajen, ince elastik fibriller, bol fibroblast içeriğiyle ince, gevşek bir görünüme sahiptir ve yüzeysel damar pleksusları burada yerleşmiştir. Retiküler dermis ise papiller dermise göre daha kalın, yoğun, kaba kollajen içeriğine sahiptir. Derin damar pleksusları ve deri eki yapılarının çoğunluğu burada yer alır (13,15,17).

Deri eki yapıları kıl follikülleri, sebace bezler ve ter bezlerinden oluşur. Kıl follikülü, sebace bez ve erekteör pili kası bir arada pılar üniteyi oluştururlar. Ter bezleri, ektrin, apokrin ve mikst olmak üzere üç tiptir. Apokrin bezler aksilla, gövde ve perinede yoğun olup, diğer bölgelerde seyrek bulunur (16,17).

3. Bazal Hücreli Karsinom

İlk kez 1827’de Jacob tarafından “rodent ülser” olarak tariflenen BHK, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre interfolliküler epidermisin bazal hücrelerinden ve/veya kıl follikülünden köken aldığı düşünülen epidermis kaynaklı karsinom şeklinde tanımlanmaktadır (2,18).

3.1. Epidemiyoloji

BHK, insanda en sık görülen malign neoplazidir. Amerikan Kanser Derneği’ne göre 2006 yılında, 2 milyondan fazla insan, çoğunluğu BHK olmak üzere, melanom dışı deri kanseri nedeniyle tedavi görmüştür. Daha yakın zamanlı çalışmalar ise Amerika Birleşik Devletleri’nde BHK insidansının 4,3 milyona ulaştığını göstermektedir (3,19). BHK, beyaz ırkta daha sık görülür. İnsidansı coğrafi enlem ve pigment durumu ile ters orantılıdır. Bu sebeple, dünyada en sık görüldüğü bölge Avusturalya iken Afrika’nın orta bölgeleri düşük insidansa sahiptir (2,19).

BHK’lerde erkek-kadın oranı yaklaşık 1,5:1’dir ve görülme riski yaş ile birlikte, özellikle 40 yaş üzerinde, artmaktadır. Son zamanlarda, 40 yaş altı popülasyonda, özellikle kadınlarda artan insidans bildirilmektedir (2,19,20).

İki ya da daha fazla BHK’ye sahip hastalarda yeni tümör (özellikle yüzeysel tip) gelişme riski artmıştır (2). İlk kez BHK tanısı alan hastalarda, 3 yıl içerisinde ikinci tümör gelişme riski genel popülasyona göre %44 daha fazladır (21).

3.2. Etiyoloji

BHK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü UV radyasyon maruziyetidir. Skuamöz hücreli karsinomlarda (SHK) olduğu gibi uzun süreli ve kümülatif güneş etkisinden, aralıklı ve yoğun UV ışın maruziyeti BHK gelişiminde ön plandadır (20,22). Özellikle, çocukluk çağı ve adolesan dönemde şiddetli güneş etkisi (örneğin; güneş yanıkları) ve UV-B dalga boyu kayda değer bir risk oluşturur (23).

İyonize radyasyon, kronik arsenik maruziyeti, psöriazis tedavisinde kullanılan psoralen ve PUVA terapisi, fotosensitiviteye sebep olan ilaçlar da (retinoidler, non-steroid antiinflamatuvarlar, tetrasiklinler vb.) bilinen diğer çevresel risk faktörlerindedir (2,3,18,20,22). Ayrıca, immünsüpresyon da BHK gelişiminde rol alan bir diğer faktördür. Organ transplant hastalarında tümörün gelişme riski genel popülasyona göre 10 kat artmış, HIV seropozitivitesi olanlarda ise ikiye katlanmış durumdadır (2,22).

Tablo-1: Bazal hücreli karsinom gelişiminde risk faktörleri (20).

Fiziksel özellikler Sarı ya da turuncu saç rengi Açık göz rengi Açık ten rengi	İmmünsüpresyon Solid organ transplant alıcıları HIV pozitivitesi
Maruziyet Arsenik Kömür tozu İyonize radyasyon Sigara dumanı Ultraviyole ışın Solaryum kullanımı	Genodermatozlar Albinizm Kseroderma pigmentozum Rombo sendromu Bazex sendromu Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu

BHK, kalıtsal hastalıkların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Bunlar arasında nevoid BHK sendromu, Bazex sendromu, kseroderma pigmentozum ve unilateral bazal hücreli nevüs sendromu yer almaktadır (23). BHK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

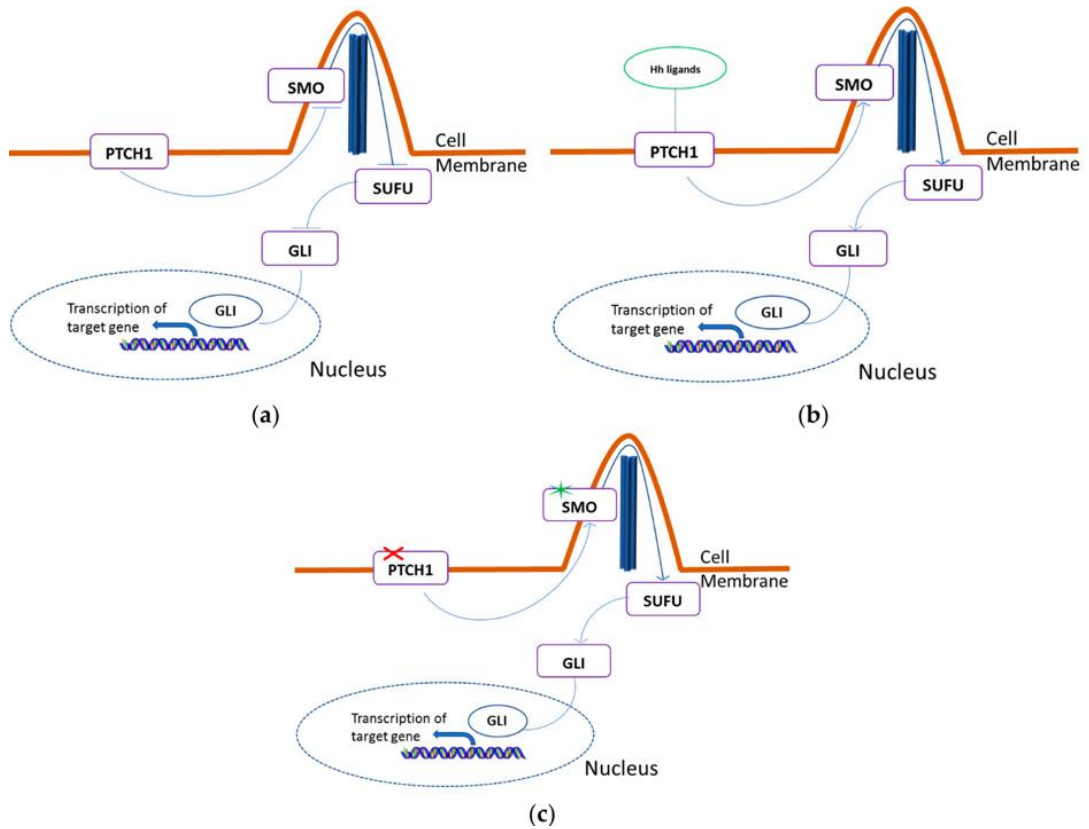
3.3. Patogenez ve Genetik Faktörler

BHK'ler çok sayıda somatik mutasyona sahip tümörlerdir ve bu mutasyonların çoğu, kronik UV ışın maruziyetinin bir sonucu olarak, sitozin – timin değişimleri ile karakterize UV radyasyon imzası taşırlar (2,24).

Nevoid BHK sendromu, tümör süpresör gen olan patched homolog 1 (PTCH1) geninde germline mutasyon ile karakterize, multipl BHK'lerle birlikte çeşitli tümörlere ve gelişimsel defektlere predispozisyon oluşturan, nadir bir otozomal dominant hastalıktır. Nevoid BHK sendromlu hastaların genomik analizleri, sporadik BHK'lerin patogenezini aydınlatmaya yardımcı olmuştur. Bugün için, BHK patogenezinde UV radyasyon temel mutajen ve Hedgehog sinyal (HHS) yolağında düzensizlik esas sebep olarak kabul edilmektedir (23–25).

Kromozom 9q22.3 üzerinde yer alan PTCH1 geni, HHS yolağında düzenleyici görevi gören reseptör kompleksinin bir parçası olan proteini kodlamaktadır (23,26). HHS yolağı, embriyonik gelişimde hücre diferansiyasyonu, polaritesi ve proliferasyonunda rol alan temel düzenleyicidir (27). Deride ise kök hücre popülasyonunun korunması ve kıl follikülleri ile sebace bezlerin gelişiminin kontrolünden sorumludur (28). Normal şartlarda, PTCH1 gen ürünü HHS yolağı ligandlarının yokluğunda, bir transmembran reseptörü olan Smoothened (SMO)'a bağlanır ve onu inhibe eder. Dolayısıyla, HHS yolağında sinyal iletimi engellenmiş olur. HHS yolağı ligandları mevcut olduğunda ise SMO, PTCH1'in inhibe edici etkilerinden salınır ve Gliom İlişkili Onkojen (GLI) ailesine ait transkripsiyon faktörleri aracılığıyla aktive edici sinyallere yol açar. PTCH1'deki fonksiyon kaybı ise, engellenemeyen SMO aktivitesine ve HHS yolağının aşırı aktivasyonu sonucu hücrel proliferasyona izin verir (Şekil-2) (3,23,28,29). HHS yolağının aşırı aktivasyonu, ister inaktive edici PTCH1 mutasyonları, ister aberran SMO aktivitesine yol açan mutasyonlar, ister GLI-1 ve GLI-2'nin aşırı ekspresyonu yoluyla olsun, sporadik BHK'lerin büyük çoğunluğunun gelişiminde bildirilmiştir (24,28). Bunun yanı sıra, PTCH1 gen mutasyonuna sahip sporadik BHK'lerin %40'ında UV radyasyon imzası saptanmıştır (2).

TP53 gen mutasyonu, BHK patogenezinde ikinci en sık saptanan genetik değişikliktir. TP53 hücre döngüsünün arresti, programlı hücre ölümü ve DNA tamirinde rol alan tümör süpresör gendir (28,30). Kromozom 17p13.1 üzerinde yer alan TP53 geninin mutasyonu, BHK'lerin %44-65'inde mevcuttur (2). TP53 mutant BHK'lerin %60'unda ise UV radyasyon imzasına rastlanır (23). HHS yolağı ve TP53'deki genetik alterasyonlar dışında, MYCN/FBXW7, Hyppo-YAP, EGFR, Wnt/Notch yolaklarında ve TERT promotor, MC1R genlerinde mutasyonlar da BHK'lerde tanımlanmıştır (1,19,26,28,29,31).



Şekil-2: Fizyolojik ve onkojenik HHS yolağı. a) HHS yolağı ligandları yokken PTCH1, SMO'yu devamlı inhibe eder ve HHS yolağında sinyal iletimi engellenir. b) HHS ligandları PTCH1'i bağlar ve SMO inhibe edici etkilerden salınır. Smo, GLI transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar. c) PTCH1'in fonksiyon kaybı ya da SMO'yu aşırı aktive edici mutasyonlar, HHS yolağının devamlı aktivasyonuna neden olur. **HHS:** Hedgehog sinyal. **PTCH1:** Patched homolog 1. **SMO:** Smoothened. **GLI:** Gliom ilişkili onkojen (28).

BHK ve HHS yolağı ilişkisi iyi aydınlatılmış olmasına rağmen, bu tümörlerin hücre kökeni hala tartışmalıdır. BHK tanımlandığında interfolliküler epidermisen bazal hücrelerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Daha sonra, kıl follikülü dış kılıf germinatif hücreleri köken olarak önerilmiş ve immünohistokimyasal çalışmalar ile desteklenmiştir. Bu tümörlerin sitokeratin profilleri ve CD10 ekspresyonları, kıl follikülü dış kılıfı ile hemen hemen aynıdır. HHS yolağının folliküler morfogenezdeki rolü de bu teoriyi desteklemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile duruma bağlı olarak tümörün hem kıl folliküllerinden hem interfolliküler epidermisten hem de sebace bezlerden kaynaklanabildiği ve indüklenen bölgeye göre değişik BHK subtiplerinin geliştiği gösterilmiştir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiklerinde, BHK'nin esas olarak kıl folikülü kök hücrelerinden kaynaklandığı ancak, belirli koşullar altında diğer epidermal kompartmanlardan türetilebileceği görülmektedir (3,4,32–35).

3.4. Klinik Özellikler

3.4.1. Genel Klinik Özellikler

BHK sıklıkla vücudun güneş gören bölgelerinde yerleşim gösterir. Tümörlerin %80'i baş-boyun bölgesinde, yaklaşık %15'i ise gövde yerleşimli olarak tanımlanmıştır. Ayrıca aksilla, meme, tırnak yatağı, perianal, genital, akral bölgeler gibi olağandışı lokalizasyonlar da bildirilmiştir (1,2,20). Çeşitli histopatolojik subtiplerin daha sık tuttukları bölgeler vardır. Yüzeyel tip BHK gövde lokalizasyonunu tercih ederken, baş-boyun bölgesini tutan BHK'lerin çoğu nodüler tiptedir (2).

BHK'lerin klinik bulguları oldukça heterojendir. Tipik görünüm sedefi pembe renkte veya ten renginde, telenjektatik papüllerdir. Lezyonlar yarı saydam ya da hafif eritematöz görünümde olabileceği gibi bazen yüzeyinde kanama, pullanma, kabuklanma, erozyon veya ülserasyon izlenebilir. Klinik özellikler histopatolojik subtipe bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Nodüler (solid) tip BHK, tipik papül görünümünde prezente olur. Yüzeyel tip BHK, sıklıkla annüler, hafif pullanma gösteren, tinea lezyonlarını çağrıştıran düz plaklar şeklindeyken, infiltratif ya da sklerozan/morfeik tip gibi agresif varyantlar daha çok deprese, skar benzeri lezyonlar olarak izlenirler.

Pigmente tip BHK, klinik olarak malign melanomu andıran görünümde olabilir. Agresif subtipler daha büyük, düzensiz sınırlı olup sık ülserasyon gösterme ve lokal destrüktif büyüme eğilimindedir (2,20,36).

BHK'nin 5 klinik varyantı tanımlanmıştır: a) nodüler BHK, b) yüzeysel BHK, c) mikronodüler BHK, d) infiltratif BHK, e) fibroepitelyoma (5).

a) Nodüler BHK: En sık görülen klinik subtip olup, tüm BHK'ların %50-79'unu oluşturur. Yüzeyinde küçük telenjektatik damarlar içeren, pembe-krem renkte papül olarak başlar. Yavaş büyür ve zamanla santralinde ülserasyon gösterebilir ancak nodül sınırları korunur. Bu görünüm "rodent ülser" olarak adlandırılan lezyonu temsil eder (3,5).

b) Yüzeysel BHK: İkinci en sık rastlanan klinik varyanttır. Karakteristik görünümü eritematöz, kabuklu, yama şeklindedir. Daha genç yaş hastada, gövde veya ekstremiteler yerleşimi tipiktir ve multifokal olmaya yatkındır (3,26).

c) Mikronodüler BHK: Bu varyant histopatolojik olarak tanı alır. Diffüz infiltratif büyüme göstermesi nedeniyle sıklıkla klinik olarak gözlenebilen sınırları aşan lezyonlar oluşturur. Lokal rekürrens riski diğer subtiplerden daha yüksektir (5).

d) İnfiltratif (Morfeik/Sklerozan) BHK: Klinik görünümü, lokalize sklerodermanın sertleşmiş plaklarını andırdığı için morfeik ya da sklerozan subtip olarak da adlandırılır. Bu tümörler, derin infiltratif özelliklerine rağmen klinik olarak morfea ya da skar lezyonları ile karışabilir. Lezyonlar pembe – beyaz, parlak, sert plaklar veya düzensiz sınırlı deprese alanlar olarak görünür (3,5).

e) Fibroepitelyoma: Sıklıkla sırtta yerleşen, pembe renkte, sesil ya da saplı nodül görünümünde, nadir görülen bir varyanttır. Klinik olarak fibrom ya da papillomu andırırlar (5,26,37).

Ayrıca, BHK'nin kliniğinde önemli yer tuttuğu 3 sendrom vardır. Bunlar, nevoid BHK sendromu, lineer unilateral bazal hücreli nevüs ve Bazex sendromudur (5).

