



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAŞ BOYUN BÖLGESİ KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASI
VE TÜMÖRE KARŞI LENFOSİTİK İNFLAMATUAR
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ, DİĞER
HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Derya AKSU

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

BAŞ BOYUN BÖLGESİ KUTANÖZ SKUAMÖZ
HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA TÜMÖR
TOMURCUKLANMASI VE TÜMÖRE KARŞI
LENFOSİTİK İNFLAMATUAR YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİ, DİĞER HİSTOPATOLOJİK
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Derya AKSU

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Baş boyun bölgesi kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarında tümör tomurcuklanması ve tümöre karşı lenfositik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi, diğer histopatolojik prognostik parametrelerle karşılaştırılması.

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Derya AKSU

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Dr. Gülsüm Şeyma YALÇIN

İş bu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Sevilay Özmen

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma Yalçın

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Özdemir

O N A Y

D E K A N

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, patolojiye dair güzel bir vizyon kazanmamda rol sahibi olan, her zaman saygıyla ve sevgiyle anacağım tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bize yol gösteren; değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL'a ve değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem Özdemir'e, asistanlık eğitimimin bir kısmını tamamladığım ve bilgi ve deneyimlerini hiç bir zaman esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yer alan tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen laboratuvar çalışanlarımıza, sekreterlerimize ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriyi gösteren sevgili aileme,

Hayatıma anlam katan, sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, eşim Doç. Dr. Uğur Aksu'ya,

Tüm kalbimle sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İlham kaynağım, en zor zamanlarımda bile bana hayatın hep güzel yanını hatırlatan, yoluma ışık olan biricik oğlum Kağan'a ithafen...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji.....	3
2.1.1. Deri	3
2.1.1.1. Epidermis	3
2.1.1.2.Dermis	4
2.1.2. Yüz.....	5
2.1.3. Kulak.....	6
2.2. Histoloji	7
2.2.1. Deri	7
2.2.1.1. Epidermis	7
2.2.1.2. Dermis	9
2.2.1.3. Deri altı doku.....	10
2.2.1.4. Kan damarları, lenfatikler, sinirler ve kas	10
2.2.2. Dudak.....	11
2.2.2.1. Deri ve vermilyon sınır	12
2.2.2.2. Oral mukoza ve santral çekirdek.....	12
2.2.3. Kulak.....	15
2.2. Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom	16
2.2.1. Epidemiyoloji	16
2.2.2. Etyolojik Faktörler.....	17
2.2.3. Klinik Prezantasyon.....	18
2.2.4. Tanı	19
2.2.5. Tedavi	19

2.2.6. Histolojik özellikleri	20
2.2.7. Lokalizasyon.....	20
2.2.9. Metastatik bölgeler	21
2.2.10. Skuamöz Hücreli Karsinomun Farklılaşması	21
2.2.11. Skuamöz Hücreli Karsinomun Varyantları	22
2.2.11.1. Geleneksel skuamöz hücreli karsinom.....	22
2.2.11.2. Akantolitik skuamöz hücreli karsinom	23
2.2.11.3. Verrüköz karsinom.....	24
2.2.11.4. Karsinoma kunikulatum	26
2.2.11.5. Adenoskuamöz karsinom	26
2.2.11.6. Lenfoepitelyoma-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom ...	27
2.2.11.7. Berrak hücreli kutanöz skuamöz hücreli karsinom.....	28
2.2.11.8. Desmoplastik (sklerozan) ve skar-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom.....	29
2.2.11.9. İğsi hücreli (sarkomatoid) kutanöz skuamöz hücreli karsinom ..	30
2.2.11.10. İnvaziv Bowen Hastalığı (Bazaloid özellikler gösteren invaziv kutanöz skuamöz hücreli karsinom).....	31
2.2.11.11. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	32
2.2.11.12. Siğilimsi (Kondilomatöz) Karsinom	33
2.2.12. Baş Boyun Bölgesi kSHK'nin Klinik Evrelemesi.....	34
2.2.13. Baş Boyun Bölgesi kSHK'nin Patolojik Evrelemesi.....	35
2.2.14. Prognostik Faktörler	37
2.2.14.1. Ekstranodal yayılım	37
2.2.14.2. Tümör Boyutu	37
2.2.14.3. İnvazyon derinliği	38
2.2.14.4. Anatomik bölge	39
2.2.14.5. Perinöral invazyon	39
2.2.14.6. Histopatolojik derece veya farklılaşma ve desmoplazi.....	40
2.2.14.7. Kemik yapılarına uzanım	41
2.2.14.8. Nodal hastalık.....	41
2.2.14.9. İmmünsüpresyon ve diğer ek hastalıklar.....	42
2.2.14.10. Genel sağlık durumu	42

2.2.14.11. Komorbidite	42
2.2.14.12. Yaşam Tarzı faktörleri	43
2.2.14.13. Tütün kullanımı	43
2.3. Tümör Tomurcuklanması	43
2.3.1. Tümör Tomurcuklanması, İnvazyon Ve Metastaz	44
2.3.2. Prognostik Belirteç Olarak Tümör Tomurcuklanması	45
2.4. kSHK'lerde Tümöre Karşı Gelişen Lenfositik İnflamatuvar Yanıtın Önemi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Histolojik Değerlendirme	48
3.1.1. Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik Değerlendirilmesi	51
3.2. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	79
7. ÖZET	81
8. SUMMARY	82
9. KAYNAKLAR	83

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Primer tümörün tanımlanması (T) (5).	35
Tablo 2. Rejyonel lenf düğümlerinin tanımlanması (N) (5).	36
Tablo 3. Uzak metastazın tanımlanması (M) (5).	36
Tablo 4. AJCC Prognostik evre grupları (5).	37
Tablo 5. Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri	53
Tablo 6. Tüm hasta grubundaki TT dereceleri	54
Tablo 7. TT derecelerine göre hastalar arasındaki yaş değişiminin karşılaştırılması	55
Tablo 8. TT derecelerine göre hastalar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	55
Tablo 9. TT ile tümör çapları arasındaki değişimin karşılaştırılması.....	56
Tablo 10. TT ile tümör çapları arasındaki korelasyon.....	56
Tablo 11. TT ile tümör derinliği arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 12. TT ile tümör derinliği arasındaki korelasyon.....	56
Tablo 13. TT ile tümör lokasyonları arasındaki ilişki	57
Tablo 14. TT ile İnvazyon seviyesi arasındaki ilişki.....	57
Tablo 15. TT ile diferansiasyon derecesi arasındaki ilişki	58
Tablo 16. TT ile invazyon paterni arasındaki ilişki.....	58
Tablo 17. TT ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki.....	58
Tablo 18. TT ile perinöral İnvazyon ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki	59
Tablo 19. TT ile solar elastoz ve ülserasyon arasındaki ilişki.....	59
Tablo 20. TT ile cerrahi sınırdaki tümör varlığı arasındaki ilişki.....	60
Tablo 21. TT ile tümör evresi arasındaki ilişki	60
Tablo 22. TT ile lenf nodu diseksiyonu arasındaki ilişki	60
Tablo 23. Yaş ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişkisi	61
Tablo 24. Cinsiyet ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ilişkisi	61
Tablo 25. Tümör çapının tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ile ilişkisi.....	61

Tablo 26.	Tümör derinliği ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki.....	62
Tablo 27.	Lokasyon ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki .	62
Tablo 28.	İnvazyon seviyesi ile Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıtı arasındaki ilişki.....	63
Tablo 29.	Diferansiasyon derecesi ile lenfositik yanıt arasındaki ilişki.....	63
Tablo 30.	Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki	64
Tablo 31.	Solar elastoz ve ülserasyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki	64
Tablo 32.	İnvazyon paterni ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki.....	64