Nevoid BHK sendromu: Gorlin-Goltz sendromu ya da Gorlin sendromu olarak da bilinir. PTCH1 gen mutasyonu sonucu oluşan, otozomal dominant kalıtılan bu sendrom, multipl mikroskopik ve makroskopik BHK'lar,

odontojenik keratokistler, kıl follikülü hamartomları, avuç içi ve ayak tabanlarında çukurlar, iskelet anomalileri, nörolojik anomaliler ve kraniyofasyal değişiklikler (hipertelorizm, geniş kalvaryum) ile karakterize multisistem hastalığıdır. Hastaların %15'inde multipl BHK'ler puberteden önce gelişir ve tümörler çocukluk çağında selim davranışlıdır. İlerleyen yaşla birlikte bazen hastalık neoplastik evreye girer ve infiltratif, destrüktif ilerleyen, metastaz kapasitesine sahip BHK'lere yol açar (5,25,36).

Lineer unilater bazal hücreli nevüs: Çok sayıda BHK nodüllerinden oluşan, düzgün sınırlı, tek yöne doğru, lineer ya da zosteriform erüpsiyonlar şeklinde büyüyen, nadir bir lezyondur. Lezyonlar sıklıkla doğumdan itibaren mevcuttur. Çoğu alt göz kapağı ve yanak yerleşimli olup boyun, gövde ve genital katlantıları da tutabilir (5).

Bazex sendromu: Adolesan ya da erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan yüzde multipl küçük BHK odakları, ekstremitelerde folliküler atrofoderma ve hipotrikozis ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bazex sendromunda izlenen BHK sıklıkla trikoepitelyoma benzeri histomorfolojiye sahiptir (26).

BHK'lerin dermoskopik incelemesinde karakteristik bulgular dallanan telenjektatik damarlar, yaprak benzeri pigmentasyonlar, mavi-gri oval yuvalar, multipl mavi-gri globüller ve mikroülserasyon odaklarının varlığıdır. Pigmente tümörler çok sayıda siyah-kahve renkte globüller, dallanma göstermeyen damarlar gibi melanositik bir lezyonu çağrıştıracak dermoskopik özelliklere sahip olabilirler (38).

BHK'ler iyi tanımlanmış klinik özelliklerine rağmen, yalnızca klinik özelliklere dayanarak doğru tanı konma oranı %60-70'tir. Bu nedenle biyopsi altın standarttır ve şüpheli bir lezyon histopatolojik olarak teyit edilmeden tedavi planı önerilmez. Çeşitli biyopsi teknikleri (insizyonel, eksizyonel, shave, punch biyopsi) tanıda kullanılabilir. Punch ve shave biyopsiler benzer tanısal kapasiteye sahiptir. Klinik olarak BHK şüphesi yüksek ve kozmetik kaygıların ön planda olmadığı hastalarda kesin tanı ve tedavi için lezyonun bütününe içeren eksizyonel biyopsi önerilir (1,3).

3.4.2. Rekürrens

BHK'ler sıklıkla yavaş büyüyen, nispeten benign davranışa sahip ve çoğu vakada cerrahi rezeksiyonun küratif olduğu tümörlerdir. Kimi BHK'ler ise agresif büyüme göstererek derin yapıları infiltre ederler (39). Tercih edilen tedavi yöntemine ve histolojik subtipe göre değişmekle birlikte, 5 yıllık rekürrens oranları yaklaşık %5-27'dir. (40). Bazı araştırmacılar tümörün inkomplet rezeksiyonunun rekürrensten sorumlu olduğunu vurgulamaktadır. Buna rağmen, biyopsi işlemi ile tamamen temizlenen ve ileri tedavi uygulanmayan, küçük BHK odağına sahip hastalarda dahi rekürrens riski vardır (1,39). Rekürren BHK sıklıkla ilk 6 ay içinde görülmekle birlikte vakaların yaklaşık %20'sinde ilk operasyondan sonra 6-10 yıl içerisinde nüks bildirilmiştir. Ayrıca, bir kez BHK görülen hastada tekrar tümör görülme riski %40 olarak saptanmıştır (36).

Literatürde yer alan çoğu çalışma, tümörün rezeksiyon sınırına uzaklığının rekürrensin en önemli belirleyicilerinden biri olduğunu göstermiştir. Burun, nazolabial kıvrım veya perioküler bölge yerleşimli tümörlerin, özellikle bu bölgelerin cerrahi olarak yeterli sınırlara ulaşılması zor alanlar olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tekrarlama riski daha yüksektir (1,22,41). Histolojik subtip de tümörün temiz sınırlarla eksize edilebilmesini direkt etkileyen bir faktördür. Örneğin, nodüler (solid) tip BHK, klinik olarak da iyi sınırlara sahip olduğundan başarıyla çıkarılırken yüzeysel, infiltratif, mikronodüler tip gibi lateral ve derin sınırları belirsiz lezyonlarda total eksizyon oranları daha düşüktür (42).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (UKKA) 2016'da yayınlandığı kılavuzda tümörün yerleşim yeri, boyutu, sınırları, primer veya rekürren olması, hastanın immünsüpresyon durumu ve bölgeye radyoterapi alıp almaması gibi klinik özellikler ile tümörün histopatolojik subtipi rekürrens ile ilişkili olarak tanımlanmış ve BHK'ler rekürrens riski açısından iki gruba ayrılmıştır (Tablo-2). Özellikle baş-boyun bölgesinde yerleşen BHK'lerin gövde ve ekstremitelerde yerleşimli olanlara göre tekrarlama riski daha yüksektir. Genç hasta yaşı ise rekürrens ile ilişkili değildir (43).

Tablo-2: Bazal hücreli karsinomlarda rekürrens için risk faktörleri (43).

	Düşük risk	Yüksek risk
Lokalizasyon / boyut	L bölgesi <20mm M bölgesi <10mm H bölgesi <6mm	L bölgesi ≥20mm M bölgesi ≥10mm H bölgesi ≥6mm
Tümör sınırları	İyi sınırlı	Kötü sınırlı
Primer vs rekürren tümör	Primer	Rekürren
İmmünsüpresyon	(-)	(+)
Önceki radyoterapi alanı	(-)	(+)
Patolojik subtip	Düşük riskli histolojik subtip	Yüksek riskli histolojik subtip
Perinöral invazyon	(-)	(+)

H bölgesi: yüzün “maske bölgeleri” (göz kapağı, kaş, periorbital alan, burun, dudak, çene, mandibula, şakak, kulak), genital bölge, el ve ayaklar

M bölgesi: yanak, alın, skalp, boyun, pretibial alan

L bölgesi: gövde ve ekstremiteler.

BHK’lerin histopatolojik subtipine göre “yavaş büyüyen” ve “agresif büyüyen” olarak sınıflandırılması günümüzde yaygın kabul gören bir görüştür. UKKA kılavuzunda BHK subtipleri rekürrens riskine göre “düşük riskli grup” ve “yüksek riskli grup” olarak sınıflandırılmıştır ve DSÖ tarafından bu risk klasifikasyonunun kullanımı önerilmektedir (Tablo-3) (2,43). Agresif büyüme paternine sahip olduğu kabul edilen mikronodüler, sklerozan/morfeik ve infiltratif tipteki tümörlerin, nodüler ve yüzeysel tiplere göre tekrarlama ihtimali daha fazladır. Agresif BHK grubunda kabul edilen bazoskuamöz karsinomlar ise SHK’lara benzer metastaz kapasitesine sahiptir. Perinöral invazyon, bir diğer patolojik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Melanom dışı deri tümörlerinde sık rastlanan bir bulgu olmamasına rağmen diğer yüksek risk faktörleri ile birlikte görüldüğünde rekürrens açısından uyarıcı bir bulgudur (43).

Rekürren tümörün klinik görünümü, daha önce BHK nedeniyle opere edilmiş alanda sertlik, eritem, ülserasyon veya kanama şeklinde olabilir.

Rekürren BHK'nin histopatolojisi ise sıklıkla daha agresif büyüme gösteren varyantların karakterini yansıtır. Dermal skar alanı içerisinde yerleşen, daha derin yayılım gösteren ve epidermis ya da folliküler epitel ile bağlantılı görünmeyen morfolojiye sahip olabilir (36).

Tablo-3: BHK histopatolojik subtiplerinin rekürrens riskine göre sınıflaması (2).

Düşük rekürrens riskli	Yüksek rekürrens riskli
Nodüler BHK	Bazoskuamöz karsinom
Yüzeyel BHK	Sklerozan/morfeik BHK
Pigmente BHK	İnfiltratif BHK
İnfundibulokistik BHK (adneksiyel diferansiyasyon gösteren BHK varyantı)	Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK
Fibroepitelyal BHK	Mikronodüler BHK

3.4.3. Metastaz

Lokal agresif davranışlarına sık rastlanmasına rağmen BHK'lerin metastaz yapma potansiyelleri oldukça düşüktür. Metastatik BHK insidansı yaklaşık %0,05'tir. Metastaza köken veren primer tümörler genellikle büyük, ülserle, lokal agresif davranışa sahip, tedaviye rağmen tekrarlayan veya ihmal edilmiş lezyonlar olma eğilimindedir (1,44). Metastaz riskinin özellikle 3 cm'den büyük tümörlerde arttığı ve 5 cm'den büyük "dev BHK" olarak adlandırılan tümörlerin ciddi morbidite ve mortalite riskine sahip olduğu bildirilmiştir (36).

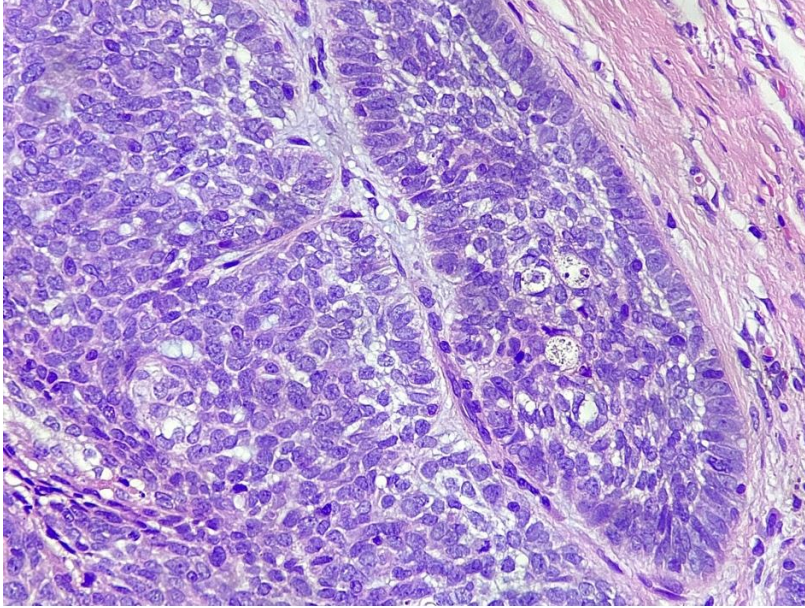
Metastatik BHK tanısı için tanımlanmış 3 kriter vardır ve tüm kriterlerin karşılanması beklenir. Bunlar; a) primer tümörün mukoza değil deri kaynaklı olması, b) metastatik odağın primer tümörün direkt uzanımından ziyade uzak bölgede yerleşmesi, c) metastatik tümörün primer tümör ile aynı histolojiye sahip olmasıdır (40).

BHK en sık bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar ve bunu akciğer, kemik, deri, yumuşak doku, tükürük bezi ve karaciğer metastazları izler. Metastatik hastalık varlığında yaşam süresi, metastaz bölgesine göre değişmekle birlikte ortalama 4,5 yıldır (1).

3.5. Patolojik Özellikler

3.5.1. Histopatoloji

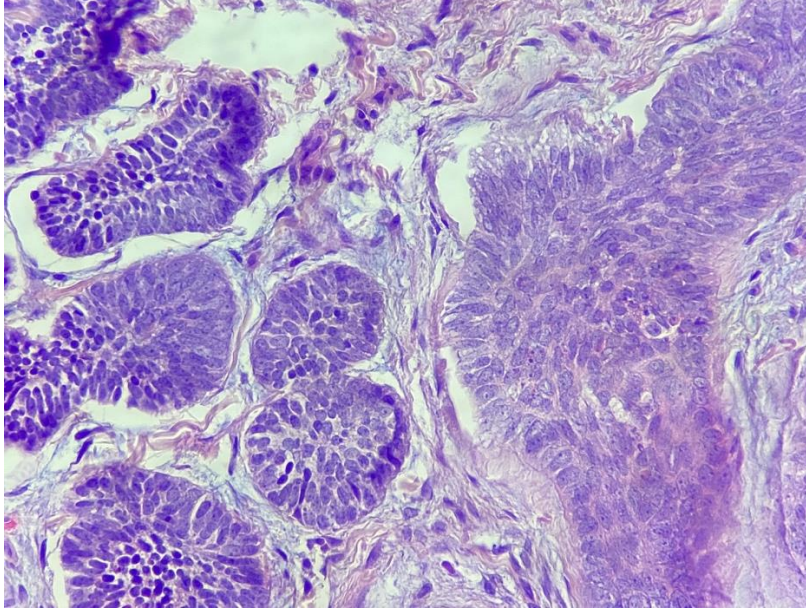
BHK'lerin tüm histopatolojik subtiplerinde saptanan ortak özellikleri, periferik palizatlanma gösteren bazaloid görünümde hücre toplulukları ve karakteristik stromasıdır. Tümörü oluşturan hücreler genellikle küçük boyutlu, dar ve sınırları belirsiz bir sitoplazmaya sahip olup epiderminin bazal tabakasında yer alan keratinositlerle benzer morfolojidedir (3,45). Hücreler nispeten benzer boyut ve şekillerde, koyu bazofilik boyanan hiperkromatik yuvarlak-oval nükleuslara sahiptir. Arşitektürel olarak ada, yuva veya kordon benzeri paternler oluştururlar. Tümör topluluklarının periferinde, hücreler kolumnar bir karakter kazanarak palizadik bir dizilim gösterme eğilimindeyken santralde gelişigüzel bir dağılım gösterirler (Şekil-3) (1,45).



Şekil-3: Periferde palizatlanma, santralde gelişigüzel dağılım gösteren bazaloid hücre adaları (HEx400).

BHK'ler sıklıkla monomorfik görünümde hücreler içermelerine rağmen, bazı olgularda değişken derecelerde sitolojik atipi dikkati çekebilir. Çok sayıda mitotik figür ve apoptotik hücreler bolca izlenir. Belirgin mitotik aktiviteye sahip olmasına rağmen, mitoz ile orantılı derecede yüksek hücre ölümünün (apoptotik hücrelerin) varlığı, BHK'nin yavaş seyirini açıklamaktadır (1).

Tümör hücrelerini saran stroma sıklıkla fibromiksoid değişiklikler gösterir. Stroma ile tümör bileşkesinde yarıklanma sık görülür ve bu boşluklar içerisinde mukopolisakkaritleri barındıran mukoid materyal dikkat çekicidir. Peritümöral yarıklanma BHK'ler için oldukça karakteristik bir bulgudur ve diğer bazaloid görünümlü tümörlerden ayırıcıdır (Şekil-4) (1,5). Vasküler, ödematöz, fibrotik değişiklikler, amiloid birikimi, lenfositik infiltrasyon ve komşu dermiste solar elastoz gibi stromal değişiklikler de bazı vakalarda görülebilir (45). Stromal amiloid birikimi olguların %66-75'inde, sıklıkla tümör kenarlarında görülür. Tüm alt tiplerde rastlanabilen bir bulgu olup klinik önem taşımaz (46).



Şekil-4: Bazal hücreli karsinomda karakteristik peritümöral yarıklanma ile stromada miksoid değişiklikler (HEX400).

Tümör adalarının çoğu epidermis alt tabakası ile, bazıları ise kıl follikülü dış tabaka epiteliyle bağlantılı izlenir. Uzun süredir var olan ve agresif seyirli BHK'ler genellikle derin dermise uzanım gösterme eğilimindedir. Özellikle büyük lezyonlarda yüzey epitelinde ülserasyon sık görülür. Ülsere tümörlerin stromasında inflamatuvar infiltrasyon daha belirgindir (1,5).

3.5.2. Histopatolojik Subtipler

BHK'lerin histopatolojik subtipleri "yavaş büyüyen" ve agresif büyüyen" olarak iki temel kategoriye ayrılır. Solid, yüzeyel, infundibulokistik, pigmente ve

fibroepitelyal tip BHK'ler yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip grupta iken, infiltratif, sklerozan/morfeik, mikronodüler, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK ve bazoskuamöz karsinom lokal destrüktif ilerler ve yüksek rekürrens riskine sahiptir (3,36). Tek bir spesimende birden fazla histopatolojik paternin kombinasyonunun görüldüğü mikst histolojili lezyonlar mevcuttur. Mikst tümörler primer BHK'lerin yaklaşık %40'ını oluşturur (3). İyi tanımlanmış histopatolojik subtipler haricinde spesifik diferansiyasyon (keratotik, sebace, ektrin, apokrin, folliküler vb.) gösteren BHK'ler mevcuttur (5). Ancak, tümörün biyolojik davranışını belirleyen ve dolayısıyla tedaviyi yönlendiren en önemli histolojik prognostik belirleyici arşitektürel büyüme paternidir. Bu nedenle, patoloji raporlarında subtiplerin belirtilmesi kritik önem taşır. Değişik diferansiyasyon paternlerinin ise BHK'nin histolojik spektrumunun bir parçası olarak tanınması ayırıcı tanıların değerlendirilmesinde mühimdir (36).