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Epidermis katmanlarının şematik görünümü.....	11
Şekil 2. Dudağın histolojik yapısı.....	13
Şekil 3. Dudağın histolojik yapısı.....	14
Şekil 4. Kulağın histolojik yapısı.....	16
Şekil 5. Geleneksel invaziv skuamöz hücreli karsinom.....	23
Şekil 6. Akantolitik skuamöz hücreli karsinom.....	24
Şekil 7. Verrüköz karsinom	25
Şekil 8. Adenosquamöz karsinom.....	26
Şekil 9. Lenfoepitelyoma-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom	27
Şekil 10. Berrak hücreli skuamöz hücreli karsinom	28
Şekil 11. Desmoplastik skuamöz hücreli karsinom	30
Şekil 12. Skuamöz hücreli karsinoma in situ.....	32
Şekil 13. İnvaziv bazoloid karsinomun küçük büyütmedeki görüntüsü	33
Şekil 14. Siğilimsi skuamöz hücreli karsinom.....	34
Şekil 15. TT derece-1 (H&E, x400).....	65
Şekil 16. TT derece-2 x200.....	65
Şekil 17. TT derece-3 (H&E, x200).....	66
Şekil 18. TT derece-3 (H&E, x200)	66
Şekil 19. İyi diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 3 (H&E, x100).	67
Şekil 20. Orta derecede diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 4 (H&E, x40) .	67
Şekil 21. Az diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 5 (H&E, x100).....	68
Şekil 22. TKGLY patern 1 (H&E, 100x).....	68
Şekil 23. TKGLY, patern 2 (H&E, x100).....	69
Şekil 24. TKGLY, patern 3 (H&E, x100).....	69

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint of Committe on Cancer
kSHK	: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom
BHK	: Bazal hücreli karsinom
MDDK	: Melanom dışı deri kanseri
TT	: Tümör tomurcuklanması
TKGLY	: Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt
VK	: Verrüköz karsinom
KK	: Karsinoma kunikulatum
BHkSHK	: Berrak hücreli kutanöz skuamöz hücreli karsinom
DkSHK	: Desmoplastik kutanöz skuamöz hücreli karsinom
İHkSHK	: İğsi hücreli kutanöz skuamöz hücreli karsinom
PNİ	: Perinöral invazyon
LVI	: Lenfovasküler invazyon

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun bölgesi kutanöz skuamöz hücreli karsinomları (kSHK) tüm kanserler içinde %5 civarında görülür. Sıklığı giderek artmaktadır. Baş boyun bölgesi kSHK, AJCC (American Joint of Committe on Cancer) 8. Edisyonda tek çatı altında toplanmıştır. Baş boyun bölgesi kSHK'lerinin tanısında ve evrelemede çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunların arasında tümör derinliği, tümör boyutu ve invazyon bölgesi sayılabilir. Bu parametrelerdeki derece artışı mortalite ya da metastaz ile yakından ilişkilidir (1, 2). Bu parametreler her ne kadar tanı ve evrelemede standart hale gelmiş olsalar bile yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır ve malignite gelişiminde erken evrede hastaların yakalanması hem tedavi başarısını artırır hem de sağ kalım üzerine direkt etkisi vardır.

Tümör tomurcukları (TT), peritümöral invaziv bölgede tek tümör hücrelerinin veya beşe kadar tümör hücresinden oluşan küçük kümelerin varlığı olarak tanımlanır. Tümör tomurcuklanması ilk olarak kolorektal kanserlerde tanımlanmıştır (3, 4). Kolorektal kanserlerde yapılan geniş çaplı çalışmalarda mortalite, nüks ve metastaz gelişiminde TT'nin faydalı bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir. Kolorektal kanserlerdeki olumlu etkisi nedeniyle diğer doku ve organlarda da benzer etkisinin olabileceği düşünülmüştür ve pankreas, özofagus, akciğer gibi organlarda, TT ile advers olaylar arasında yakın ilişki olabileceği gösterilmiştir (5-10).

Tümör stromasını çevreleyen lenfositik infiltrasyon, tümöre karşı gelişen bir immün reaksiyonu gösterir ve çalışmalarda survey üzerine olumlu etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte tümör dokusunda ve çevresindeki normal parankimal dokuda inflamatuvar hücrelerin artışı da artmış tümör derecesi ve agresif seyir ile ilişkili olabileceği bir kaç çalışmada öne sürülmüştür (11-13). Literatürdeki bu çelişkili veriler ve baş boyun bölgesindeki bu yeni sınıflama nedeniyle baş boyun bölgesi kSHK'lerinde tümöre karşı gelişen lenfositik yanıtın (TKGLY) etkisi bilinmemektedir.

Literatürde TT'nin ya da TKGLY'nin baş boyun bölgesi karsinomlarına etkilerini inceleyen çalışmalar genelde oral mukoza, dil ya da larinks karsinomları ile yapılmıştır. Yeni sınıflamadaki tüm lokasyonları içeren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada AJCC 8. Edisyon sınıflamasını referans alarak bu hasta gruplarında TT'nin ve TKGLY'nin geleneksel tümör evrelemesinde kullanılan parametrelerle olan ilişkilerini ve her iki parametrenin hasta popülasyonlarındaki dağılımlarını incelemeyi amaçladık.



2-GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

2.1.1. Deri

Vücudun koruyucu örtüsü veya dış membranı olan deri karmaşık bir organ sistemi olup vücudun en büyük organıdır. Deri yüzey ektodermi ve onun altındaki mezenşimden köken alan iki tabakadan oluşur.

- Epidermis, yüzey ektoderminden gelişen yüzeyel bir epitel dokusudur.

-Dermis, mezenşimden gelişmiş sıkı, düzensiz bağ dokusundan oluşan daha derin bir tabakadır. Mezoderminden gelişen bu ağısı embriyonik bağ dokusu veya mezenşim ise dermisin bağ dokusunu meydana getirir. Ektodermal (epidermal) /mezenşimal (dermal) etkileşmeler, karşılıklı indüktif mekanizmalardan oluşur. Embriyonik deri, 4-5. haftalarda mezodermi örten tek katlı yüzey ektoderminden gelişir (14).

2.1.1.1. Epidermis

Epidermal büyüme 1. ve 2. trimesterler süresince evreler halinde oluşur ve bu durum epidermal kalınlığının artmasıyla sonlanır. Epidermis taslağı yüzey ektodermal hücrelerden oluşan bir tabakadır. Bu hücreler çoğalarak tek katlı yassı epitel tabakası olan periderm ve bazal (germinatif) tabakayı oluşturur. Peridermin hücreleri devamlı keratinize ve deskuame olarak bazal tabakadan gelen hücreler tarafından yenilenir (14, 15). Dökülen peridermal hücreler fetal deriyi örten beyaz ve kaygan bir madde olan verniks kazeozanın bir kısmını oluşturur. Daha sonra verniks kazeoza derideki yağ bezlerinin salgısı olan sebumu içerir. Verniks fetal dönem boyunca gelişen deriyi, idrar içeren amniyon sıvısına sürekli maruz kalmaktan korur. Ek olarak yağlı verniks fetusun doğumunu kolaylaştırır. Epidermisin bazal tabakası, daha üst tabakalardaki hücrelerin yerine geçecek olan yeni hücreler üreterek stratum germinativuma dönüşür. İkinci haftaya kadar stratum germinativum' dan gelen hücreler bir ara tabaka oluşturur. Peridermal hücrelerin yer değiştirmesi yaklaşık 21. haftaya kadar devam eder. Bundan sonra periderm ortadan kalkar ve stratum korneum oluşur. Ayrıca stratum

germinativum' daki hücrelerin proliferasyonu, gelişmekte olan dermisin içine uzanan epidermal çıkıntıları meydana getirir. Bu epidermal çıkıntılar, 10 haftalık embriyoda görülmeye başlar ve 17. haftaya ulaşıldığında kalıcı olur (14).

Geç embriyonik dönemde melanoblastlara farklılaşmak üzere nöral krest (krista) hücreleri gelişmekte olan dermis mezenşimine doğru göç ederler. Sonra bu hücreler dermoepidermal birleşim yerine göç ederek melanositlere farklılaşırlar. Melanoblastların melanositlere farklılaşması, pigment granüllerinin oluşmasını sağlar. Wnt sinyal mekanizması bu olayı düzenler. Melanositlerin gelişen deride ortaya çıkması nöral krest hücre göçünün hemen sonrası olan 40-50. günlerde olduğu saptanmıştır (15).

Yüzey ektoderminin çok katlı epidermise dönüşümü dermisle olan devamlı indüktif etkileşimlerin sonucu oluşur. Epidermisin kalınlığı temel alınarak deri; kalın veya ince olarak sınıflandırılır.

Kalın deri, avuç içi ve ayak tabanında bulunur; kıl follikülü, kılların erektör kasları ve yağ bezlerini içermez; fakat ter bezleri bulunur. İnce deri , vücudun geri kalan kısmının çoğunu örter; kıl follikülü , kılların erektör kasları, yağ bezleri ve ter bezlerini içerir (14, 15).

2.1.1.2. Dermis

Dermis yüzey ektoderminin altında bulunan mezoderm kökenli mezenşimden gelişir. Bağ dokusunu oluşturan mezenşimin büyük bir kısmı lateral mezodermin somatik tabakasından köken almasına rağmen bir kısmı somitlerin dermatomlarından gelişir. 11. haftaya ulaşıldığında mezenşimal hücreler kollajen ve elastik bağ doku fibrillerini üretmeye başlar. Epidermal çıkıntılar oluşurken dermis epidermisin içine doğru ilerleyerek, epidermal çıkıntılarla iç içe geçmiş olan derin çıkıntıları (dermal papillaları) oluşturur. Bazı dermal çıkıntılarda epidermisin beslenmesini sağlayan kapiller halkalar (endotelyal tüpler) gelişir. Diğer dermal çıkıntılarda ise duyu sinir sonlanmaları oluşur. Gelişen afferent sinir liflerinin dermal papilla oluşumunun uzamsal ve geçici düzeninde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (14, 15).

Dermisdeki kan damarları mezenşimden farklılaşmış endotel ile döşeli basit yapılar olarak başlar. Deri geliştikçe yeni kılcal damarlar bu damar taslaklarından (angiogeneze) gelişerek ortaya çıkar. Bu tip basit kapiller benzeri damarlar dermiste 5. haftanın sonunda gözlenmiştir. Çevre mezenşimde bulunan ve gelişmekte olan miyoblastların farklılaşması ile bazı kılcal damarlar müsküler örtü edinerek arteriol ve arterlere dönüşür. Diğer kılcal damarlar ise geri dönen kan akımı oluşumu süresince müsküler örtü edinerek venül ve venlere dönüşür. Yeni kan damarları oluşurken bazı geçici damarlar kendiliğinden ortadan kalkar. Birinci trimester sonunda fetal dermisin damar yapılanmasının önemli bir kısmı tamamlanmış olur (14, 15).

Sonuç olarak deri ve saç, tırnak ve bezler gibi deriyle ilgili yapılar, yüzey ektoderminden kaynaklanır. Deriye rengini veren melanositler, epidermise göç etmiş olan nöral krest hücrelerinden gelişirler. Yeni hücrelerin yapımı germinatif tabakada gerçekleşir. Hücreler deri yüzeyine ulaştıktan sonra, boynuzsu tabakada dökülürler.

Derinin derin tabakası olan dermis mezenşimal kökenlidir. Kıllar, epidermal hücrelerin, altlarındaki dermise doğru büyümesi ile oluşur. Fetus 20. hafta civarında doğumda dökülecek olan ve lanugo kılları adı verilen ince kıllarla kaplıdır. Sebace bezler, ter bezleri ve meme bezlerinin hepsi epidermal proliferasyonla oluşurlar (15).

2.1.2. Yüz

Dördüncü haftanın sonunda, nöral krest kökenli mezenşimden ve esas olarak 1. faringeal arkus çifti tarafından oluşturulan fasyal tümsekler ortaya çıkar. Maksiller tümsek stomodeumun lateralinde, mandibular tümsekler de bu yapının kaudalinde ayırt edilebilirler. Beyin veziküllerinin önündeki mezenşimin proliferasyonu ile oluşan frontonazal tümsek, stomodeumun üst sınırını oluşturur. Frontonazal tümseğin iki tarafında, ön beynin ventral parçasının indüktif etkisi altında ortaya çıkan yerel yüzey ektodermal kalınlaşmalar, nazal plakodlar vardır (15).

Beşinci hafta sırasında, nazal plakodlar invagine olarak nazal çukurları oluştururlar. Bunu yaparken de, her çukurun çevresinde doku şişliği halinde nazal tümsekleri oluştururlar. Çukurların dış kenarındaki şişliklere lateral nazal tümsek; iç kenarındakilere de medial nazal tümsek denir (15).

Daha sonra iki hafta süresince, maksiller tümseklerin boyutu artmaya devam eder ve medial yönde büyüyerek medial nazal tümsekleri orta hatta doğru sıkıştırırlar. Sonuçta, medial nazal tümsek ve maksiller tümsek arasındaki yarık kaybolur ve bu iki yapı kaynaşır. Üst dudak, böylece, iki medial nazal tümsek ve iki maksiller tümsek tarafından oluşturulmuş olur. Lateral nazal tümsekler üst dudağın oluşumuna katılmazlar. Alt dudak ve çene, orta hatta birleşen mandibular tümseklerden meydana gelir (15).

Burun, beş adet yüz tümseğinden meydana gelir: frontal tümsek burun kemerini; medial nazal tümsekler birleşerek burnun ucunu ve sırtını; ve lateral nazal tümsekler de burun kanatlarını (ala) oluşturur (15).

Özetle;

- Frontal nazal kabartı; alın, burun ucu ve burun kökünü oluşturur.
- Lateral nazal kabartılar; her iki tarafta burun kanatlarını oluşturur.
- Medial nazal kabartı; dar nazal septum, etmoid ve kribriiform plakayı oluşturur.
- Maksillar kabartılar; üst yanak bölgesi ve üst dudağı oluştururlar.
- Mandibular kabartılar; çene, alt dudak ve alt yanak bölgelerini oluşturur (14).

2.1.3. Kulak

Dış kulak yolu birinci faringeal yarıktan gelişir ve orta kulak boşluğundan timpanik zar (kulak zarı) ile ayrılır. Kulak kepçesi, birinci ve ikinci faringeal arkuslar boyunca yerleşmiş olan, 6 adet mezenşimal tepecikten gelişir (15).

2.2. Histoloji

2.2.1. Deri

Deri, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur ve vücudun en büyük organıdır. Epidermis, dermis ve deri altı yağ dokusu olmak üzere üç katmandan oluşur. Her bileşenin, yaşa, cinsiyete, ırka ve anatomik konuma göre değişiklik gösteren kendine özgü, karmaşık yapı ve işlevi vardır. Derinin fonksiyonları oldukça çeşitlilik göstermektedir. Dış fiziksel, kimyasal ve zararlı maddelere karşı mekanik bir bariyer olarak işlev görmektedir. Ayrıca immünolojik bir organdır. Vücut ısısının ve elektrolit dengesinin düzenlenmesine katılır. Psikolojik ve duygusal olarak iyi olma halini yansıtan önemli bir organdır. Ayrıca sadece derinin primer hastalıklarını değil iç organların hastalıklarını da yansıtır.

Cildin normal histolojisinin anlaşılması patolojik durumları anlamak için esastır (16).

2.2.1.1. Epidermis

Epidermis keratinize çok katlı squamöz epitelden oluşur ve deskuamasyon sürecinde normal kalınlığını korumak için kendini sürekli yeniler. Epidermisteki hücreleri; keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri, toker hücreleri (bazı anatomik bölgelerde) ve merkel hücreleri oluşturur. Ayrıca epidermis ekrin kanalları ve kıl kökleri için açıklıklar içerir. Son güncel immünohistokimyasal çalışmalar, epidermin içerisinde langerhans hücreleri ile ilişkili serbest sinir aksonlarının bulunduğunu da göstermiştir (16).

Epidermisteki keratinositler aşağıdan yukarıya doğru 4 katmandan oluşur: (a) bazal katman (stratum bazale, germinativum), (b) skuamöz tabaka (dikenli hücre tabakası veya stratum spinosum), (c) granüler tabaka (stratum granulosum) ve (d) kornifiye veya boynuzsu tabaka (stratum korneum). Histolojik kesitlerde, dermoepidermal bileşke, papiller derminin dermal papilları oluşturmak üzere yukarı doğru yaptığı uzanımlar nedeniyle düzensizdir (16, 17).

Bazal tabaka (stratum bazale): Bazal hücreler diğer keratinositleri oluşturan mitotik olarak aktif hücrelerdir. Histolojik olarak, bazal membran üzerinde yerleşim gösteren; boyut, şekil ve melanin içeriği açısından küçük değişiklikler gösteren tek hücre tabakası şeklinde görülür. Bazofilik sitoplazmaya sahip, kolumnar ya da kubooidal hücrelerdir. Nükleus yuvarlak veya oval şekilli olup, kaba kromatine sahiptir. Nükleol belirgin değildir. Bazal hücrelerin sitoplazmalarında melanin bulunur. Melanin komşu melanositlerden kaynaklanır. Bazal hücreler birbirlerine ve diğer keratinositlere, plazma membranlarında bulunun desmozom adı verilen yapılar aracılığı ile tutunurlar. Subepidermal bazal membrana dik olarak hizalanırlar ve bazal membrana desmozomların modifiye şekli olan hemidesmozomlar ile tutunurlar (16).