3.5.2.1. Nodüler (Solid) Tip

Solid BHK en sık saptanan subtiptir ve baş-boyun bölgesinde yerleşen BHK'lerin büyük kısmını oluşturur (2). Mikroskopik olarak karakteristik görünümü, periferde palizadik dizilenen, santralde gelişigüzel dağılan bazaloid hücrelerin oluşturduğu tümör adalarıdır (Şekil-5A). Adalar genellikle yuvarlak ya da oval yapıda olup birbirlerinden farklı boyut ve şekildedirler. Tümör sıklıkla retiküler dermise bazen de subkutise kadar uzanır (1,45). Tümör adaları ortasında matür keratinizasyon görülen *keratotik BHK*, kistik dejeneratif değişikliklerin izlendiği *nodülökistik/kistik BHK* ve kribriform tümör adalarından oluşan *adenoid BHK*, solid tip BHK'nin varyantlarıdır (2). Solid tip BHK'lerin önemli bir kısmında eşlik eden yüzeysel ya da mikronodüler komponent izlenir.

3.5.2.2. Yüzeysel Tip

BHK'lerin %10-30'unu oluşturan yüzeysel tip, gövde yerleşimli lezyonlarda daha sık saptanır. Histopatolojik olarak epidermis, kıl follikülü veya ektrin kanal epitelinin alt tabakasından başlayıp aşağıya doğru uzanan multipl bazaloid hücre lobülleri izlenir. Lobüller genellikle papiller dermiste sınırlıdır ve kalınlığı 1 mm'yi aşmaz. Tümör çevresinde sıklıkla, skar dokusunu andıran fibrotik bir stroma izlenir ve bu bulgu ilk kesitlerde saptanamayan neoplastik

hücreler açısından uyarıcı olabilir (1,2,47). Yüzeyel tip BHK geniş aralıklarla yerleşmiş tümör lobülleri içermesi nedeniyle multifokal tümör izlenimi yaratabilir ancak, yapılan üç boyutlu çalışmalar ile tümör lobüllerinin aslında stroma ile birbiriyle bağlantılı olduğu ve unifokal kökeni gösterilmiştir. Tümörün lateral yayılımının belirlenmesindeki zorluk, çoğunlukla rezeksiyon sınırlarının ötesinde tümör devamlılığına, dolayısıyla rekürrens riskinde artışa sebep olur (1,46).

3.5.2.3. Mikronodüler Tip

Mikronodüler tip, BHK'nin yüksek riskli varyantlarından biridir ve derin dermise, hatta subkutise uzanım gösteren küçük tümör yuvalarıyla karakterizedir (2). Histopatolojik olarak solid tip BHK'yi andırmakla birlikte, tümör yuvaları solid tipte izlenenden çok daha küçük olup geniş aralıklarla, düzensiz yerleşime sahiptir. Yuvaların periferindeki hücrelerde palizatlaşma solid tipteki kadar iyi gelişmemiştir (1). Tümör stroması miksoid ya da kollajenöz görünümde olabilir. Peritümöral yarıklanma mikronodüler BHK'lerde daha nadir rastlanan bir bulgudur (18). Bu varyant sıklıkla, solid tip başta olmak üzere diğer subtiplerle mikst formda izlenir (2).

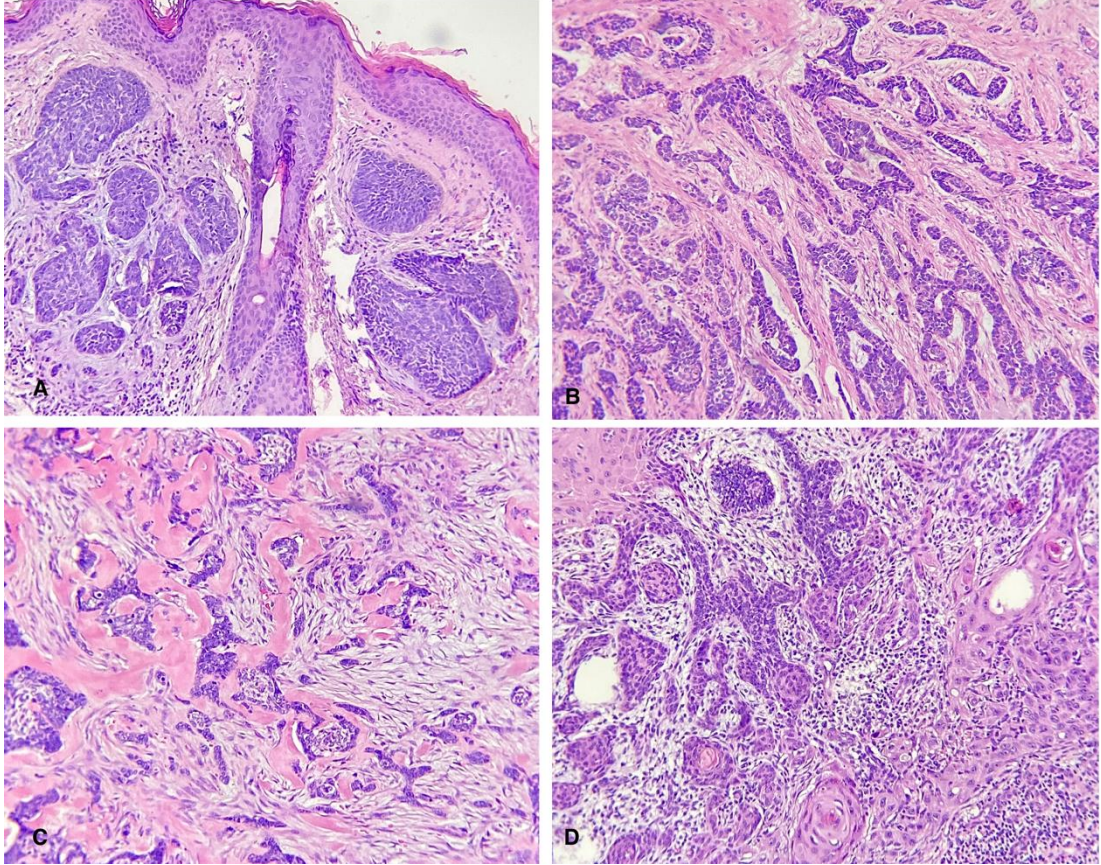
3.5.2.4. İnfiltratif Tip

İnfiltratif tip BHK, normal dermal kollajeni yararak ilerleyen, düzensiz boyut ve şekillerde, çentikli kontürlere sahip ve sınırlı periferik palizatlanma gösteren bazaloid tümör topluluklarından oluşur (Şekil-5B). Tümör agregatları tipik olarak 5-8 hücre kalınlığındadır ve çevrelerinde retraksiyon artefaktı sık görülür. Morfeik/sklerozaan tipe kıyasla stroması daha gevşek görünümde ve miksoid değişiklikler içerebilir (2,36,46). İnfiltratif tip BHK'lerin üçte birine solid tip BHK, daha nadiren de yüzeyel tip BHK komponenti eşlik eder ancak tümörün biyolojik davranışını belirleyen infiltratif morfolojidir (2).

3.5.2.5. Sklerozaan / Morfeik Tip

Histopatolojik olarak yoğun kollajenize, hiposellüler stroma içerisinde sıkışmış 1-5 hücre kalınlığında, dar tümör kordonları şeklinde izlenir (Şekil-5C). Peritümöral yarıklanma nadiren görülür ve periferik nükleer palizatlaşma yalnızca daha geniş tümör yuvalarında seçilebilir. Sklerozaan/morfeik tipin

retiküler dermise, subkutan yağ dokuya yayılım ve perinöral invazyon göstermesi nadir değildir (2,3,45,47).



Şekil-5: BHK'nin değişik histopatolojik subtiplerinin mikroskopik görünümü. **A:** Geniş, iyi sınırlı tümör adalarından oluşan *nodüler (solid) tip BHK* (HEx40). **B:** Gevşek fibrotik stroma içerisinde yerleşen, peritümöral yarıklanmalara sahip tümör kordonlarından oluşan *infiltratif tip BHK* (HEx40). **C:** Yoğun sklerotik stroma içerisinde dar tümör kordonlarından oluşan *sklerozan/morfeik tip BHK* (HEx100). **D:** Bazaloid ve skuamöz karakterde neoplastik hücrelerin izlendiği *bazoskuamöz karsinomun* geçiş zonu (HEx100). (BHK: *Bazal hücreli karsinom*)

3.5.2.6. Bazoskuamöz Karsinom

Metatipik BHK olarak da isimlendirilen bazoskuamöz karsinom hem BHK hem de SHK özelliklerini barındıran ve sıklıkla iki komponent arasında bir geçiş zonu gösteren, BHK'nin diğer subtiplerinden daha fazla rekürrens ve metastaz riskine sahip, agresif bir formudur (Şekil-5D). Histopatolojik olarak BHK alanları, küçük, uniform, hiperkromatik nükleuslu, periferik palizatlanma gösteren bazaloid hücrelerden ve kollajenize stromadan oluşur. Pür BHK'ye

kıyasla bazı bazaloid hücrelerde, periferik palizatlaşmanın ve peritümoral yarıklanmanın kaybı, daha eozinofilik sitoplazma ve sitoplazmada değişken derecelerde keratinizasyon olabilir (2,48,49). BHK komponenti nodülokistik, adenoid, yüzeysel ya da infiltratif büyüme paternleri gösterebilir (47). SHK alanlarında ise geniş, poligonal, eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleol içeren büyük nükleuslu atipik skuamoid hücreler, diskeratoz ve hücreler arası köprüleşmeler izlenir (48,49). BHK ve SHK arasında bir geçiş zonu olabilir ya da BHK alanları arasında atipik skuamöz hücreler dağılmış halde, fokal olarak görülebilir (2). Bazoskuamöz karsinom, nodüler BHK'nin bir varyantı olan, skuamöz metaplazi alanları içeren "keratotik BHK" ile karıştırılmamalıdır. Bazoskuamöz karsinomda izlenen SHK alanları, nükleer anaplazi, diskeratoz, nükleol belirginliği ve artmış mitotik aktivite gibi atipi bulgularına sahip olmalıdır (47). İmmünohistokimyasal olarak Ber-Ep4 ile BHK komponentinde ve Epitelyal Membran Antijen (EMA) ile SHK alanlarında boyanma gösterilebilir (50).

3.5.2.7. Pigmente Tip

Pigmente tip, BHK'nin melanin pigmenti içeren varyantı olarak tanımlanmaktadır. Klinik ve histopatolojik olarak melanositik lezyonlar, pigmente SHK ve pigmente seboreik keratoz ile ayırıcı tanı karmaşası yaratması açısından önemlidir (2,46). Pigment birikimi solid, yüzeysel, mikronodüler, infiltratif tip BHK'lerde görülebilir. Karakteristik bulgusu tümör adaları içerisinde dağılmış melanin pigmenti barındıran benign dendritik hücrelerle birlikte stromada çok sayıda melanofaj bulunmasıdır. Pigment birikiminin prognostik bir önemi yoktur ve tümör sahip olduğu büyüme paterninin biyolojik davranışını gösterir (1,51).

3.5.2.8. Sarkomatoid Diferansiyasyon Gösteren Tip

Metaplastik BHK, karsinosarkomatöz BHK ya da sarkomatoid BHK olarak da adlandırılabilen bu varyant, histopatolojik olarak bazaloid epitelyal komponent ve malign mezenkimal komponentten oluşur. Mezenkimal komponent osteosarkom, kondrosarkom, andiferansiye pleomorfik sarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom ve/veya rabdomyosarkom şeklinde olabilir. Epitelyal komponent ise en sık nodüler tip olmak üzere konvansiyonel bir BHK

morfolojisindedir (52,53). BHK komponentinde sitokeratinler, BCL-2, Ber-Ep4 ile immünreaktivite izlenirken, sarkom alanları diferansiyasyon gösterdiği tümöre göre farklı immünohistokimyasal boyanmalar gösterir. Diğer organ karsinosarkomlarına kıyasla, kutanöz karsinosarkomlar daha iyi prognoza sahiptir (54).

3.5.2.9. Adneksiyal Diferansiyasyon Gösteren Tip

İfundibulokistik BHK ya da duktal diferansiyasyon gösteren BHK şeklinde de adlandırılabilen bu varyant folliküler, sebace, ekrin ya da apokrin yönde farklılaşma gösteren BHK'leri tarifler. Bu tip BHK'ler genellikle perioküler bölgede tutulum gösterme eğilimindedir (2,55,56). Tipik bir BHK içinde gölge hücreleri, berrak hücreler, sebositler, kanal yapıları, kornifikasyon ya da tümör çevresi kalınlaşmış bazal membran, peritümöral kondansasyon gösteren sellüler bir stroma gibi histopatolojik bulgular, bu varyant açısından uyarıcı olmalıdır (56). Mikroskopik incelemede infundibulokistik BHK'nin, follikül infundibulumu yönünde diferansiyasyon gösteren, yuvalar ya da anastomozlaşan kordonlar içerisinde ufak, keratin dolu kist benzeri yapılar barındırdığı görülür (11,18). Sebace diferansiyasyon gösteren BHK, bazaloid hücre proliferasyonu içinde EMA ile immünreaktivite gösteren, multivakuole matür sebositleri içerir (10,57). Duktal diferansiyasyon gösteren BHK'de tümör adaları içinde ekrin ya da apokrin ter bezlerine benzeyen kanal yapıları görülür. Apokrin tipte dekapitasyon sekresyonları seçilebilirken, ekrin kanal yapıları karakteristik eozinofilik kütiküler sınırı ile ayırt edilebilir (55,56). Matrikal diferansiyasyon gösteren BHK ise follikül matriksi yönünde farklılaşmanın göstergesi olan gölge hücrelerini içerir (9,58).

3.5.2.10. Fibroepitelyal Tip

Önceden Pinkus tümörü veya Pinkus'un fibroepitelyoması şeklinde isimlendirilen bu tümör, BHK'nin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Fibroepitelyal BHK histopatolojik olarak, fibrotik bir stroma içerisinde dallanan ve birbirleriyle anastomozlaşan ince, uzun, dantela benzeri bazaloid hücre kordonlarından oluşur. Bazaloid hücreler epidermis ile bağlantılı görünümündedir ve dermise doğru yayılım gösterirler (1,2). Tümör genellikle oldukça yüzeyleydir ve iyi sınırlara sahiptir (5).

3.5.2.11. Diğer Subtipler

BHK'nin diğer subtipleri oldukça nadir saptanan granüler hücreli, berrak hücreli, taşlı yüzük hücreli, pleomorfik (dev hücreli), adamantinoid, schwannoid varyantlar ile immünohistokimyasal olarak saptanan nöroendokrin diferansiyasyonlu ve myoepitelyal diferansiyasyonlu varyantları içerir (1,46).

Adamantinoid BHK, dental ameloblastoma ve adamantinoma morfolojik benzerliği nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir. Tümör adalarının iç kısmında, adamantinomdaki hücreleri andıran eozinofilik stellat sitoplazmalı, elonge nükleuslu, birbirleriyle köprüler oluşturan hücreler izlenir (5).

Berrak hücreli BHK'de tümör hücrelerinde fokal veya yaygın, berrak ya da ince granüler eozinofilik sitoplazma görülür. Genel olarak tümör periferinde palizadik dizilim korunmuştur. Bu görünümün lizozomal birikim sonucu dejeneratif bir değişikliği yansıttığı düşünülmektedir (46).

Granüler hücreli varyantta, BHK'nin tipik neoplastik hücreleri yanı sıra sitoplazmalarında çok sayıda eozinofilik granüller barındıran hücreler seçilir. Bu varyantın berrak hücreli tip ile ilişkili olduğu ve benzer şekilde dejeneratif bir hadise sonucu oluştuğu öne sürülmüştür (5,46).

Taşlı yüzük hücreli BHK, sitoplazmik hyalen inklüzyonların birikimi sonucu, sıkışmış ve kenara itilmiş çekirdeklere sahip hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri S100, glial fibriller asidik protein (GFAP), düz kas aktin (SMA) gibi myoepitelyal belirteçlerle de boyandığından myoepitelyal diferansiyasyon gösteren BHK'nin varyantı olarak kabul edilmektedir (6,46).

Nöroendokrin diferansiyasyonlu BHK oldukça nadir bildirilmektedir. Bu varyant, tümör hücrelerinde ultrastrüktürel olarak sekretuar granüllerin saptanması ya da nöropeptit ve nöroendokrin belirteçlerin immünohistokimyasal olarak tespit edilmesiyle belirlenmiştir (59–61). Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren BHK'ler, tipik BHK'lerle benzer morfolojik özelliklere sahip olup prognozları da benzerdir (7).