Skumöz tabaka (stratum spinozum) : Skumöz tabaka, bazal hücrelerden daha büyük keratinositlere sahip yaklaşık 5-10 hücre tabakasından oluşur. Melanin pigmeti, bu keratinositlerin bir kısmında, dağılmış olarak görülür ve ultraviyole ışığın zararlı etkisine karşı koruma sağlar. Daha yüzeydeki hücreler daha büyük olup, yassı, eozinofilik ve yüzeye paralel olarak yerleşmiştir. Skumöz tabaka aynı zamanda dikensi tabaka olarak da adlandırılır (16).

Granüler tabaka (stratum granulosum) : Granüler tabaka, cilt üzerine paralel uzanım gösteren, yassılaştırmış hücrelerin oluşturduğu 1-5 katmandan oluşur. Sitoplazmaları, yoğun bir şekilde, keratohiyalin granülleri olarak bilinen bazofilik granüller içerir. Skumöz tabaka ile granüler tabaka arasında yer alan keratinositler lamellar granüller olarak bilinen küçük membran kaplama granülleri (ayrıca odland cisimcikleri veya keratinozom olarak da adlandırılırlar) içerirler (16).

Boynuzsu tabaka (stratum korneum) : Korneal tabaka, nükleus ve sitoplazmik organeller içermeyen, polihedral şekilli, eozinofilik keratinositlerden oluşur. Bu hücreler keratinizasyon sisteminin en farklılaşmış hücreleridir. Tamamı yüksek moleküler ağırlıklı keratin filamenleri içerirler. Formalin ile fikse kesitlerde bu tabaka sepet örgüsü şeklinde düzenlenmiş hücreler olarak karşımıza çıkar. Keratinizasyon süreci 20 ile 45 gün arasında tamamlanır (16).

Bazal tabaka (stratum bazale): Dar stoplazmalı, epidermal yenilenme için çoğalan hücreleri içeren, küboidalden kolumnara değişen hücrelerin oluşturduğu tabakadır. Bazal membran bölgesi, bazal tabakayı dermisden ayıran kısımdır. Işık mikroskopunda, devamlılık gösteren, dalgalı, ince bir yapı şeklinde görülür. Elektron mikroskobunda bazal hücreler bazal membrana hemidesmozomlar aracılığı ile tutunur (16, 17).

Melanositler: Nöral krestten köken alan dentritik hücrelerdir. Bazal tabakada bulunurlar. Primer görevleri melanin üretimidir (16).

Langerhans hücreleri: Langerhans hücreleri çok katlı epitelin daha çok orta ve üst kısımları olmak üzere tüm tabakalarında bulunan antijen sunan hücrelerdir (16).

Merkel hücreleri: Epidermisin bazal hücre tabakasında dağınık bir şekilde bulunan nöroendokrin hücrelerdir ve mekanoresepsiyonda görev alırlar (16).

Toker hücreleri: Toker hücreleri, memenin areolar ve meme başı bölgelerinde, vulvar bölgede ve cildin diğer apokrin bezi taşıyan bölgelerinde bulunan epitelyal berrak hücrelerdir (16).

2.2.1.2. Dermis

Epidermisin dermise tutunması iki doku arasında bulunan ara yüzün genişlemesi ile arttırılmaktadır. Yüzeye dik deri kesitleri alındığında, epidermisin alt yüzeyine doğru giren ve dermal papilla denen çok sayıda parmak benzeri bağ dokusu uzantıları görülür. Bu papillalar, dermise doğru uzanan epidermal çıkıntılar ya da rete çıkıntılar olarak adlandırılan benzer yapılar ile tamamlanmaktadır (18).

Dermis iki tabakadan oluşmaktadır: Papiller tabaka ve retiküler tabaka.

Papiller tabaka, epidermisin hemen altındaki gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Dermisin bu bölümünde yer alan kollajen fibrilleri daha derinde bulunanlar kadar kalın değildir. Bu ince kollajen ağı baskın olarak tip I ve tip III kollajen moleküllerini içermektedir. Benzer şekilde elastik fibriller iplik gibi ince

olup, düzensiz bir ağ oluşturmaktadır. Papiller tabaka nispeten incedir ve yüzeyde dermal papillalar ile dermal çıkıntıları oluşturmaktadır. Epidermisi destekleyen fakat içine girmeyen kan damarlarını ve dermiste sonlanan ya da epitel yapıya girmek için bazal laminayı penetre eden sinir uzantılarını da içermektedir. Kan damarları ve duyuşal sinir sonlanmaları bu tabakada yoğun olduğundan, bu yapılar özellikle dermal papillalarda belirgindirler (16, 18).

Retiküler tabaka, papiller tabakanın derinlerinde bulunmaktadır. Kalınlığı vücudun farklı bölümlerinde değışkenlik göstermesine rağmen, daima papiller tabakaya göre belirgin bir şekilde kalındır ve daha az hücre içermektedir. Çoğunlukla kalın ve düzensiz olan tip 1 kollajen demetleri ve kalın elastik fibrillerle karakterizedir (18).

2.2.1.3. Deri altı doku

Subkutis ya da hipodermis olarak da adlandırılır. Isının düzenlenmesinde, mekanik travmalara karşı vücudu korumada, yalıtımda ve enerji sağlanmasında temel rol oynar. Lobüller halinde düzenlenmiş matür yağ dokusundan oluşur. Lobüller içerisindeki matür yağ dokuları, yağlardan zengin bir sitoplazmaya ve oval bir çekirdeğe sahiptir. Sitoplazmadaki bu lipidler çekirdeğin plazma membranına doğru bir kenara itilmesine sebep olur (16).

2.2.1.4. Kan damarları, lenfatikler, sinirler ve kas

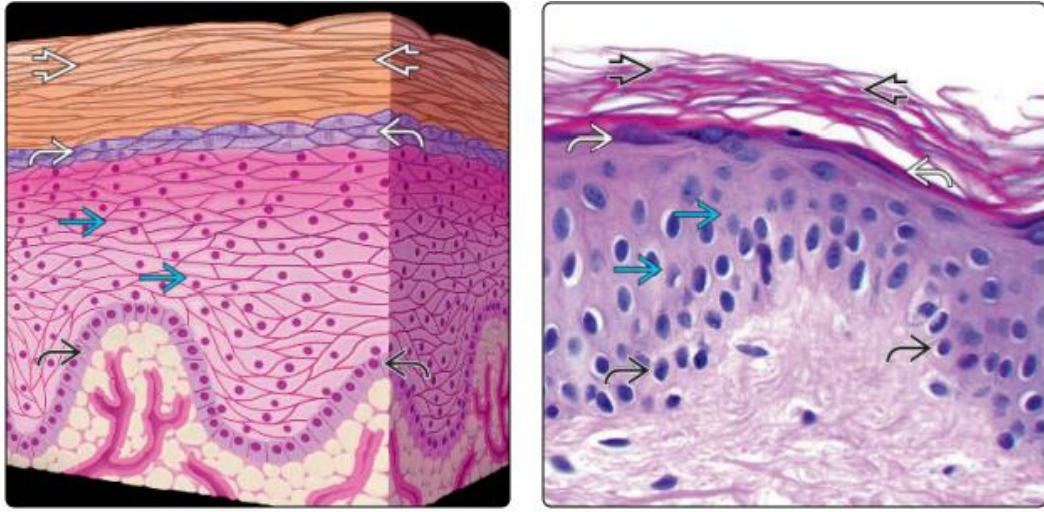
Deriyi besleyen büyük arterler hipodermiste bulunur. Genellikle interlobüler septa içerisinde yer alırlar ve büyük venlere eşlik ederler. Daha küçük arterler, venüller ve kılcal damarlar dermis ile hipodermisteki yağ lobülleri arasında görülen ana damar sistemini oluşturur (16).

Küçük damarların oluşturduğu ağ yapıları papiller dermiste (yüzeyel pleksus) ve derin retiküler dermiste (derin pleksus) bulunur. Yüzeyel vasküler pleksuslar papiller dermisi retiküler dermisten ayırırken, derin vasküler pleksuslar retiküler dermis ile hipodermis arasındaki sınırı oluşturur (16, 17).

Derinin lenfatikleri venüllere eşlik etmekle birlikte, yüzeyel ve derin pleksuslarda bulunurlar. Bu damarların içinde kapakçıklar görülmedikçe rutin

kesitlerde görülmeleri imkansızdır. Normal şartlarda elastik liflerden oluşan bir manşet ile çevrilidirler (16).

Büyük sinir demetleri deri altı yağ dokusunda ve derin retiküler dermiste bulunur. Bununla birlikte tüm cilt boyunca papiller dermise ulaşan küçük sinir lifleri mevcuttur. Deride düz kası arrektör pili kasları temsil eder. Dermisin bağ dokusunda ortaya çıkar ve sebace bezlerin altındaki kıl foliküllerinin köküne girer. Çizgili kas lifleri boyun, yüz ve özellikle göz kapaklarında mimik kası olarak bulunur (16, 17).



Şekil 1. Epidermis katmanlarının şematik görünümü (19).

Epidermis katmanlarının şematik görünümü:  : Bazal tabaka,  :Boynuzsu tabaka,  : granüler tabaka,  korneal tabaka (19).

2.2.2. Dudak

Dudaklar vücudun dışı ile sindirim sistemi arasındaki mukokutanöz bağlantıyı oluştur. Her dudak üç yüzeye sahiptir (17):

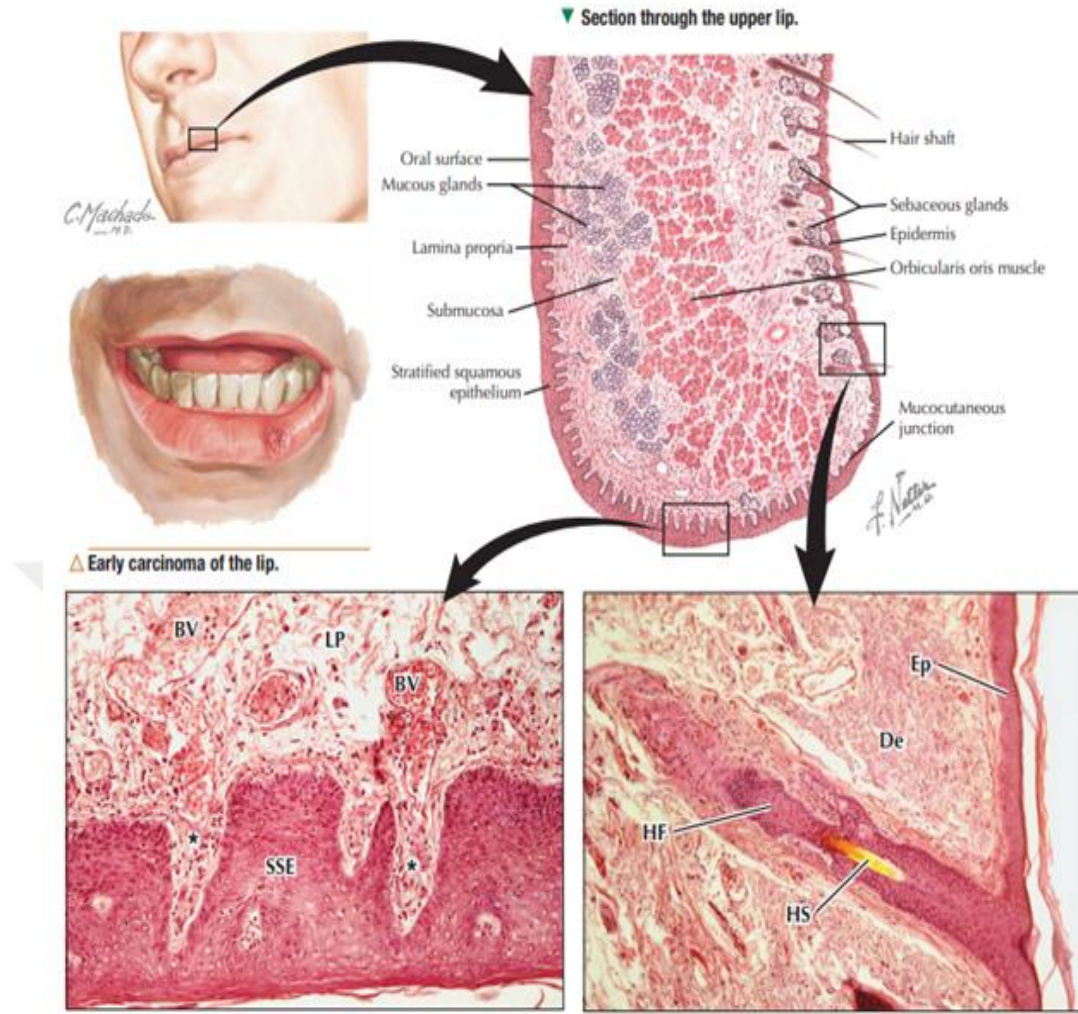
- Dış kutanöz kısım
- Kırmızı (vermilyon) kenar
- İç oral mukoza

2.2.2.1. Deri ve vermilyon sınır

Dış ince deri, duyu sinirleri tarafından zengin bir innervasyona sahiptir. Vücudun diğer kısımlarında bulunan ince deriler gibi, epidermis ve altında kıl folikülleri, sebaze bezler ve ter bezleri içeren dermisten oluşmaktadır. Deri ile oral mukoza arasındaki transizyonel bölge, serbest kenar ya da vermilyon sınır olarak adlandırılır. Çok katlı yassı epitelidir ve yüzey tabakası keratin içermez ya da çok ince bir şekilde keratinizasyon gösterir. Epitel altında; yüzeye çok yakın seyreden, bağ dokusundan oluşan, uzun papillalar bulunur. Vermilyon sınır, nispeten saydam epitel ve papillalardaki kılcıklarda bulunan kan nedeni ile pembemsi-kırmızı bir renge sahiptir. Kıl folikülleri içermez ve bez yapıları bulunmadığından kuru bir yüzeye sahiptir (17).

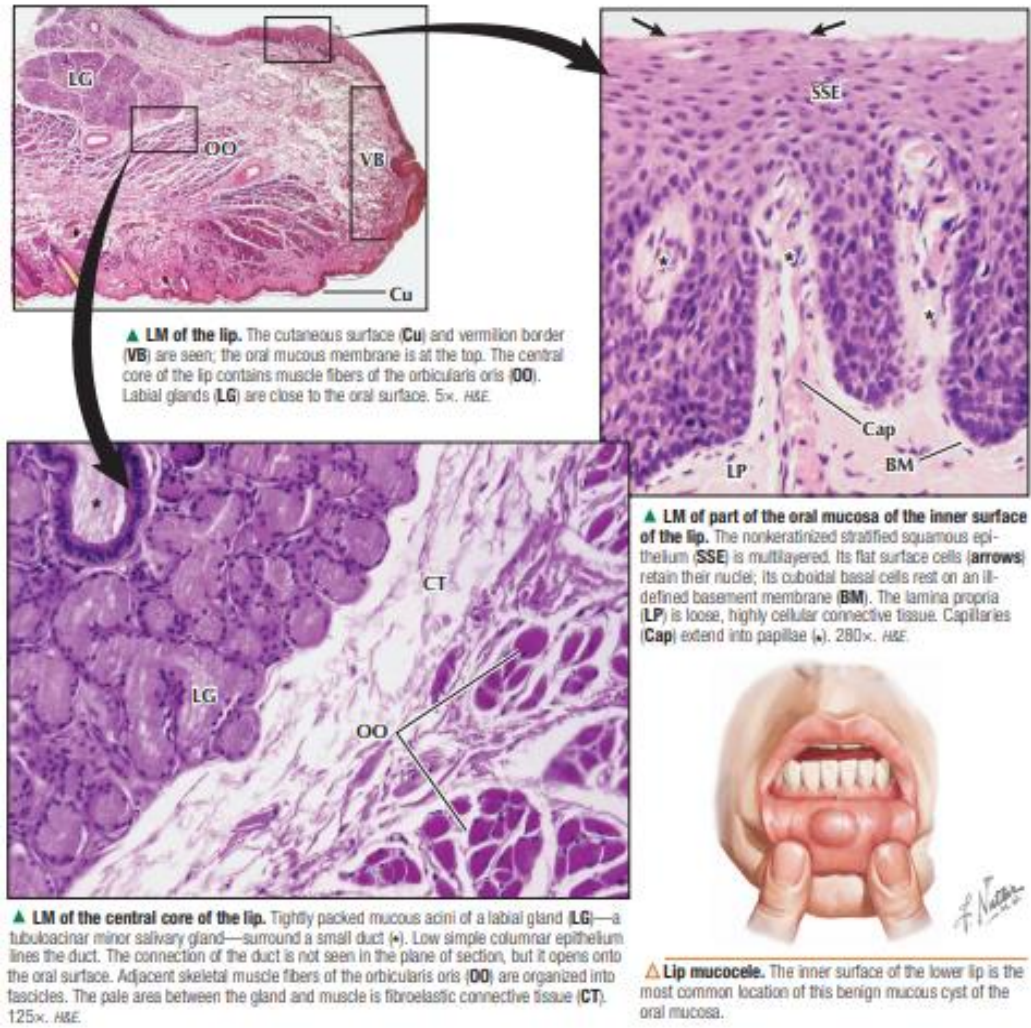
2.2.2.2. Oral mukoza ve santral çekirdek