BHK'lerde mitotik figürler, apoptotik hücreler, dev hücre formasyonları ve hücresel pleomorfizm sıkça saptanan bulgular olmasına rağmen pleomorfik (dev hücreli) BHK çok sayıda, iri multinükleer hücreler, abartılı pleomorfizm, intranükleer sitoplazmik invajinasyonlar içerir. Bazı vakalarda stromal dev

hücreler görülebilir. Ürkütücü görünümüne rağmen pleomorfizmin tümörün biyolojik davranışına etkisi yoktur (36,46).

3.5.3. İmmünohistokimya

BHK'lerin BCL-2 ve keratin ekspresyon profilleri epidermal bazal hücre tabakasına benzer şekildedir (1). Pan-sitokeratin (PanCK), CK14, CK17, CK5/6 ile diffüz ve kuvvetli boyanma gösterirken CK5, CK7, CK8, CK15, CK18 ve CK19 ile değişken immünreaktiviterler bildirilmiştir. BCL-2 çoğu tümörde yaygın ve kuvvetli boyanma gösterir (19,45,62). Ber-EP4, CD10 ve Androjen reseptörü ile çoğu tümörde ekspresyon saptanır. (45,62). BHK'lerin çoğu p63 immünreaktivitesi de gösterir ancak bu SHK'ler de olduğu kadar yaygın ve kuvvetli değildir (1). EMA immünreaktivitesi saf bir BHK'de beklenen bir bulgu değildir (63).

3.6. Ayırıcı Tanı

BHK'lerin ayırıcı tanısında folliküler, sebace ya da ter bezlerinden köken alan adneksiyel tümörler, Merkel hücreli karsinom (MHK) ve SHK yer alır. Bu lezyonların BHK'den ayırımında klinik korelasyon ile karakteristik histopatolojik özelliklerin tanınması ve immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı olur (1,47,64).

BHK'leri histopatolojik olarak en çok taklit eden benign folliküler tümörler içerisinde trikoepitelyom, trikoblastom ve bazaloid folliküler hamartom (BFH) yer almaktadır (1,47,64). Trikoepitelyom da BHK gibi dermis içerisinde yerleşen bazaloid hücre adalarından oluşur ancak, BHK'yle kıyaslandığında daha organoid bir paterne sahip, benzer boyutta lobüller görülür. Tümörün epidermis ile bağlantısının izlenmesi, nekroz, mitoz, apoptotik cisimler, tümör adaları çevresinde ayrışma ve gevşek fibromiksoid stromanın görülmesi BHK'yi destekleyen bulgulardır. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde diffüz BCL-2 reaktivitesi BHK yönünde tanıyı destekler. İki tümörün ayırımında CD10 boyanma paterni de yardımcıdır. BHK'de CD10 tümör hücrelerini boyarken peritümöral stromada boyanma olması trikoepitelyom lehinedir (47,65). Bir varyant olan desmoplastik trikoepitelyomun mikroskopik görünümü, yoğun sklerotik stroma içerisinde küçük bazaloid hücre kordonları ile sklerozan/morfeik tip BHK'yi taklit eder.

Simetrik bir arşitektür, kalsifikasyonları da içerebilen horn kistlerinin varlığı, dev hücre reaksiyonu ve adneksiyel diferansiyasyonun seçilebilmesi desmoplastik trikoepitelyomu destekleyen bulgulardır (64).

Trikoblastom, folliküler germinatif hücre yönünde diferansiyasyon gösteren benign adneksiyel bir tümördür ve BHK ile oldukça benzer mikroskopik görünüme sahiptir (1). Trikoblastomlar iyi sınırlı, simetrik lezyonlardır ve epidermis ile bağlantı göstermezler. BHK'lerden değişken stromal kondansasyon ve kıl follikülü yönünde diferansiyasyon göstermeleri ile ayrılırlar. Trikoepitelyomlara benzer şekilde trikoblastomlar da immünohistokimyasal olarak CD10 ve BCL-2 boyanma paternleri ile BHK'den ayrılabilir (66).

Folliküler infundibulum/isthmus kökenli benign bir neoplazi olan BFH, histopatolojik olarak bazaloid-skuamoid görünümde hücrelerin yüzeysel dermal proliferasyonundan oluşur. Yüzeysel epidermiyle bağlantı gösteren hücre proliferasyonu içerisinde küçük kistik boşluklar (horn kistleri) izlenir. Bu görünüm özellikle BHK'nin infundibulokistik varyantı ile karışabilir. BFH'nin aksine infundibulokistik tip BHK, tipik olarak miksoinflamatuar bir stroma, peritümöral yarıklanma, fokal mitotik aktivite ve sitolojik atipi gösterir (64).

Bazaloid sebace karsinomun sebace diferansiyasyon gösteren BHK'den ayrımı yapılmalıdır. BHK sebace özellikler gösterdiğinde genellikle tümör adalarının santralinde matür sebositler izlenir. Sebace karsinom ise tümör içerisinde rastgele dağılım gösteren ve nadiren matür görünümde sebositleri içerir (1). Nükleer palizatlanma her iki tümörde de görülebilir ancak BHK'de sebace lobüler arşitektür yoktur. İntraepidermal pagetoid yayılım sebace karsinomda yaygın bir özelliktir ve BHK'de izlenmez. Ayrımda sebace karsinomda EMA ile kuvvetli ve diffüz bir boyanma olması, Ber-EP4 ile boyanma olmaması kullanılabilir (64).

MHK, bazaloid bir görünüme sahip primer kutanöz nöroendokrin neoplazidir. Miksoid stroma, peritümöral yarıklanma, epidermis ile bağlantı, fokal palizadik dizilim gibi BHK'nin tipik bulguları MHK'de de olabilir. Ancak, hücresel morfoloji (dar sitoplazma, uniform nükleus, tuz-biber kromatin) ve

nükleer palizadik diziliminin yaygın olmaması MHK'yi destekleyen en güvenilir bulgulardır (67).

SHK küçük biyopsilerde keratotik tip BHK ya da bazoskuamöz karsinom ile karışabilir. Ayrımda Ber-EP4 (SHK'de negatif) ve EMA (SHK'de pozitif, saf BHK'de negatif ancak, skuamöz diferansiyasyon alanlarında pozitif) immünohistokimyasal boyaları yardımcıdır (1,64).

3.7. Tedavi

Metastatik hastalık nadiren görüldüğünden primer lokalize BHK'de uygun tedavi ile rekürrensiz sağ kalım oranı oldukça yüksektir. Lokalize lezyonlar için tedavi seçenekleri çok çeşitli olmakla birlikte, hangi tedavinin uygulanacağı hasta statüsüne ve hastalığın rekürrens riskine göre değişmektedir. Rekürrens riski UKKA kılavuzlarında belirlenen klinik ve patolojik risk faktörlerine göre saptanmaktadır (5,37,68).

Tedavi genel olarak cerrahi ve cerrahi olmayan olarak kategorize edilebilir. Standart cerrahi eksizyon, düşük riskli BHK'lerde tercih edilen yöntemdir. Küçük (<2 cm) lezyonlarda 3-4 mm'lik cerrahi sınırlarla total eksizyon uygulanır (5,69). Büyük boyutlu tümörlerde ya da morfeik tip BHK'lerde mikroskopik temiz cerrahi sınırlara ulaşabilmek adına daha geniş periferik eksizyon sınırları gerekir (5,68). Mohs mikroskopik cerrahi, rekürren BHK ve yüksek riskli tümörlerde tercih edilen, eksizyon esnasında sınırların mikroskopik durumunun değerlendirilebildiği ve sağlam dokuyu korumayı amaçlayan bir yöntemdir. Uzun dönem rekürrensiz sağ kalım oranları tüm yöntemler içinde en yüksek olanıdır (37,70). Küretaj, elektrokoterizasyon, ve kriyoterapi yöntemleri standart eksizyondan sonra en çok uygulanan ve düşük riskli lezyonlarda tercih edilmesi gereken işlemlerdir (22).

Cerrahi olmayan yöntemler, topikal immünoterapi (%5 imiquimod veya 5-fluorouracil), fotodinamik terapi ve radyoterapiyi içerir ve yüzeysel, düşük riskli lezyonlarda ya da cerrahi prosedüre uygun olmayan hastalarda tercih edilen tedavilerdir. Radyoterapinin primer tümörlerde kullanımına ek olarak, cerrahi rekürren BHK'lerde ya da yüksek riskli lezyonlarda adjuvan terapi olarak kullanımı mevcuttur (5).

Son yıllarda hedefe yönelik moleküler terapiler, lokal ilerlemiş ya da metastatik BHK'ye sahip hastalarda etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu amaçla, HHS yolağının aşırı aktivasyonu ile tümör gelişiminde rol oynayan bir transmembran proteini olan SMO'yu hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. Vismodegib ve Sonidegib, SMO inhibisyonu ile HHS aşırı aktivasyonunu hedef alan oral terapilerdir (71).

4. İmmünohistokimyasal Belirteçler

4.1. CD56 (NCAM)

Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) olarak da bilinen CD56, hücre adezyonunda rol oynayan immünglobülin süper ailesinin bir üyesidir (72). Embriyogenezde hücre göçü, proliferasyonu ve farklılaşması sırasında gereken komşu sinir hücreleri arası bağlantının ve sinir ile kaslar arasında sinapsların oluşumuna olanak sağlar (73).

CD56 normal olarak nöroendokrin hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, Schwann hücrelerinde, myoblastlarda ve natürel killer (NK) hücrelerinde eksprese edilir (72). İmmünohistokimyasal olarak anti-CD56 antikoru nöroendokrin (örneğin nöroblastom, MHK, küçük hücreli karsinom) ve nöroektodermal (örneğin, Ewing sarkom) malignitelerde, ovaryen seks kord stromal tümörlerde, NK/T hücreli lenfomalarda, neoplastik plazma hücrelerini belirlerken multipl myelomda tanısal açıdan kullanılmaktadır (74,75). Dermatopatolojide, MHK ve kutanöz NK/T hücreli lenfomanın saptanmasında kullanılabilir (76).

4.2. Sinaptofizin

Sinaptofizin, nöronal presinaptik veziküllerde bulunan bir transmembran glikoproteindir. Normal ya da reaktif nöronlar, nöroendokrin hücreler ve bu hücre popülasyonlarından gelişen tüm organ neoplazilerinde eksprese edilir (72,76).

Deri tümörlerinden, MHK'lerin %29-94'ünde sinaptofizin ekspresyonu saptanmaktadır ancak bu tümöre spesifik bir belirteç değildir. Malign periferik

sinir kılıfı tümörü, kutanöz periferik nöroektodermal tümör gibi diğer nöronal ve nöroendokrin neoplaziler de bu proteini eksprese ederler (76).

4.3. Kromogranin A

Kromogranin A, nöroendokrin hücrelerin sekretuar granüllerinde bulunan asidik bir glikoprotein olup hemen tüm nöroendokrin tip hücrede ekspresyon gösterir. Bu nedenle “pan-nöroendokrin belirteç” olarak kabul edilmektedir (72).

Epidermiste yerleşen normal Merkel hücrelerinde ve derinin MHK’sinde Kromogranin A, nörosekretuar granülleri gösterecek şekilde granüler sitoplazmik bir boyanma gösterir. Ayrıca, primer müsinöz ekrin karsinom, bazı nörotekomlar ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde ekspresyon izlenebilir (76).

4.4. SMA

Düz kas aktin (SMA), hücre hareketi ve transporttan sorumlu kontraktıl mikofilaman proteindir. Beta ve gama-aktin tüm ökaryot hücrelerde saptanırken alfa-SMA yalnızca kas ve diğer kontraktıl hücrelerde bulunur. Özellikle yara iyileşmesi sırasında epidermal hücrelerde, granülasyon dokusu oluşurken fibroblastlarda, rejenerasyon esnasında hepatositlerde ve hipertansiyona yanıt olarak aort endotel hücresi içerisinde belirgin alfa-SMA artışı gözlenir. Deride, erektör pili kasında, anagen kıl folliküllerini çevreleyen fibroblastlarda, ekrin glandlar çevresi myoepitelyal hücrelerde, damar çevresi perisitlerde ve vasküler düz kasta eksprese edilir (77,78).

Düz kas ve myoepitel diferansiyasyonunun gösterilmesinde oldukça spesifik bir belirteç olan SMA, hemen tüm kutanöz leiomyomlar, leiomyosarkomlarda, glomus tümörlerinde ve dermatofibromlarda eksprese olur (76,79). Bazı çalışmalarda ise çeşitli karsinomlarda tümör hücrelerinde ve/veya tümör stromasında aktin ekspresyonundaki değişimin tümörün lokal agresif seyirinden ve invazyon kapasitesinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (77,80).

4.5. Desmin

Desmin, çizgili ve düz kas hücrelerinde olduğu kadar submezotelyal fibroblastlar ve endometrial stromal hücrelerde de bulunan bir intermediyer

filamandır (79). SMA'ya kıyasla daha kısıtlı bir grup hücre tarafından üretilir. Hemen tüm leiomyomlar desmin ekspresyonu gösterirken leiomyosarkomlarda bu oran düşer. Modifiye düz kas hücrelerinden köken alan glomus tümöründe ise desmin boyanması beklenmez (76).

4.6. Kaldesmon

Kaldesmon; kalsiyum, kalmodulin, aktin ve tropomyozini bağlayarak düz kas kasılmasında rol oynayan hücre iskeleti proteindir. H-kaldesmon, düz kas kökenli tümörleri myofibroblastik ve fibroblastik farklılaşmadan ayırt etmede güvenilir, düz kasa spesifik bir belirteçtir. Diğer myojenik belirteçlerde olduğu gibi leiomyomlar, leiomyosarkomlar, perisitik tümörlerde eksprese olur (81).

4.7. BCL-2

BCL-2, Kromozom 18'de yer alan BCL-2 geni tarafından kodlanan ve programlı hücre ölümünün regülasyonunda rol oynayan anti-apoptotik proteinlerden biridir. Hücre bölünmesini uyarmaksızın hücre ömrünün uzamasını sağlar (82).

BCL-2 normal şartlarda T lenfositler tarafından eksprese edilirken reaktif B lenfositlerde beklenmez. Nodüler folliküler lenfomalarda klonal rearanjmanlara bağlı BCL-2 ekspresyonundaki artış bu nedenle tanısal olarak kullanılmaktadır (76). Normal deride BCL-2, bazal keratinositlerde, kıl folliküllerinin dermal papillalarında ve kıl follikülünün isthmus-infidubulum kısmındaki keratinize dış kılıf hücrelerinde saptanırken bazal tabaka üzerindeki keratinositlerde BCL-2 ekspresyonu olmaz (76,83). BHK'lerin çoğu yaygın BCL-2 boyanması gösterirler. Bu oran çeşitli çalışmalarda %39-100 arasında bildirilmiştir. BHK'lerin diffüz boyanma paterni, periferik tipte boyanma gösteren trikoepitelyomlardan ayırımında yardımcıdır. Kutanöz SHK'lerde BCL-2 ekspresyonu beklenmez (83,84)

4.8. Ki67

Ki67 proteini, hücre siklusunda nükleus içerisinde saptanan, hücresel proliferasyonun bir göstergesidir. Hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) mevcuttur, yalnızca G0 fazında eksprese olmaz. Hücreler G1'den S ve M fazına doğru ilerledikçe Ki67 proteinin nükleus içindeki konsantrasyonu

artar. Ki67 bölünme yeteneğine sahip her kökenden hücrede eksprese edilir. Ki67 proliferasyon indeksinin bir belirteci olarak çeşitli malignitelerde prognostik amaçlı da kullanılabilir (76,85).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda elektronik hastane veri tabanındaki raporlar incelenerek 2013-2020 yılları arasında BHK ve bazoskuamöz karsinom tanısı almış olguların tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait parafin blok ve lamalar patoloji arşivlerinden elde edildi. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Çalışmaya dahil ve red edilme kriterleri belirlendi. Yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın BHK ve bazoskuamöz karsinom tanısı almış ve klinik verilerine ulaşılabilen olgular çalışmaya dahil edilirken; klinik verilerine ulaşılamayan, patoloji arşivlerinde materyalleri hasta tarafından alınmış, tespit ve takip kalitesi yetersiz olan dokular çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet ve klinik bilgileri ile tümör yerleşimi, multifokalitesi hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait hematoksil-eozin (HE) boyalı kesitler; histopatolojik tanı ve histopatolojik subtip açısından yeniden değerlendirildi. DSÖ Deri Tümörleri Sınıflaması, 2018 (2) histopatolojik subtipin ve rekürrens riskine göre sınıflamanın belirlenmesinde kılavuz olarak kullanıldı. Birden çok subtip içeren tümörlerde; subtipler aynı risk grubu içerisindeyse baskın olan subtip, farklı risk grupları içerisindeyse yüksek risk grubuna ait subtip temel alındı. Bazoskuamöz karsinom tanısı almış olan olgular DSÖ kriterlerine göre BHK'nin yüksek riskli bir subtipi olarak kabul edildi.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2020 yılları arasında BHK ve bazoskuamöz karsinom tanısı alan 128 olgudan oluşan çalışma grubu belirlendi.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Kasım 2020 tarih ve 2020-21/4 nolu kararı ile onay alındı.