Dudağın iç kısmı kalın bir keratinize çok katlı skuamöz epitel içeren oral muköz membran ile çevrilidir. Altındaki lamina propriya gevşek bir yapıya sahip olup damarlardan zengindir ve epitel içerisine papilla denilen girişleri vardır. Bu papillalar epidermis altındakilere benzer; ancak daha incedirler ve daha narin bir yapıya sahiptirler (16). Epitel ve lamina propriya arasındaki oldukça oluklu ara yüz, bu dokuları mekanik etkilere ve sürtünme gibi kuvvetlere karşı oldukça güçlü bir şekilde korur. Lamina propriya, kollojen ve elastik lifler içerir. Aynı zamanda kılcık damarları, lenfatikleri, bir çok lenfosit ve dış çevredeki tekrarlayan patojenlere ve iritanlara karşı immünolojik savunmaya yardımcı olan diğer hücreleri barındırır. Duysal sinir lifleri oldukça bol olarak bulunur. Muköz membran, oral kavite duvarının bir kısmını oluşturur. Epitelin yüzeyindeki hücreler oral kavite lümenine doğru sürekli olarak dökülür ve yenilenme süreleri 12-14 gün arasındadır. Diğer epitellerde olduğu gibi bazal membran epitelin bazal tabakasını lamina propriyadan ayırır. Küçük tükrük bezi grupları ve labyal bezler lamina propriyanın derininde, submukozada bulunurlar. Temel olarak mukus sekrete eden bu egzokrin bezler küçük kanallar aracılığı ile ağız boşluğuna direne olurlar ve yüzeyin nemlenmesini ve kayganlaşmasını sağlarlar. Dudağın büyük bir kısmı, orbikularis oris kası denilen, iskelet kasının merkezi bir çekirdeğinden oluşmuştur ve fibroelastik bağ doku ile çevrilidir (16, 17).



Şekil 2. Dudağın histolojik yapısı (17)

Dudağın histolojik yapısı-1: Vermilyon kenar, üzerinde ince bir keratin tabakası bulunan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür (SSE). Altında bir kaç kan damarı (BV) içeren konnektif doku –lamina propria (LP) bulunur. Epitel ile konnektif doku arasındaki oldukça dalgalı ara yüzü, epitele nüfuz eden ve yüzeye doğru kapiller ağın devamlılığını sağlayan uzun papillalar (*) oluşturur. Sağda, epidermis (Ep) ve altındaki dermisten (De) oluşan tipik ince deriyi görmekteyiz. Kıl kökü (HS) ile ilişkili bir kıl folikülü (HF) görülmekte. Sol: 130x; Sağ: 85x, H&E (17).



Şekil 3. Dudağın histolojik yapısı (17).

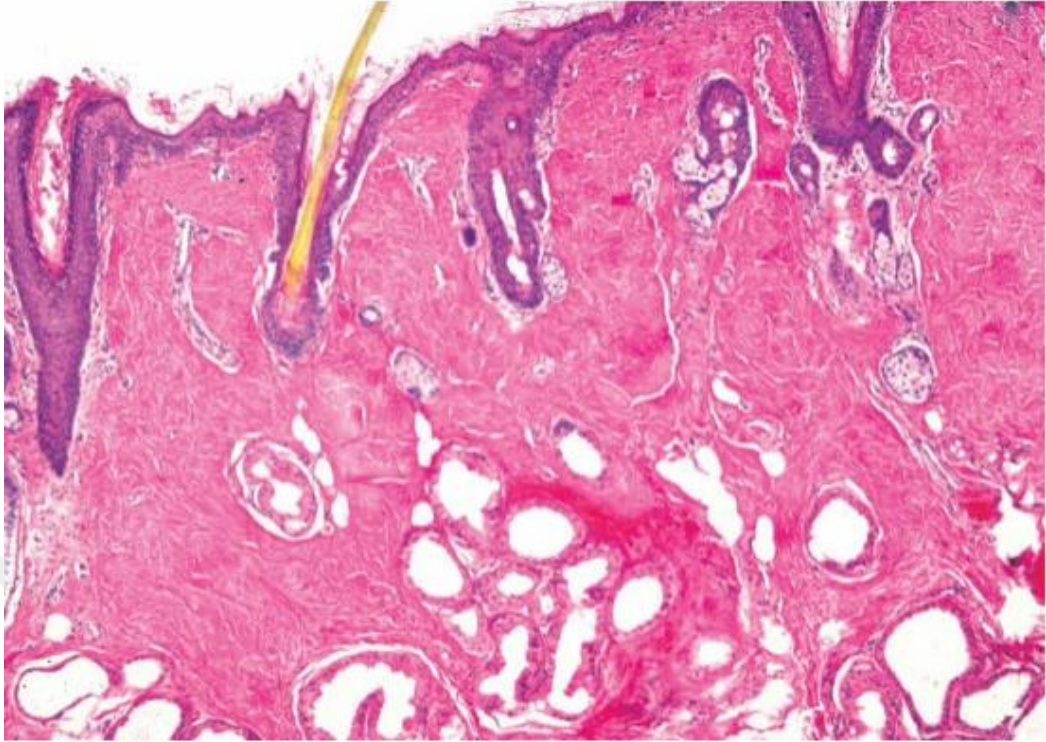
Dudağın histolojik yapısı- 2: Sol üstteki resimde, kutanöz yüzey (Cu) ve vermilyon kenar (VB) görülmektedir. Oral mukozal membran ise bu resmin üst yüzeyini oluşturmaktadır. Sağdaki resim; Dudağın iç yüzeyini oluşturan oral mukoza kısmı. Bu kısım non-keratinize çok katlı skuamöz epitel (SSE) ile çevrilidir. Yüzeydeki hücreler çekirdeklerini korurlar (oklar). Küboidal bazal hücreler, iyi tanımlanmamış bir sınırı olan, bazal membran (BM) üzerinde oturlar. Lamina propria (LP), gevşek ve oldukça selüler konnektif dokudan oluşur. Kapiller yapılar (Cap), papillalara doğru uzanım gösterirler (*). 280x, H%E. Alt soldaki resim; Labial bezlerin (LG), küçük bir duktus ile çevrili (*), gevşekçe paketlenmiş muköz asiner yapıları. Alçak basit kolumnar epitel, duktusları döşer. Duktusun bağlantısı bu kesitte görülmemektedir; fakat oral

yüzeye açılırlar. Orbikularis orisi (OO) oluşturan kas lifleri, fasiküller şeklinde organize olmuştur. Glandlar ile kas arasındaki açık alan ise fibroelastik bağ dokusundan oluşmaktadır (17).

2.2.3. Kulak

Kulak kepçesi, kıl foliküllerini, sebaze bezleri ve ekrin ter bezlerini içeren kutanöz adneksiyal yapılar ile ilişkili keratinize çok katlı skuamöz epitelden oluşan kutanöz bir yapıdır. Dermisi yoğun kollajenöz bağ dokusu oluşturur (16, 17). Kıl foliküllerine ve sebaze bezlere ek olarak, dış kulak kanalının dış üçüncü kısmında modifiye apokrin bezler olan serüminal bezler bulunur. Bu yapılar, kulak dermisinde bulunan ekrin bezlerin yerine geçmiştir. Seruminal bezler, serumeni üretir ve altın sarısı renkte granülller içeren eosinofilik bir sitoplazmaya sahip küboidal hücrelerin oluşturduğu kümeler şeklinde dizayn edilmişlerdir. Bu hücrelerin, luminal sınırları boyunca devam eden salgı damlacıkları vardır. Salgı hücrelerinin perifer kısmında yassılaştırmış miyoepitelyal hücreler bulunur (16).

Deri altı doku, kulağa yapısal destek veren, fibrokonnektif doku, yağ ve elastik-tip fibrokartilajdan oluşur. Kulak memesi kıkırdak içermez ve kıkırdağın yerini bir yağ dokusu yastığı alır. Perikondrium gevşek vasküler bağ dokusundan oluşur. Kulak kepçesine benzer şekilde dış kulak kanalı keratinize skuamöz epitel ile döşelidir (16).



Şekil 4. Kulağın histolojik yapısı (16).

Kulak kepçesi, histolojik olarak kıl foliküllerini, sebaze bezleri ve ektrin ter bezlerini içeren adneksiyal yapılar ile ilişkili, keratinize çok katlı skuamöz epitel ile çevrili kutanöz bir yapıdır (16).

2.2. Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom

2.2.1. Epidemiyoloji

Deri kanserleri beyaz ırkta en sık görülen kanser grubudur. Başlıca melanom ve melanom dışı deri kanserleri (MDDK) olarak iki gruba ayrılmaktadır (20). Melanom dışı deri kanseri terimi, prognostik açıdan oldukça çeşitlilik gösteren yaklaşık 82 tip deri malignitesini içerir (20, 21). MDDK'lerin görülme sıklığı melanoma göre 20 kat daha fazla olup yaklaşık olarak %99'unu bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturur (20).

Keratinosit karsinomları olan SHK ve BHK kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Son yıllarda MDDK vakalarındaki artış, iklim değişikliği ve artmış yaşam süresine bağlanabilir. MDDK insidansları coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Vaka

sayısındaki çokluğa karşın mortalite oranlarının düşük olması nedeniyle dünya çapında MDDK kayıtlarının tutulmasında eksiklikler olabilmektedir (20, 21).

Kutanöz SHK (kSHK) epidermal keratinositlerden kaynaklanır ve tüm deri kanserlerinin yaklaşık olarak %20'sini oluşturur (20). Amerika'da tanı konulan MDDK arasında BHK'den sonra 2. sıklıkta yer almaktadır. Hayat boyu ortaya çıkma sıklığı %7-11 arasında değişmekte olup, her yıl dünya çapında % 3-8 oranında artış göstermektedir. Nispeten erken dönemde tanı konulabilmekle birlikte, MDDK nedeniyle ölümden, ilk sırada yer almaktadır. kSHK genellikle iyi seyirli olup, %3 lokal rekürrens, %4 lenf nodu tutulumu ve %1,5 ölüm bildirilmektedir. Tüm deri kanserlerinden ölüm olgularının %20'sini oluşturmaktadır (22-24).

AJCC, 2017 yılında son yayınladığı 8. revizyonunda bu tümörlerin sınıflamasında bazı değişikliklere gitmiştir. kSHK; AJCC'nin 7. Edisyonunda "kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar ve diğer kutanöz karsinomlar" bölümünde yer alırken 8. edisyonda "baş ve boyun bölgesi kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar" bölümüne alınmıştır. Bunun nedeni, bu tümörlerin yerleşim yerinin - özellikle de yüksek dereceli olanların- baş ve boyun bölgesi olmasıdır. Ek olarak, daha önceden "oral kavitenin karsinomları" kısmında yer alan 'dudağın vermilyon kısmı', etiolojisinde diğer MDDK'lerde olduğu gibi ultraviyole ışınları olduğundan, bu bölümde yerini almıştır. "Baş ve boynun kutanöz skuamöz hücreli karsinomları" bölümü başlıca kSHK için oluşturulmakla birlikte Merkel hücreli karsinomlar hariç tüm MDDK'lerin evrelemesi için temel oluşturmaktadır (22-24).

2.2.2. Etiyolojik Faktörler

Etiyolojik ve risk faktörleri BHK ve SHK'de birbirine benzerdir. Major etiyolojik faktör, güneşe, yani ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalmaktır. Klinik açıdan önemli ultraviyole dalga boyları UVA, UVB, UVC olarak tanımlanan spektrumda yer alır. UVB (290-320 nm), epidermal hücrelerin DNA'sında mutasyon oluşturur ve UVA'ya göre 1500 kat daha karsinogeniktir. Mesleki veya tedavi amacıyla iyonize radyasyona maruz kalma da bilinen bir diğer risk faktörüdür (25, 26).

Arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, zift veya katran ve “psoralens” gibi kimyasal ajanlar ve çeşitli kemoterapötikler ciltte malign transformasyona neden olabilirler (27, 28).

Organ nakilleri, lenfoproliferatif hastalıklar, HIV enfeksiyonu ve çeşitli medikal tedaviler sonucu immün sistemi baskılanmış olgularda MDDK ve özellikle SHK gelişme riski yüksektir. Bu olgularda tümörün, agresif seyretmeye ve metastaz yapmaya daha fazla eğilimi vardır. 50-60 yaşlarından sonra hücre immünitesinin azalmasıyla cilt kanseri görülme sıklığının arttığı da bilinmektedir (25, 26, 28).

Ayrıca kronik inflamatuvar cilt durumları (osteomiyelite eşlik eden sinüs traktı, yanık, travma ve kronik ülser), etnik köken, coğrafi lokalizasyon ve genetik predispozisyon (gorlin sendromu, kseroderma pigmentozum, familial displastik nevus sendromu, albinizm, epidermodisplasia verrukoformis) diğer etyolojik faktörler olarak sayılabilirler.

Aktinik keratoz, keratoakantoma ve Bowen hastalığı da bilinen predispozan lezyonlardır (25, 26).

2.2.3. Klinik Prezantasyon

kSHK genellikle sert, pürüzsüz veya santrali ülsere, hiperkeratotik plak ya da papül şeklinde ortaya çıkar. Hastalar bu lezyonları küçük travmalar ile kanayan, iyileşmeyen yaralar olarak tarif ederler. Verrüköz karsinom daha nadir görülen bir alt tip olmakla birlikte daha invaziv seyreder ve görünüm olarak büyük bir siğili taklit edebilir (29).

Aktinik keratoz eritemli bir taban üzerinde keskin, pullu bir plak şeklinde ortaya çıkar ve tipik olarak iki-altı mm çapındadır. Lezyon elle muayene ile gözle muayeneden daha kolay fark edilir. Bowen hastalığı (skuamöz hücreli karsinoma in situ), tipik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde yavaş büyüyen, pullu, kırmızı plaklar şeklinde görülür. Bir kutanöz boynuz, aktinik keratoz olarak başlayabilir ve skuamöz hücreli karsinomda dejenere olabilir (29, 30).

İyi huylu olmasına rağmen keratoakantomu skuamöz hücreli karsinomdan ayırmak zor olabilir. Keratoakantom, merkezi keratotik tıkaçı olan, sert, hızlı büyüyen, eritemli bir papül olarak görülür (29, 30).

2.2.4. Tanı

Olası melanom dışı deri kanserlerinin tanısında, başlangıç doku örnekleme için, en anormal görünümlü deriye insizyonel biyopsi veya iki-dört mm punch biyopsisi yapılabilir. Tam eksizyon, daha küçük tümörler için uygun bir başlangıç tanı prosedürü olabilir. Pigmentli tümörlerde veya melanomdan şüphelenilen lezyonlarda değerlendirme lezyonun tüm kalınlığını kapsayacak şekilde olmalıdır (31).

2.2.5. Tedavi

İnvaziv SHK tedavisinin temel dayanağı, cerrahi eksizyondur (konvansiyonel veya Mohs cerrahisi). Elektrocerrahi veya radyoterapi cerrahi eksizyon için uygun bir aday olmayan hastalarda uygulanabilir (31).

Lenf nodu değerlendirmesi önemlidir. Bazı merkezler, özellikle baş boyun bölgesinin büyük boyutlardaki SHK'lerinde sentinal lenf nodu biyopsisinin etkinliğini değerlendirmektedir. Perinöral invazyon tespit edilirse, lokal eksizyondan sonra radyoterapi uygulanması da bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca lokal genişleme ve metastaz varlığı açısından görüntüleme yöntemleri kullanılır (31).