2. İmmünohistokimyasal Yöntem

Hemotoksilen&Eozin (HE) ile boyalı kesitler incelenerek immünohistokimyasal boyamalar için her olguda tümör morfolojisini en iyi temsil eden preparatlar seçildi ve patoloji arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı. Bu bloklardan CD56, Sinaptofizin, Kromogranin A, SMA, Desmin, Kaldesmon, Bcl-2, Ki67 immünohistokimyasal boyamaları için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. CD56, Sinaptofizin, Kromogranin antikorumları için pankreas dokusu, SMA, Kaldesmon antikorumları için düz kas tümörü dokusu, Bcl-2, Ki67 antikorumları için tonsil dokusu ve Desmin antikoru için çizgili kas dokusu kontrol bloğu olarak kullanıldı.

2.1. İmmünohistokimyasal Boyama

CD56, Sinaptofizin, Kromogranin, SMA, Desmin, Kaldesmon, Bcl-2 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamaları için bir saat etüvde bekletilen lamlar Roche Ventana Benchmark XT ve Benchmark Ultra Otomatik İmmünohistokimyasal Boyama Cihazlarına (Roche Diagnostics, İsviçre) yerleştirildi ve aşağıdaki prosedürler uygulandı:

- 1) 40 dakika deparafinizasyon
- 2) EDTA ile pH:8'de antijen geri kazanım yöntemi
- 3) Otuz iki dakika boyunca predilüe edilmiş primer antikor inkübasyonu
- 4) 8 dakika boyunca mixed 3,3' Diaminobenzidine (DAB) rafine
- 5) HE ile zıt boyama

Makineden çıkarılan lamlar saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek film kapama cihazında film ile kapama yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorların detayları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo-4: İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan antikorlar

Primer antikor	Klon	Firma
CD56	MRQ-42	Cell Marque
Sinaptofizin	SP11	Ventana
Kromogranin	LK2H10	Ventana
SMA	1A4	Cell Marque
Desmin	DE-R-11	Ventana
Kaldesmon	E89	Cell Marque
BCL-2	124	Ventana
Ki67	30-9	Ventana

2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal çalışma için hazırlanan lamlar Olympus binoküler mikroskopta x10 ve x40'lük objektiflerle incelendi.

CD56, Sinaptofizin, Kromogranin, SMA, Desmin, Kaldesmon boyaları; negatif (tümör hücrelerinde boyanma yok) ve pozitif (tümör hücrelerinde fokal ya da diffüz herhangi bir boyanma mevcut) olarak iki grupta değerlendirildi. CD56 için membranöz, Sinaptofizin için sitoplazmik granüler, Kromogranin, SMA, Desmin ve Kaldesmon için sitoplazmik boyanma paterni pozitif olarak kabul edildi.

Bcl-2 için nükleer ve sitoplazmik boyanma değerlendirildi. Tümör hücrelerinde diffüz (%70'den fazla) boyanma olması pozitif skor olarak kabul edilirken %70'den az boyanma negatif skor olarak yorumlandı.

Ki67 proliferasyon indeksi belirlenirken nükleer boyanma değerlendirildi. Tüm tümör hücrelerindeki boyanma oranı yüzde olarak hesaplandı.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Normallik testi

sonucuna göre, düzey sayısı iki olan değişkenlerin analizinde Mann-Whitney testi, düzey sayısı ikiden fazla olan değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

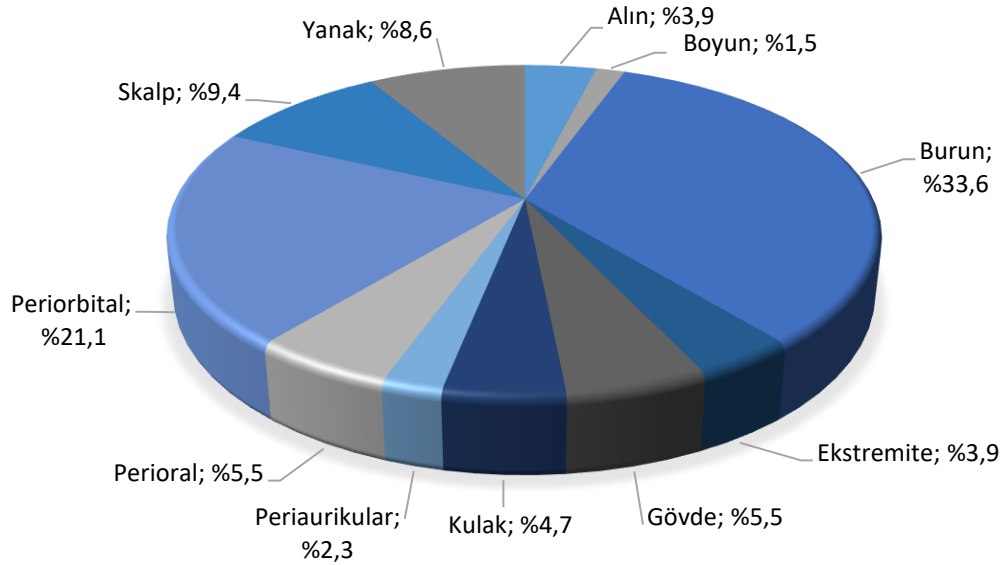
BULGULAR

1. Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 128 olgunun 75'i (%58,6) erkek, 53'ü (%41,4) kadındır. E/K oranı 1,41 olarak hesaplanmıştır (Tablo-5). Hastaların yaşları 32-94 arasında değişmekte olup ortalama yaş 66,8'dir. Olguların %11,7'sinin 50 yaş altında, %44,5'inin 51-70 yaş aralığında ve %43,8'inin 70 yaş üzerinde olduğu belirlenmiştir (Şekil-6).

Tablo-5: Olguların cinsiyet ve yaş dağılımları

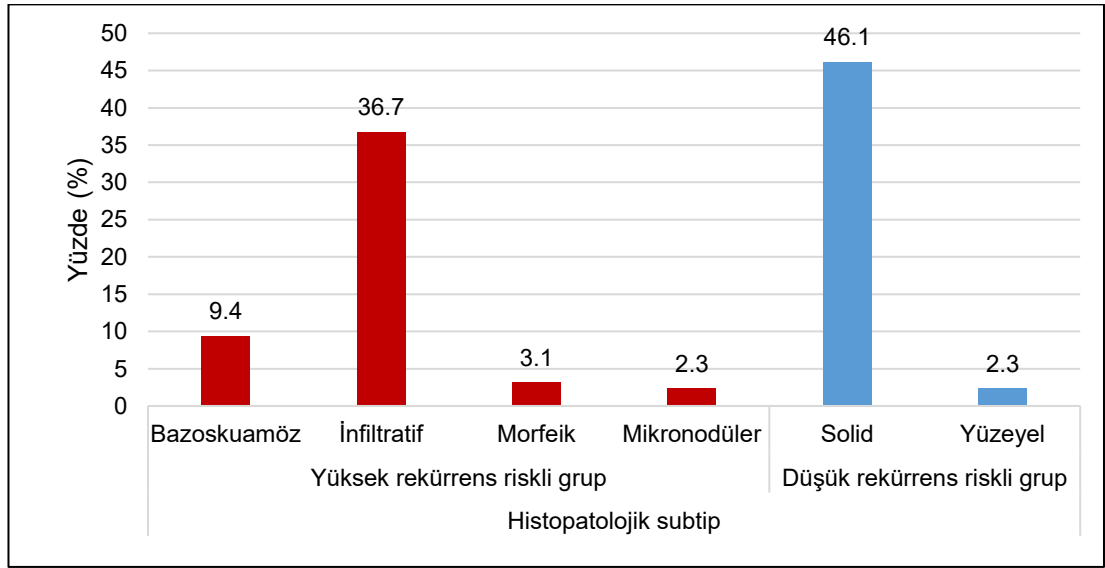
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	75	58,6
	Kadın	53	41,4
Yaş	≤ 50	15	11,7
	51-70	57	44,5
	> 70	56	43,8



Şekil-6: Olguların yerleşim yerine göre dağılımı

128 hastanın 116'sında (%90,6) tümör baş-boyun bölgesi yerleşimli olup 12 (%9,4) hastada baş-boyun bölgesi dışında yer almaktadır. Baş-boyun bölgesi yerleşimli olgularda en sık saptanan 43 (%33,6) hastada burun, 27 (%21,1) hastada periorbital bölge, 12 (%9,4) hastada skalp ve 11 (%8,6) hastada yanak olmuştur. Baş-boyun bölgesi dışı yerleşimli olguların %58,4'ü gövde ve %41,6'sı ekstremitelerde yerleşimlidir (Şekil-6).

Histopatolojik subtiplere göre incelendiğinde, 128 BHK olgusundan 59'u (%46,1) solid, 47'si (%36,7) infiltratif, 12'si (%9,4) bazoskuamöz, 4'ü (%3,2) sklerozan/morfeik, 3'ü (%2,3) mikronodüler ve 3'ü (%2,3) yüzeysel tipte olarak değerlendirilmiştir. Rekürrens riskine göre histopatolojik subtip sınıflandırmasında, olguların %51,6'sının yüksek rekürrens riskli ve %48,4'ünün düşük rekürrens riskli grupta yer aldığı belirlenmiştir (Şekil-7).



Şekil-7: Bazal hücreli karsinom olgularının histopatolojik subtipten dağılımları

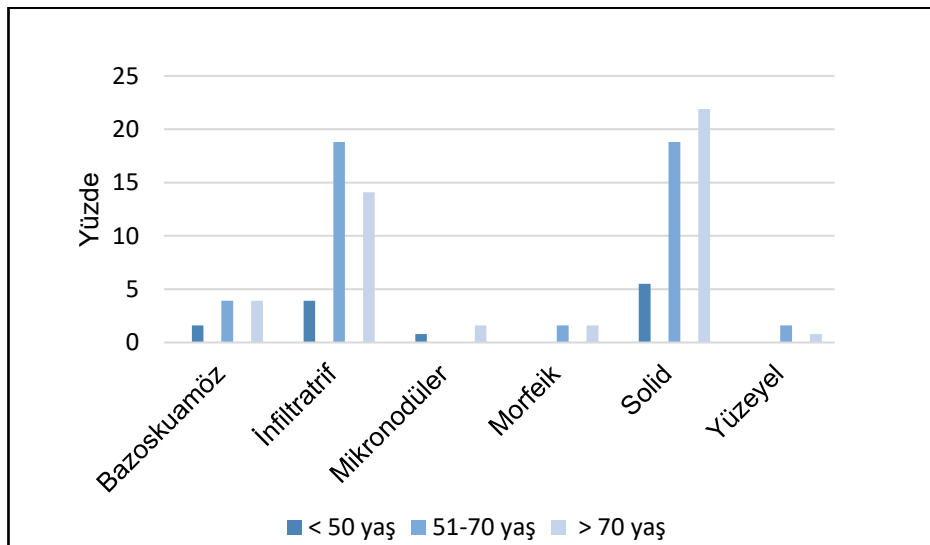
Histopatolojik subtipler ve tümörün yerleşim yeri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm subtipler için en sık lokalizasyonun baş-boyun bölgesi olduğu görülmüştür. Yüksek risk grubundaki (bazoskuamöz, infiltratif, sklerozan/morfeik ve mikronodüler tip) olguların %12,1'i ile düşük risk grubundaki (solid ve yüzeysel tip) olguların %6,4'ünün baş-boyun bölgesi dışı (gövde ve ekstremitelerde) yerleşimli olduğu saptanmıştır (Tablo-6). En sık lokalizasyon olan burun yerleşimli tümörlerin %55,8'i solid ve %37,2'si infiltratif

tipde BHK olmuştur. Kulak yerleşimi gösteren 5 BHK olgusunun tamamı yüksek riskli gruptayken alın yerleşimli 5 BHK olgusunun tamamını solid tipde BHK oluşturmaktadır.

Tablo-6: Bazal hücreli karsinomlarda histopatolojik subtip ve lokalizasyon ilişkisi

	Bazo- skuamöz	İnfiltratif	Sklerozan / morfeik	Mikro- nodüler	Solid	Yüzeyel	Toplam (n)
Baş-boyun	10	43	3	2	56	2	116
Baş-boyun dışı	2	4	1	1	3	1	12
Toplam (n)	12	47	4	3	59	3	128

Histopatolojik subtiplerin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde solid tip BHK'ler en sık 70 yaş üzeri grupta ve infiltratif tip BHK'ler en sık 51-70 arası yaş grubunda tanı almıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda en sık saptanan tümör solid tipde BHK olmuştur. Yüzeyel ve morfeik tipde BHK'ye 50 yaş altı grupta rastlanmamıştır (Şekil-8). En düşük ortalama yaş ($65 \pm 15,9$) mikronodüler tip BHK ve en yüksek ortalama yaş ($68,5 \pm 6,5$) sklerozan/morfeik tip BHK tanısı almış olan hastalarda saptanmıştır.



Şekil-8: Bazal hücreli karsinomlarda histopatolojik subtiplerin yaşa göre dağılımı

Rekürren tümör gelişme süresi ortalama $25,5 \pm 17,1$ ay (7-66 ay aralığında) olarak hesaplanmıştır. 109 (%85,2) hastada rekürrens izlenmezken 19 (%14,8) hastada nüks gerçekleşmiştir. Rekürren BHK'ye sahip hastaların 14'ü erkek, 5'i kadındır. Rekürren olgularda en sık tümör lokalizasyonu 7 hastada burun ve 4 hastada periorbital bölge olmuştur.

Rekürrens gösteren 19 olgunun histopatolojik subtipleri; 9 olguda solid, 6 olguda infiltratif, 2 olguda yüzeysel, 1 olguda sklerozan/morfeik tip BHK ve 1 olguda bazoskuamöz karsinomdur. Rekürren BHK'lerin 8'i yüksek, 11'i düşük rekürrens riskli grupta yer almıştır. Rekürrens ile histopatolojik risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tüm olgulardan yalnızca 7'sinde (%5,5) multifokalite mevcuttur. Multifokal tümörlerin 4'ü infiltratif, 2'si solid ve 1'i yüzeysel tip BHK'dir. Multifokal tümöre sahip 2 hastada rekürrens gerçekleşmiştir. Tümör rekürrensi ile multifokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

3 bazoskuamöz karsinom, 1 infiltratif tip ve 1 sklerozan/morfeik tip BHK olmak üzere 5 olguda perinöral invazyon izlenmiştir. Perinöral invazyon izlenen olgularda rekürrens saptanmamıştır. 1 bazoskuamöz karsinom olgusunda metastatik hastalık izlenmiştir.

2. İmmünohistokimyasal Bulgular

2.1. Bazal Hücreli Karsinomların CD56, Sinaptofizin ve Kromogranin ile İmmünreaktivite

Nöroendokrin belirteçlerden CD56, Sinaptofizin ve Kromogranin antikoları ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla, BHK olgularında CD56 ile %77,3, Kromogranin ile %13,3 ve Sinaptofizin ile %0,8 oranında immünreaktivite saptanmıştır (Tablo-7).

Nöroendokrin belirteçlerin tamamıyla reaktivite gösteren BHK olgusu yoktur. CD56 immünreaktivitesi gösteren 99 tümörden 81'inde diğer iki nöroendokrin belirteç ile boyanma izlenmemiştir. 17 tümörde Kromogranin ile CD56 ve 1 tümörde Sinaptofizin ile CD56 ko-ekspresyonu mevcut iken Sinaptofizin-Kromogranin ko-ekspresyonu gösteren tümör izlenmemiştir (Tablo-8).

Tablo-7: Olguların nöroendokrin belirteçlerle immünreaktiviteeleri

Belirteç	Boyanma	Sayı (Yüzde)
CD56	Pozitif	99 (%77,3)
	Negatif	29 (%22,7)
Sinaptofizin	Pozitif	1 (%0,8)
	Negatif	127 (%99,2)
Kromogranin	Pozitif	17 (%13,3)
	Negatif	111 (%86,7)

Tablo-8: Olguların CD56, Sinaptofizin ve Kromogranin immünreaktiviteelerine göre karşılaştırması

CD56	Sinaptofizin			
	<i>Pozitif</i>		<i>Negatif</i>	
	Kromogranin		Kromogranin	
	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>
<i>Pozitif</i>	0	1	17	81
<i>Negatif</i>	0	0	0	29

2.2. Bazal Hücreli Karsinomların SMA, Desmin ve Kaldesmon ile İmmünreaktiviteeleri

İmmünohistokimyasal olarak SMA antikorunu ile 100 (%78,1) BHK olgusunda boyanma izlenmiştir. Desmin ve Kaldesmon antikorları ile immünreaktivite gösteren tümör saptanmamıştır (Tablo-9).

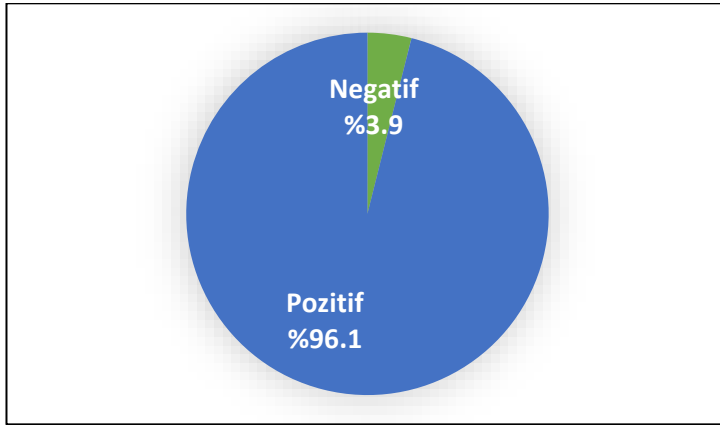
Tablo-9: Olguların düz kas belirteçleriyle immünreaktiviteeleri

Belirteç	Boyanma	Sayı (Yüzde)
SMA	Pozitif	100 (%78,1)
	Negatif	28 (%21,9)
Desmin	Pozitif	0 (%0)
	Negatif	128 (%100)
Kaldesmon	Pozitif	0 (%0)
	Negatif	128 (%100)

2.3 Bazal Hücreli Karsinomların BCL-2 ve Ki67 ile İmmünreaktivitesi

128 BHK olgusunda %96,1 (n=123) oranla BCL-2 immünreaktivitesi izlenirken 5 (%3,9) tümörde boyanma gözlenmemiştir (Şekil-9).

Ki67 proliferasyon indeksi ortalama $27,5 \pm 17,2$ (%1-90 aralığında) olarak hesaplanmıştır.



Şekil-9: Bazal hücreli karsinomların BCL-2 immünreaktivitesi

2.4. CD56 ve SMA İmmünreaktivitesi İle Rekürrens ve Risk Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Rekürren BHK'lerin (n=19) 13'ünde CD56 pozitif iken, 6'sında negatiftir. Rekürrens izlenmeyen olgularda (n=109) ise CD56, 86 tümörde pozitif ve 23'ünde negatiftir. Rekürrens varlığı ile CD56 immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Rekürren tümörlerde (n=19) SMA pozitifliği 15 olguda görülürken, 4 olguda immünreaktivite izlenmemiştir. Rekürrens izlenmeyen olguların (n=109) 85'inde SMA pozitif, 24'ünde negatiftir. Rekürrens varlığı ile SMA immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Rekürrens ile CD56 ve SMA immünreaktivitelerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler Tablo-10'da sunulmuştur.

Düşük rekürrens risk grubundaki (n=62) olguların 42'sinde CD56 pozitif iken, 20'sinde negatiftir. Yüksek rekürrens risk grubundaki (n=66) olguların ise 57'sinde CD56 pozitif, 9'unda negatiftir. Rekürrens riskine göre

histopatolojik subtip grupları ile CD56 immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Düşük rekürrens risk grubundaki ($n=62$) olguların 51'inde SMA pozitif iken, 11'inde negatiftir. Yüksek rekürrens risk grubundaki ($n=66$) olguların ise 49'unda SMA pozitif, 17'sinde negatiftir. Rekürrens risk grupları ile SMA immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Olguların rekürrens risk gruplarının CD56 ve SMA immünreaktiviteleri ile karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler Tablo-11'de sunulmuştur.

Tablo-10: Rekürrens varlığının CD56 ve SMA immünreaktiviteleri ile karşılaştırılması

Rekürrens	CD56			SMA		
	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>	<i>p değeri</i>	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>	<i>p değeri</i>
Var	13 (%68,4)	6 (%31,6)	0,314	15 (%78,9)	4 (%21,1)	0,925
Yok	86 (%78,9)	23 (%21,1)		85 (%78)	24 (%22)	

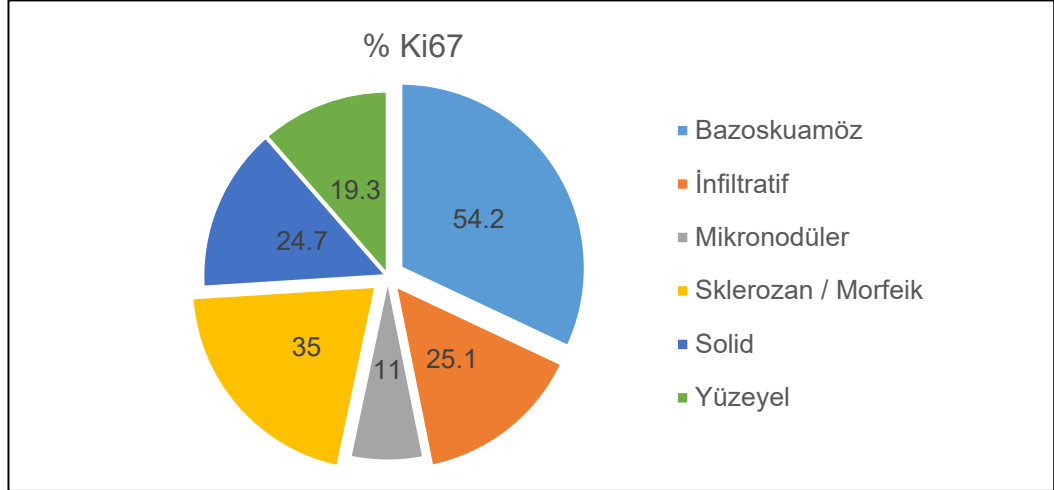
Tablo-11: Rekürrens riskine göre histopatolojik subtip gruplarının CD56 ve SMA immünreaktiviteleri ile karşılaştırılması

Risk Grubu	CD56			SMA		
	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>	<i>p değeri</i>	<i>Pozitif</i>	<i>Negatif</i>	<i>p değeri</i>
Düşük rekürrens riskli	42 (%67,7)	20 (%32,3)	0,016	51 (%82,3)	11 (%17,7)	0,446
Yüksek rekürrens riskli	57 (%86,4)	9 (%13,6)		49 (%74,2)	17 (%25,8)	

2.6. Ki67 Proliferasyon İndeksi İle Histopatolojik Subtipler, Rekürrens Varlığı ve Risk Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Olguların Ki67 proliferasyon indekslerinin ortalama değerleri; bazoskuamöz karsinomda %54,2 (aralık 15-90), sklerozan/ morfeik tip BHK'de %35 (aralık 25-50), infiltratif tip BHK'de %25,1 (aralık 5-50), solid tipte %24,7 (aralık 1-70), yüzeysel tipte %19,3 (aralık 8-30) ve mikronodüler tipte %11 (aralık 5-20) olarak saptanmıştır (Şekil-10). Ortalama değer düşük rekürrens riskli grupta %24,2 iken yüksek rekürrens riskli grupta %30,7 olarak değerlendirilmiştir. Ki67 proliferasyon indeksi ile histopatolojik subtipler ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo-12).

Rekürren BHK olgularında ortalama Ki67 proliferasyon indeksi %25,5 olarak saptanırken rekürrens izlenmeyen olgularda ortalama değer %27,8 olarak hesaplanmıştır. Ki67 proliferasyon indeksi ve rekürrens varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-12).



Şekil-10: Olguların histopatolojik subtiplerinin ki67 proliferasyon indeksine göre dağılımı

Tablo-12: Olguların ortalama Ki67 proliferasyon indekslerine göre prognostik parametreleri

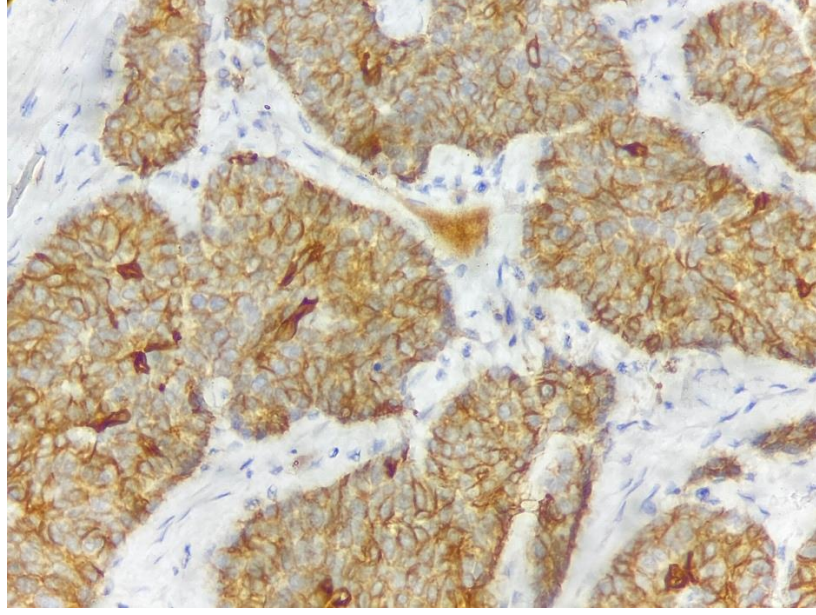
Histopatolojik Subtip	Ortalama Ki67 (%)	p değeri
<i>Bazoskuamöz</i>	54,2	0,000
<i>İnfiltratif</i>	25,1	
<i>Mikronodüler</i>	11,0	
<i>Sklerozan / Morfeik</i>	35,0	
<i>Solid</i>	24,7	
<i>Yüzeyel</i>	19,3	
Rekürrens	Ortalama Ki67 (%)	p değeri
<i>Var</i>	25,5	0,841
<i>Yok</i>	27,8	
Risk grubu	Ortalama Ki67 (%)	p değeri
<i>Düşük rekürrens riskli</i>	24,1	0,033
<i>Yüksek rekürrens riskli</i>	30,7	

2.7. Ki67 Proliferasyon İndeksi İle CD56 ve SMA Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

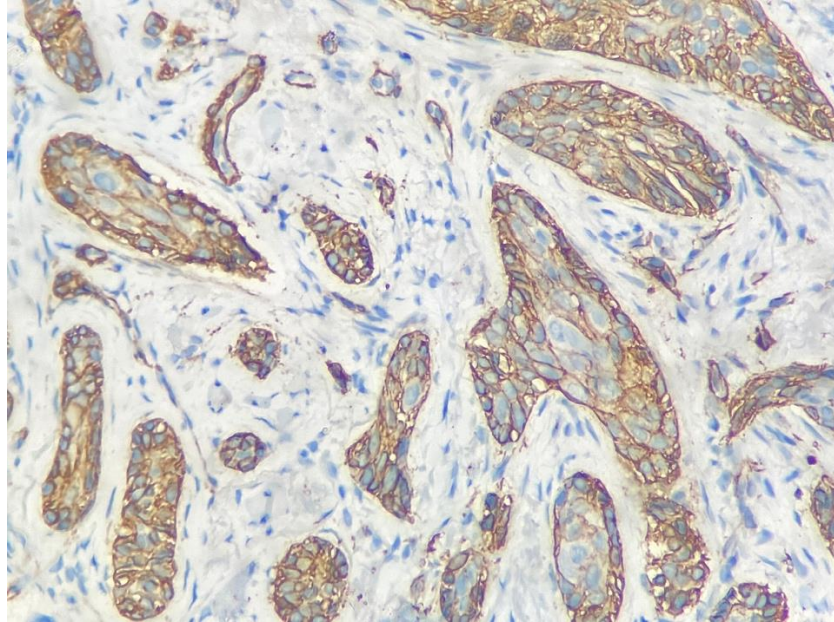
CD56 immünreaktivitesi gösteren olguların ortalama Ki67 proliferasyon indeksi %28, CD56 boyanması göstermeyen olguların ise ortalama %25,7 olarak hesaplanmıştır. SMA için ise immünreaktivite gösteren olgularda ortalama %26,1, immünreaktivite göstermeyen olgularda ise ortalama %32,2 Ki67 değeri saptanmıştır. Ki67 proliferasyon indeksi ile CD56 ve SMA immünreaktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-13).

Tablo-13: Olguların ortalama Ki67 değerlerinin CD56 ve SMA immünreaktivitesi ile karşılaştırılması

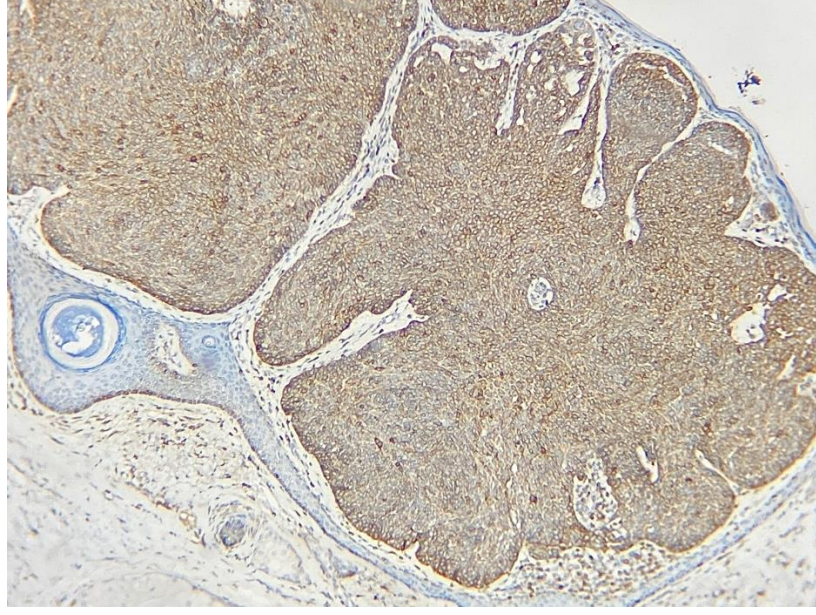
CD56	Ortalama Ki67 (%)	p değeri
<i>Pozitif</i>	28,0	0,269
<i>Negatif</i>	25,7	
SMA	Ortalama Ki67 (%)	p değeri
<i>Pozitif</i>	26,1	0,477
<i>Negatif</i>	32,2	



Şekil-11: CD56, pozitif boyanma (x400)



Şekil-12: SMA, pozitif boyanma (x400)



Şekil-13: Bcl-2, pozitif boyanma (x100)

TARTIŞMA VE SONUÇ

BHK, insanda en sık görülen kutanöz malignite olup dünya çapında insidansı giderek artmaktadır (1,2,36,86). BHK'lere sıklıkla 4. dekat ve sonrasında rastlanır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte olup erkek-kadın oranı 1,5:1 olarak bildirilmektedir (2,19,20,36). Çalışmamıza dahil edilen olguların %58,6'sı erkek, %41,4'ü kadın olup erkek-kadın oranı literatüre benzer şekilde 1,4:1'dir. Hastaların ortalama yaşı 66,8 olup bunların %88,3'ünü 50 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır.

Etiyolojisinde yer alan UV radyasyon göz önüne alındığında BHK'ler çoğunlukla güneşe sık maruz kalan bölgelerde gelişir. En sık tümör lokalizasyonu baş-boyun bölgesiyken, gövde ve ekstremitelerde yerleşimi daha nadirdir (20,36,44). Bu bulgularla uyumlu olarak, tümörlerin %90,6'sının baş-boyun bölgesi yerleşimli olduğu serimizde en sık lokalizasyonun burun olduğu saptanmıştır.

Değişken morfolojik görünüşleri ve çeşitli varyantların farklı biyolojik davranışlara sahip olmaları, BHK'lerin histopatolojik subtiplerinin tanımlanması gerekliliğini doğurmuştur. Tedavi ve rekürrens üzerine yapılan çalışmalar, hastanın genel durumu, tümör çapı, lokalizasyonu gibi etkenlerin yanı sıra histopatolojik subtiplerin de rekürrens riski ve tedavi planlanması açısından önem taşıdığını göstermektedir. Bu sebeple, yavaş ve agresif büyüme gösteren tümörlerin ayrıldığı, rekürrens riskine dayanan bir sınıflama ortaya çıkmıştır. Histopatolojik varyantların insidansları değişik yazarlarca farklı oranlarda bildirilmekle birlikte genel olarak en sık rastlanan subtip (%40-80) solid tipte BHK'dir. İkinci sıklıkla (%10-30) yüzeysel BHK saptanırken, agresif büyüme gösteren infiltratif (%10-20), mikronodüler (%15) ve sklerozan/morfeik (%2-9) tipte BHK'ler daha nadir izlenirler (2,43,87-90). Çalışmamızda olguların en büyük kısmını (%46,1) solid tipte BHK'ler oluştururken ikinci en sık saptanan tümör (%36,7) literatürden farklı olarak, infiltratif tip BHK'dir. %2,3'lük oranlarıyla mikronodüler ve yüzeysel BHK'ler en az saptananlar olmuştur. Agresif büyüme gösterdiği bilinen yüksek rekürrens

riskli gruptaki tümörler ufak bir farkla (%50,8) olguların çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Histopatolojik subtiplerin farklı anatomik lokalizasyonlarda yerleşme eğilimleri bulunduğu bilinmektedir. Baş-boyun bölgesi yerleşimli BHK'lerde solid tip baskın olarak saptanır. İnfiltratif tip BHK'lerde üst gövde, baş ve boyun yerleşimi sıktır (2). Çalışmamızda solid tipteki tümörlerin %94,9'u ve infiltratif tipteki tümörlerin %91,5'i baş-boyun bölgesinde saptanmıştır. Yüzeyel tip BHK en sık gövde, ikinci sıklıkta ise ekstremitte yerleşimini tercih eder. (2,37). Serimizde yüzeyel tipteki tümörlerin yalnızca 1'i gövde yerleşimli iken 2 tümör baş-boyun bölgesinde izlenmiştir. Literatürle uyumsuzluğun sebebi çalışmamızdaki yüzeyel tipte BHK sayısının azlığı olarak görülebilir.

BHK insidansının 40 yaş üzerinde arttığı bilinmekle birlikte özellikle kadınlarda, son yıllarda artan UV radyasyon maruziyetiyle, genç yaş grubunda da tümör gelişimi dikkati çekmektedir (19). Literatürde özellikle yüzeyel tip BHK'lerin solid tipe kıyasla daha genç yaşlarda görüldüğü bildirilmektedir (3,26,88). Scrivener ve ark. (88) 761 olguyu inceledikleri serilerinde, solid tip BHK insidansının yaş ile orantılı olarak arttığını ve yüzeyel tip BHK'ye sahip hastaların yaş ortalamasının solid BHK'ye sahip hastalardan 3 yaş daha küçük olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da solid tip BHK sıklığının yaş ile arttığı ve en sık 70 yaş üzeri grupta tanı aldığı dikkati çekmiştir. Literatürde yer alan bulguların aksine, serimizde yüzeyel tip BHK'ler genç yaş popülasyonda saptanmamıştır. Kısıtlı olgu sayısının bu farklılığı açıkladığını düşünmekteyiz. Serimizde en genç yaş ortalamasına sahip olan varyant ($65 \pm 15,9$ yaş) mikronodüler tip BHK'dir. 50 yaş altı hastalarda en sık saptanan ise yine solid tip BHK'dir.

Agresif büyüme eğilimindeki BHK'lerin yavaş büyüyenlere göre daha genç yaş hastalarda görüldüğünü ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Leffell ve ark. (91) 3381 hastayı içeren geniş retrospektif çalışmalarında, 35 yaşın altındaki hastalarda morfeik, infiltratif ve rekürren BHK'leri içeren agresif grup tümörlerin daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Serimizde düşük rekürrens riskli grupta ortalama yaş 67,9 iken yüksek rekürrens riskli grupta 65,7 ile biraz daha düşük bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda genç hasta

yaşının rekürrens riski ile ilişkili olmadığı öne sürülmektedir. Bu sebeple, UKKA kılavuzlarında yaş etkeni risk grubu sınıflamasında yer bulamamıştır (43).

BHK'lerde rekürrens gelişme oranları oldukça değişken olup, %10-67 arasında bildirilmektedir. Total eksize edilen tümörlerde bu oran %5-14 seviyesine düşmektedir. Ameliyattan rekürrens gelişimine kadar geçen süre 2 ay ila 2 yıl arasında değişmekte olup, sıklıkla ilk altı ay içerisinde rekürrens gerçekleşir (92,93). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %14,8'inde rekürrens gözlenmiş olup, rekürren tümör gelişme süresi ortalama 25,5 ay olarak belirlenmiştir. Tümör boyutu, yerleşim bölgesi, histopatolojik subtip, perinöral invazyon, cerrahi sınırların durumu ve hastanın genel durumu gibi bir çok etkenin rekürrens gelişiminde etkisi olduğu kabul edilmektedir (20,37,43,93). Burun, nazolabial kıvrım, periorbital bölge gibi cerrahi olarak temiz sınırlara ulaşmanın zor olduğu bölgelerdeki tümörlerde rekürrens riski daha fazladır. Literatürde yer alan çalışmaların büyük bir çoğunluğu, agresif büyüme gösteren (özellikle infiltratif ve morfeik tip) subtiplerin daha yüksek rekürrens oranlarına sahip olduğunu bildirmektedir (1,92,94). Lokal eksize sonrası 5 yıl içerisinde rekürren tümör gelişme oranının değerlendirildiği Tourli ark.'nın (95) çalışmasında, en yüksek rekürrens oranı %15,5 ile morfeik tipte ve en düşük oran %3,9 oranla solid tipte saptanmıştır. Serimizde nüks gözlenen olgularda en sık tümör lokalizasyonları burun ve periorbital bölge olmuştur. En sık histopatolojik subtip ise solid tip BHK olup rekürren tümörlerin çoğunluğu düşük rekürrens riskli grupta yer almıştır. Lara ve ark.'nın (92) araştırmasındakine benzer şekilde, rekürrens riskine göre subtip sınıflaması ile nüks gelişimi arasında istatistiksel bir ilişki bizim çalışmamızda da gösterilememiştir. Bu durumun, histopatolojik subtipin nüks gelişiminde tek başına rol oynayan bir etken olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Perinöral invazyon varlığının lokal rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (96). Multifokal tümöre sahip hastalar ise hem lokal rekürrens hem de yeni tümör gelişimi açısından risk altındadır. Çalışmamızda perinöral invazyon izlenen 5 olgunun hiçbirinde rekürrens izlenmezken, multifokal tümöre sahip 7 hastadan 2'sinde rekürren tümör gelişmiştir.

Metastatik BHK, oldukça nadirdir (%0,0028 – 0,55). Metastaz yapan BHK'lerin %85'inin primer yerleşim yeri baş-boyun bölgesidir (40,96). Çalışmamızda 128 hastadan 1'inde (%0,78) metastaz izlenmiştir. Metastatik tümör bazoskuamöz karsinom morfolojisindedir.

BHK'ler hem çok çeşitli büyüme paternleri (solid, yüzeysel, infiltratif veya mikronodüler) hem de bazoskuamöz, keratotik, sebace, folliküler, apokrin veya ektrin gibi çeşitli diferansiyasyon türleri sergileyebilir. BHK'lerde nadir görülen nöroendokrin diferansiyasyonun tanımlanması, argirofilinin ve ultrastrüktürel olarak sekretuar granüllerin gösterilmesi, nöropeptitlerin ve nöroendokrin belirteçlerin immünohistokimyasal olarak tespiti aracılığıyla olmuştur (59–61,97). Macadam ve ark. ile Eusebi ve ark. ilk kez BHK'lerde yoğun sitoplazmik granülleri elektron mikroskopu aracılığıyla saptayan araştırmacılar olmuştur (97). Dardi ve ark. (60) tarafından yapılan ilk immünohistokimyasal çalışma ile, 10 BHK'den 7'sinde, bazı tümör hücrelerinde bir veya birden fazla nöropeptid (kalsitonin, somatostatin, ACTH) ile boyanma gösterilmiştir. Visser ve Bosman tarafından yapılan daha geniş bir çalışmada histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel analizlerle 50 BHK'den 5'inde; George ve ark. tarafından sinaptofizin, kromogranin ve nörofilaman protein kullanılan çalışmada ise 53 BHK'den 2'sinde nöroendokrin farklılaşma gösterilebilmiştir (59,61). Bu veriler ışığında BHK'lerde gerçek nöroendokrin diferansiyasyon nadir ve tartışmalı olup prognostik öneminin de bir o kadar belirsiz olduğu söylenebilir (97).

BHK'lerde nöroendokrin belirteçlerden CD56 ile immünreaktivite yaygın olarak (%68-95) bildirilmektedir (72,73,98,99). Diğer nöroendokrin belirteçlerden Kromogranin-A ile %0-72, Sinaptofizin ile %0-18 arasında değişen oranlarda pozitiflik saptanmıştır (7,61,72,98,100).

Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) olarak da bilinen CD56'nın nöroendokrin hücrelerdeki ekspresyonu yanı sıra deri eklerinin morfogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir. Farelerde kıl follikülü gelişimi üzerine yapılan çalışmalarda, kıl follikülü dış kılıf keratinositlerinde NCAM varlığı tespit edilmiştir (99). Terada (72), normal deride CD56'nın bazal keratinositlerde, ter bezi hücrelerinde ve kıl follikülü bazal hücrelerinde

ekspresyonunu göstermiştir. Beljaards ve ark. (99), SHK olgularının hiçbirinde ekspresyon izlenmezken BHK'lerde %91 oranında CD56 ekspresyonun saptandığı çalışmalarına dayanarak, BHK ile kıl follikülü dış kılıf hücreleri arasında ilişki olduğunu ve CD56'nın SHK'den ayırırda kullanılabilir bir belirteç olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda CD56 pozitifliği tümörlerin %77,3'ünde izlenirken, Kromogranin-A pozitifliği %13,3 ve Sinaptofizin pozitifliği %0,8 oranında mevcuttur. Nöroendokrin belirteçlerin tamamıyla reaktivite gösteren tümör bulunmazken iki belirtecin birlikte ekspresyon gösterdiği yalnızca 18 olgu izlenmiştir. Tüm bu bulgular, BHK'lerde gerçek nöroendokrin diferansiyasyon varlığının şüpheli olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, yüksek oranda CD56 pozitifliği, bu belirtecin BHK'nin diğer tümörlerden ayırırında yardımcı olabileceğini akla getirmektedir.

Birçok malign neoplazide CD56'nın aşırı ekspresyonunun agresif tümör tipi, yetersiz tedavi yanıtı ve azalan sürvi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Castillo ve ark., agresif büyüyen BHK'lerde CD56 ekspresyonunun Vismodegib tedavisine azalmış yanıt ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Çalışmamızda yüksek rekürrens risk grubunda yer alan BHK'lerde istatistiksel olarak CD56 ekspresyonlarının artmış olduğunu gösterilmesi, CD56'nın BHK'lerde prognostik bir belirteç olarak önemini akla getirmektedir.

Gelişmiş insan kıl follikülleri çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip kök hücreleri barındırır. BHK'lerin olası kıl follikülü kökeni göz önüne alındığında bu tümörlerin çok yönlü farklılaşmasında multipotent kök hücrelerin rolü düşünülebilir (35,102,103). Çalışmamızda nöroendokrin farklılaşmanın yanı sıra, düz kas belirteçleri kullanılarak BHK'lerdeki düz kas diferansiyasyonu araştırılmıştır. SMA ile olguların %78,1'inde pozitiflik saptanırken, Desmin ve Kaldesmon ile reaktivite gösteren tümör izlenmemiştir. Bu bulgular ışığında BHK'lerde düz kas diferansiyasyonu olmadığı görülmektedir. Literatürde, tümör hücrelerinde SMA ekspresyonunu değerlendiren araştırmacılar %25 ila %87 arasında değişen oranlarda immünreaktivite bildirmektedir (78,80,84,98,104–106). SMA'nın tümör hücrelerinde artmış ekspresyonunun BHK'lerde agresif seyrin bir göstergesi

olduğunu savunan araştırmacılar vardır (80,104,105,107). Christian ve ark.'nın çalışmasında mikronodüler tip BHK'lerin %67'sinde, morfeik tiptekilerin %62'sinde SMA ekspresyonu varlığı ve nodüler BHK'lerde boyanma olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca, SMA ekspresyonu gösteren mikronodüler BHK'lerde, SMA-negatif gruba kıyasla daha derin tümör infiltrasyonu ve artmış perinöral invazyon gözlenmiştir (104). Adegboyega ve ark. (108) ise tümör hücrelerinin değil tümör çevresi stromal hücrelerin SMA ekspresyonunun BHK'lerde agresiflik ile ilişkili olduğuna dikkat çekmişlerdir. Law ve ark.'nın (107) araştırması ise, hem tümöral hem de stromal SMA reaktivitesinin saf nodüler tipteki BHK'lerde agresifliği tespit etme ve tedaviye etkili olabilme potansiyelini vurgulamaktadır. Yalnızca tümör hücrelerindeki SMA ekspresyonunun değerlendirildiği alışmamızda, SMA ile tümör rekürrensi veya histopatolojik risk grupları arasında bir ilişki gösterilememiştir. SMA'nın BHK'lerde agresif seyir ya da diferansiyasyon göstergesi olarak kullanımından ziyade, CD56'ya benzer şekilde tanısal amaçla kullanımını akla getirmektedir.

BCL-2'nin, BHK'lerde yüksek oranlarda ekspresyon gösterdiği bilinmektedir. Delehedde ve ark. (109) normal deriyle kıyaslandığında BHK'lerde BCL-2 ekspresyonunun 5.5 kat fazla olduğunu göstermişlerdir. Literatürde %39-100 arasında değerren oranlarda BCL-2 boyanması bildirilmektedir (84). Çalışmamızda ise BHK olgularında %96,1 oranla BCL-2 immünreaktivitesi saptanmıştır.

Ki67, neoplastik hücrelerin proliferasyon kapasitesini göstermede en güvenilir belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Çeşitli malignitelerde prognostik amaçlı kullanımıyla birlikte BHK'lerde de biyolojik davranışın öngörülmesinde faydalıdır (85,110). Florescu ve ark.'nın (111) alışmasında BHK olgularında ortalama ki67 proliferasyon indeksi değerı %28 (%10-65 aralığında) olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, ortalama ki67 en yüksek morfeik tip BHK'de saptanmış olup ki67 ile histopatolojik subtipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Serimizde olguların ki67 proliferasyon indeksi %1-90 aralığında olup ortalama %27,5'tir. Ki67 proliferasyon indeksinin en yüksek olduğu subtipler bazoskuamöz karsinom (%54,2) ve sklerozan/morfeik tip BHK'dir (%35). Healy ve ark.'nın (112)

çalışmasında BHK'lerde artan ki67 değeri ile rekürrens ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda rekürrens ile ki67 arasında bir ilişki saptanamamakla birlikte rekürrensi etkileyen diğer mekanizmaların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki bulgularla uyumlu olarak, ki67 ile prognostik göstergelerden olan histopatolojik subtip ve rekürrense göre histopatolojik risk grupları arasında anlamlı ilişkinin saptanması, BHK'lerde de Ki67 proliferasyon indeksinin biyolojik davranışı ortaya koymada rolü olduğunu gösterebilir.

SONUÇ;

Çalışmamızda, BHK'lerde nöroendokrin ve düz kas belirteçlerinin ekspresyon oranları ile gerçek diferansiyasyon profilleri, bu tümörlerde CD56 ve SMA immünreaktivitesinin yaygınlığı ve bu antijenlerin prognostik önemi araştırılmıştır.

Elde edilen veriler ortaya koymaktadır ki; BHK'lerin büyük bir kısmında SMA antijeni ile ekspresyon izlenirken, çalışmada kullanılan diğer düz kas belirteçleriyle boyanma olmaması, bu tümörlerde düz kas farklılaşmasını desteklememektedir. CD56 ekspresyonu BHK'lerin büyük bir kısmında mevcutken diğer nöroendokrin belirteçlerle boyanma oranının azlığı, CD56'nın tek başına nöroendokrin diferansiyasyon yönünde belirleyici olamayacağını göstermektedir. Prognoz göstergesi olan histopatolojik subtipler ve rekürrens risk grupları ile CD56 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcutken, SMA ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca, tümörlerin ki67 proliferasyon indeksi ile histopatolojik subtipler ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bu bulgular ışığında, CD56 antijeni, yüksek rekürrens riski gösteren gruptaki BHK'lerin tespitinde prognostik amaçla kullanılabilir. CD56'ya benzer şekilde, tümörlerin Ki67 proliferasyon indeksi de BHK'lerin biyolojik davranışını ön görmede fayda sağlayabilir. Ayırıcı tanıdaki fonksiyonunun gösterilmesi adına, her iki antijenin farklı kutanöz tümörlerde ekspresyon oranları araştırıldıktan sonra, CD56 ve SMA'nın BHK'lerde tanısal amaçla kullanımının uygun olacağı görüşünderiz.

KAYNAKLAR

1. Patterson JW. Tumors of the epidermis. In: Patterson JW (ed). Weedon's Skin Pathology. 5th edition. Elsevier; 2021. 848–58.
2. Messina J, Epstein EJ, Kossard S, et al. Basal cell carcinoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R (eds). WHO Classification of Skin Tumors. 4th edition. Lyon: IARC; 2018. 26–34.
3. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;88(2):167–79.
4. Sellheyer K. Basal cell carcinoma: cell of origin, cancer stem cell hypothesis and stem cell markers. *Br J Dermatol* 2011;164(4):696–711.
5. Kirkham N, Aljefri K. Tumors and Cysts of the Epidermis. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X (eds). *Lever's Histopathology Of The Skin*. 11th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 1616–42.
6. Kim YC, Vandersteen DP, Chung YJ, Myong NH. Signet Ring Cell Basal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23(6):525–59.
7. Houcine Y, Chelly I, Zehani A, et al. Neuroendocrine differentiation in basal cell carcinoma. *J Immunoass Immunochem* 2017;38(5):487–93.
8. Konno A, Ansai S, Takayama R, et al. Case of basal cell carcinoma with ductal differentiation. *J Dermatol* 2014;41(2):176–8.
9. Kyrpychova L, Carr RA, Martinek P, et al. Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):738–49.
10. Shash HA, Almarzouq SF, Alghamdi AA, Alratroot JA. Basal Cell Carcinoma with Sebaceous Differentiation: A Case Report and Review of Literature. *Plast Reconstr surgery Glob open* 2020;8(12):e3234.
11. Tozawa T, Ackerman AB. Basal Cell Carcinoma with Follicular Differentiation. *Am J Dermatopathol* 1987;9(6):474–82.
12. Gore SM, Kasper M, Williams T, et al. Neuronal differentiation in basal

- cell carcinoma: possible relationship to Hedgehog pathway activation?
J Pathol 2009;219(1):61–8.
13. Kanik A, Li M, Urmacher CD. Normal Skin. In: Mills SE (ed). *Histology for Pathologists*. 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2012. 3–17.
 14. Lian CG, Murphy GF. Histology of The Skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X (eds). *Lever's Histopathology Of The Skin*. 11th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 35–139.
 15. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology*. 12th edition. McGraw-Hill; 2010.
 16. Juan Rosai. Deri. In: Rosai J (ed). *Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi*. 10th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 95–127.
 17. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Nonneoplastic Diseases of the Skin. In: Parker DC, Solomon AR (eds). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 32–120.
 18. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006;19:127–47.
 19. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5572.
 20. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(21):2262–9.
 21. 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. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1524–30.
 22. Fania L, Didona D, Morese R, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2020;8(11):449.
 23. Christensen SR, Leffell DJ. Cancers of The Skin. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Devita, Hellman, and Rosenberg's*

- Cancer : Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2015. 1314–402.
24. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):743–54.
 25. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic Hedgehog Signaling in Basal Cell Nevus Syndrome. *Cancer Res* 2014;74(18):4967–75.
 26. Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et al. Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5394.
 27. Avci O. Hedgehog. *Turkish J Dermatology* 2012;6(4):162–7.
 28. Pellegrini C, Maturo M, Di Nardo L, et al. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2485.
 29. Montagna E, Lopes OS. Molecular basis of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2017;92(4):517–20.
 30. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(5):a026062.
 31. Tampa M, Georgescu SR, Mitran CI, et al. Recent Advances in Signaling Pathways Comprehension as Carcinogenesis Triggers in Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med* 2020;9(9):3010.
 32. Thieu K, Ruiz ME, Owens DM. Cells of origin and tumor-initiating cells for nonmelanoma skin cancers. *Cancer Lett* 2013;338(1):82–8.
 33. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal Cell Carcinoma Preferentially Arises from Stem Cells within Hair Follicle and Mechanosensory Niches. *Cell Stem Cell* 2015;16(4):400–12.
 34. Tan ST, Ghaznawie M, Heenan PJ, Dosan R. Basal Cell Carcinoma Arises from Interfollicular Layer of Epidermis. *J Oncol* 2018;2018:1–5.
 35. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol* 2010;12(3):299–305.
 36. Crowson AN. Basal Cell Carcinoma: Clinical Features, Histology, and Biology. In: Crowson AN, Magro C, Mihm MCJ (eds). *Biopsy Interpretation Of The Skin: Primary Non-Lymphoid Cutaneous*

- Neoplasia. 1st edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 199–234.
37. Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(2):13.
 38. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2018;43(3):241–7.
 39. Appel T, Bierhoff E, Appel K, et al. Predictive variables for the biological behaviour of basal cell carcinoma of the face: Relevance of morphometry of the nuclei. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(3):147–50.
 40. Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, et al. Metastatic Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Comprehensive Literature Review, Including Advances in Molecular Therapeutics. *Adv Anat Pathol* 2020;27(5):331–53.
 41. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors Predictive of Recurrence of Basal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1989;11(3):222–32.
 42. Koplin L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma: A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980;65(5):656–64.
 43. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14(5):574–97.
 44. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *Br Med J* 2003;327(7418):794–8.
 45. Weyers W. Basal Cell Carcinoma, Cutaneous. In: Massi D (ed). *Dermatopathology*. 1st edition. Switzerland: Springer; 2016. 17–25.
 46. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Steven D. Billings. *McKee's Pathology of the Skin With Clinical Correlations*. 5th edition. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD (eds). Elsevier; 2020. 1170–86 p.
 47. Patterson JW. Epidermal Cyts and Tumors. In: Patterson JW (ed). *Practical Skin Pathology: A Diagnostic Approach*. Philadelphia, PA:

- Elsevier Saunders; 2013. 344–9.
48. Lima NL, Verli FD, Miranda JL de, Marinho SA. Basosquamous carcinoma: Histopathological features. *Indian J Dermatol* 2012;57(5):382–3.
 49. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):137–43.
 50. Shukla S, Khachemoune A. Reappraising basosquamous carcinoma: a summary of histologic features, diagnosis, and treatment. *Arch Dermatol Res* 2020;312(9):605–9.
 51. Maloney ME, Jones DB, Mack Sexton F. Pigmented basal cell carcinoma: Investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(1):74–8.
 52. Mc Menamin ME, Goh SGN, Poblet E, et al. Sarcomatoid Basal Cell Carcinoma—Predilection for Osteosarcomatous Differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006;30(10):1299–308.
 53. Zbacnik AP, Rawal A, Lee B, et al. Cutaneous basal cell carcinosarcoma: case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2015;42(11):903–10.
 54. Tse JY, Pawlak AC, Boussahmain C, et al. Basal Cell Carcinoma With Osteosarcomatous Component. *Am J Dermatopathol* 2013;35(2):261–5.
 55. Misago N, Satoh T, Narisawa Y. Basal cell carcinoma with ductal and glandular differentiation: A clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *Eur J Dermatology* 2004;14(6):383–7.
 56. Chu SWW, Biswas A. Basal cell carcinomas showing histological features generally associated with cutaneous adnexal neoplasms. *J Cutan Pathol* 2015;42(12):1049–62.
 57. Misago N, Suse T, Uemura T, Narisawa Y. Basal Cell Carcinoma with Sebaceous Differentiation. *Am J Dermatopathol* 2004;26(4):298–303.
 58. Kanitakis J, Ducroux E, Hoelt P, Cahen R, Jullien D. Basal-Cell Carcinoma With Matrical Differentiation: Report of a New Case in a Renal-Transplant Recipient and Literature Review. *Am J Dermatopathol*

- 2018;40(8):115–8.
59. Visser R, Bosman FT. Neuroendocrine differentiation in basal cell carcinomas: a retrospective immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1985;12(2):117–24.
 60. Dardi LE, Memoli VA, Gould VE. Neuroendocrine differentiation in basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 1981;8(5):335–41.
 61. George E, Swanson PE, Wick MR. Neuroendocrine Differentiation in Basal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1989;11(2):131–5.
 62. Froehlich H, Plaza JA. Immunohistology and Molecular Studies of Epithelial Tumors. In: Plaza JA, Prieto VG (eds). *Applied Immunohistochemistry in the Evaluation of Skin Neoplasms*. 1st edition. Switzerland: Springer; 2016. 3–24.
 63. Prieto VG. Immunohistology of Skin Tumor. In: Dabbs DJ (ed). *Diagnostic Immunohistochemistry*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. 479–507.
 64. Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(11):1490–502.
 65. Pham TTN, Selim MA, Burchette JL, et al. CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma*. *J Cutan Pathol* 2006;33(2):123–8.
 66. Patel P, Nawrocki S, Hinthner K, Khachemoune A. Trichoblastomas Mimicking Basal Cell Carcinoma: The Importance of Identification and Differentiation. *Cureus* 2020;12(5):1–22.
 67. Ball NJ, Tanhuanco-Kho G. Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: a study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 2007;34(8):612–9.
 68. Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, Rahman J, Khan S. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature. *Cureus* 2020;12(7).
 69. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):321–39.
 70. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol*

- Clin North Am 2019;33(1):13–24.
71. Totonchy M, Leffell D. Emerging concepts and recent advances in basal cell carcinoma. *F1000Research* 2017;6(0):2085.
 72. Terada T. Expression of NCAM (CD56), chromogranin A, synaptophysin, c-KIT (CD117) and PDGFRA in normal non-neoplastic skin and basal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 66 consecutive cases. *Med Oncol* 2013;30(1):444.
 73. Chen-Tsai CP, Colome-Grimmer M, Wagner RF. Correlations among Neural Cell Adhesion Molecule, Nerve Growth Factor, and Its Receptors, TrkA, TrkB, TrkC, and p75NGFR, in Perineural Invasion by Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *Dermatologic Surg* 2004;30(7):1009–16.
 74. Bryson GJ, Lear D, Williamson R, Wong RCW. Detection of the CD56+/CD45- immunophenotype by flow cytometry in neuroendocrine malignancies. *J Clin Pathol* 2002;55(7):535–7.
 75. Panse G, McNiff JM, Ko CJ. Basal cell carcinoma: CD56 and cytokeratin 5/6 staining patterns in the differential diagnosis with Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2017;44(6):553–6.
 76. Smoller BR. *Practical Immunopathology of the Skin*. 1st edition. Humana Press. New Jersey: Humana Press; 2002.
 77. Christian MM, Moy RL, Wagner RF, Yen-Moore A. A Correlation of Alpha-Smooth Muscle Actin and Invasion in Micronodular Basal Cell Carcinoma. *Dermatologic Surg* 2001;27(5):441–5.
 78. Tsukamoto H, Hayashibe K, Mishima Y, Ichihashi M. The altered expression of α -smooth muscle actin in basal cell epithelioma and its surrounding stroma: with special reference to proliferating cell nuclear antigen expression and adenoid differentiation. *Br J Dermatol* 1994;130(2):189–94.
 79. Folpe AL, Cooper K. Best Practices in Diagnostic Immunohistochemistry: Pleomorphic Cutaneous Spindle Cell Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(10):1517–24.
 80. Lee M, Ahn S, Choi J, Moon K, Koh J. Actin and calponin expression in

- basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004;151(4):934–6.
81. Sakamoto A, Oda Y, Yamamoto H, et al. Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma. *Virchows Arch* 2002;440(4):404–9.
 82. N Sivrikoz O, Kandiloğlu G. The Effects of Cyclin D1 and Bcl-2 Expression on Aggressive Behavior in Basal Cell and Basosquamous Carcinoma. *Iran J Pathol* 2015;10(3):185–91.
 83. Dicker T, Siller G, Saunders N. Molecular and cellular biology of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2002;43(4):241–6.
 84. Bozdogan Ö, Erkek E, Atasoy P, et al. Bcl-2-related Proteins, α -Smooth Muscle Actin and Amyloid Deposits in Aggressive and non-Aggressive Basal Cell Carcinomas. *Acta Derm Venereol* 2002;82(6):423–7.
 85. Alaeddini M, Etemad-Moghadam S. Cell kinetic markers in cutaneous squamous and basal cell carcinoma of the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;S1808-8694(20):30140–3.
 86. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol* 2017;177(2):359–72.
 87. Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Neumann MHA. Basal Cell Carcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(4):247–59.
 88. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147(1):41–7.
 89. Tilli CMLJ, Van Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1108–24.
 90. Betti R, Moneghini L, Mapelli ET, Bulfamante G, Cerri A. Growth rate of different basal cell carcinoma subtypes. *Eur J Dermatology* 2017;27(5):544–5.
 91. Leffell DJ. Aggressive-Growth Basal Cell Carcinoma in Young Adults. *Arch Dermatol* 1991;127(11):1663.
 92. Lara F, Santamaría JR, Garbers LEF de M. Recurrence rate of basal cell

- carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol* 2017;92(1):58–62.
93. Halilovic E, Hasic M, Kurtovic N. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med Arch* 2019;73(6):394.
 94. Furdova A, Kapitanova K, Kollarova A, Sekac J. Periocular basal cell carcinoma - clinical perspectives. *Oncol Rev* 2020;14(1):36–42.
 95. Tourli I, Langner D, Haroske G, et al. Basal Cell Carcinoma Of The Head-And-Neck Region: A Single Center Analysis Of 1,750 Tumors. *Georgian Med News* 2016;(250):33–9.
 96. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic Basal Cell Carcinoma: Four Case Reports, Review of Literature, and Immunohistochemical Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):45–51.
 97. Krokowski M, Hoch J, Feller AC, et al. Basal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation arising in a scar: A case report. *Dermatol Online J* 2009;15(10):4.
 98. Goto K. Under-recognized immunoexpression of “neuroendocrine markers” and “myoepithelial markers” in basal cell carcinomas: Does it indicate true neuroendocrine and myoepithelial differentiation? *J Cutan Pathol* 2017;44(11):991–3.
 99. Beljaards RC, Kirtschig G, Boorsma DM. Expression of Neural Cell Adhesion Molecule (CD56) in Basal and Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic Surg* 2008;34(11):1577–9.
 100. Ishida M, Kushima R, Okabe H. Aberrant expression of class III beta-tubulin in basal cell carcinoma of the skin. *Oncol Rep* 2009;22(4):733–7.
 101. Castillo JM, Knol AC, Nguyen JM, et al. Immunohistochemical markers of advanced basal cell carcinoma: CD56 is associated with a lack of response to vismodegib. *Eur J Dermatology* 2016;26(5):452–9.
 102. Xu ZC, Zhang Q, Li H. Human hair follicle stem cell differentiation into contractile smooth muscle cells is induced by transforming growth factor- β 1 and platelet-derived growth factor BB. *Mol Med Rep* 2013;8(6):1715–21.

103. Liu JY, Peng HF, Andreadis ST. Contractile smooth muscle cells derived from hair-follicle stem cells. *Cardiovasc Res* 2008;79(1):24–33.
104. Christian MM, Moy RL, Wagner RF, Yen-Moore A. A correlation of alpha-smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatologic Surg* 2001;27(5):441–5.
105. Pilloni L, Bianco P, Manieli C, et al. Immunoreactivity for alpha-smooth muscle actin characterizes a potentially aggressive subgroup of little basal cell carcinomas. *Eur J Histochem* 2009;53(2):113–6.
106. Cohen PR. Basal Cell Carcinoma with Myoepithelial Differentiation: Case Report and Literature Review. *Cureus* 2018;10(1):1–12.
107. Law AM, Oliveri C V, Pacheco-Quinto X, Horenstein MG. Actin expression in purely nodular versus nodular-infiltrative basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2003;30(4):232–6.
108. Adegboyega PA, Rodriguez S, McLarty J. Stromal expression of actin is a marker of aggressiveness in basal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2010;41(8):1128–37.
109. Delehedde M, Cho SH, Sarkiss M, et al. Altered expression of bcl-2 family member proteins in nonmelanoma skin cancer. *Cancer* 1999;85(7):1514–22.
110. Khodaeiani E, Fakhrjou A, Amirnia M, et al. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki67 expression in skin epithelial tumors. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):181.
111. Florescu D, Stepan AE, Mărgăritescu C, Stepan D, Simionescu CE. Proliferative Activity in Basal Cell Carcinomas. *Curr Heal Sci J* 2018;44(1):55–60.
112. Healy E, Angus B, Lawrenck CM, Rees JL. Prognostic value of Ki67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2006;133(5):737–41.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aŐamasında bŸyŸk katkıları olan, patoloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrŸbelerini hiŐ esirgemeyerek eğitimimde ōnemli paya sahip Prof. Dr. Şaduman BALABAN ADIM'a, her konuda desteği, ōĐrettikleri ve emeği iÇin anabilim dalı baŐkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Elif Ÿlker AKYILDIZ'a, eğitimim sŸresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrŸbe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum patoloji anabilim dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Őahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Őmer YERCİ, Prof. Dr. Ÿlviye YALŐINKAYA, DoŐ. Dr. HŸlya ŐZTŸRK NAZLIOĞLU, DoŐ. Dr. Őzlem SARAYDAROĞLU, DoŐ. Dr. Berna AYTAŐ VURUŐKAN, DoŐ. Dr. Nesrin UĐRAŐ, DoŐ. Dr. Fatma ŐZ ATALAY, ŐĐr. GŸr. Dr. Mine ŐZŐEN ve ŐĐr. GŸr. Dr. Selva KABUL'a ve birlikte ھاalıŐmaktan keyif ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca Bursa Uludağ Ÿniversitesi Tıp FakŸltesi Patoloji Laboratuvarı'nda gŸrevli tŸm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri iÇin teŐekkŸrlerimi sunarım.

Son olarak, bugŸne gelmemde en ھاok emeği geÇen, her koŐulda yanımda olan sevgili annem HŸlya KŐSELECİ ve kardeŐim Egecan KŐSELECİ'ye, sevgisini ve desteğini her daim hissettiren sevgili eŐim Adil YİRMİBEŞ'e teŐekkŸr etmeyi bir borŐ bilirim.