Lenfadenopati saptanması durumunda lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya açık biyopsi yapılır. Bu hastaların tedavisinde optimal yöntemi belirlemek için, içerisinde dermatolog ile birlikte medikal, cerrahi ve radyasyon onkoloğunun bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Uzak metastaz tespit edildiği zaman kemoterapi uygulanabilir. Solid organ transplantasyonu uygulanan immünsüpresif hastalarda gelişen kSHK'de, transplant ekibiyle birlikte hareket edilmelidir. Bu hastaların immünsüpresyon dozlarını azaltmak, tümörün progresyonunu ve daha malign bir forma dönüşmesini engelleyebilir. Asitretin gibi oral retinoidler seçilmiş hastalarda faydalı olabilir. Ne yazık ki,

retinoidlerin kesilmesi yeni lezyonların gelişmesine ve ilerlemesine, muhtemelen de rekürrense sebep olabilir. Allogreftlerin korunması için kullanılan ve yeni bir ajan olan sirolimus kSHK gelişme ihtimali daha düşüktür. Bununla birlikte bu ajana ait deneyim ve veriler henüz yetersizdir (31).

2.2.6. Histolojik özellikleri

kSHK çeşitli derecelerde diferansiasyon farklılıkları sergileyen epidermal keratinositlerin malign tümörüdür. Keratinositler, stratum spinosum tabakasındaki skuamöz hücrelerin sitolojik özelliklerini kısmi olarak yansıtan, diferansiasyon farklılıkları gösterir (32). İkinci en sık görülen kutanöz malignitedir. Genellikle krutlanan veya ülser olan sert papül veya nodül olarak kendini gösterir (33).

İnvaziv SHK dermisin stromasını infiltre eden epidermal kökenli bir karsinomu temsil eder. İlişkili öncül bir lezyon (aktinik keratoz, displazi veya skuamöz hücreli karsinoma in situ) genellikle bulunur; fakat ülserasyon varlığı gibi durumlarda tespit edilemeyebilir. SHK'lerin çeşitli tiplerinin tanımlanmasına sebep olan histolojik özellikler spektrumu mevcuttur. Hepsinin ortak özelliği, invaziv SHK silüetinin, bitişiğindeki veya üzerindeki epidermis seviyesinin altına doğru büyüme paterni göstermesidir. Tümörün invaziv olan ön tarafı, verrüköz karsinom dışında, tipik olarak infiltratif (sivri ve tırtıklı) bir kenar oluşturur (34).

Tipik örneklerde dermiste nükleer pleomorfizm, atipik mitotik figürler ve “horn pearls/keratin incileri” olarak isimlendirilen inkomplet keratinizasyon odakları gösteren epitelyal hücre yığınları bulunur. Bu epitelyal adalar aktinik keratozdan skuamöz hücreli karsinoma insituya kadar değişen derecelerde atipi de içerebilen yüzeysel epidermisten uzanır. Tümör adaları içindeki keratinositlerdeki kohezyon kaybı akantolitik veya psödoglandüler bir görünüm meydana getirir (33).

2.2.7. Lokalizasyon

kSHK ve diğer karsinomlar derinin herhangi bir bölgesinde oluşabilirler (35). Skuamöz hücreli karsinomların etkilediği bölgeleri, daha çok vücudun; yüz, dudak, kulak, saçsız deri, kollar, gövde ve bacaklar gibi güneşe maruz kalan

kısımları oluşturur. Kapalı bronzlaşma yöntemlerini kullananlarda, vücudun daha yaygın kısımları etkilenebilir (32). kSHK ayrıca daha önce yaralanmış ve ülser olmuş ciltte, yani yanık ve kronik ülser bölgelerinde (kronik inflamasyon) ortaya çıkabilir (35).

2.2.8.Bölgesel Lenf Düğümleri

Derin invazyon ve nihai metastaz meydana geldiğinde, yerel ve bölgesel lenf düğümleri en yaygın metastaz yerleridir. Nodal metastaz, başlangıç olarak tek bir lenf düğümünde, boyut artışı ile ortaya çıkar. Daha sonra birden fazla lenf düğümü etkilenir. Metastatik hastalık, ilerlediğinde kontralateral düğümler de dahil olmak üzere ikinci düğüm havzalarına yayılabilir. Nadiren nodal metastazlar bir primer nodal havzayı atlayabilir (5, 35).

2.2.9. Metastatik bölgeler

Agresif olmayan MDDK'leri, metastazdan ziyade doğrudan genişleme yoluyla derin dokuyu daha sık tutar. Lenf düğümlerine metastaz yaptıktan sonra akciğer gibi iç organlara yayılabilir.

Diğer çoğu kanser türünden farklı olarak, kSHK'lerde gerçekleşen ölümlerin çoğunluğunun (%81), uzak organ metastazından ziyade kontrolsüz lokal-bölgesel nüksten kaynaklandığı görülmektedir (5).

2.2.10. Skuamöz Hücreli Karsinomun Farklılaşması

Deri skuamöz hücreli karsinomlarında diferansiasyon keratinizasyon üzerine kurulmuştur ve bu tümörleri iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve az diferansiye olarak sınıflandırmak uygun olur. Tümörün, en az diferansiye olan bölgesine göre sınıflandırılması gerektiğini akılda tutmak oldukça önemlidir (36).

İyi diferansiye (grade 1) tümörler kolayca tanınan ve genellikle keratin incileri, keratin kistleri ve dağınık tek hücre keratinizasyonu gösteren, büyük miktarda keratinizasyon içeren skuamöz epitel ile karakterizedir. Epitel belirgin olarak skuamöz özelliktedir ve interselüler köprüleri kolaylıkla görülür. Tümörlerde minimal pleomorfizm ve az sayıda mitotik figür izlenir.

Orta derecede diferansiye (grade 2) tümörlerde skuamöz epitel kökeni daha az olarak belirgindir ve yapısal disorganizasyon gösterirler. İyi diferansiye tümörle karşılaştırıldığında nükleer ve sitoplazmik pleomorfizm daha fazla göze çarpar, anormal formları da içeren mitotik figürler daha sık izlenir. Genellikle keratin formasyonu daha az görülür.

Az diferansiye (grade 3) tümörlerde ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilecek şekilde az miktarda intersellüler köprüler veya küçük keratinizasyon odakları izlenir. Atipik mitozlar, selüler ve nükleer pleomorfizm belirgindir (36, 37).

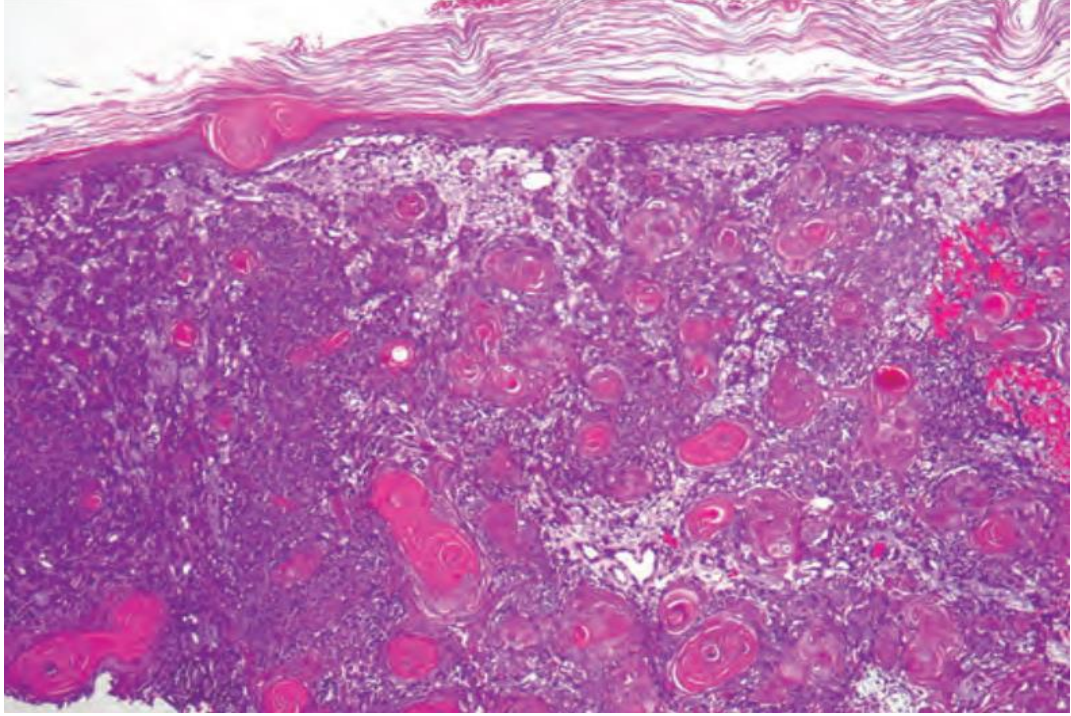
Farklılaşmamış (andiferansiye) terimi, SHK olduğu tahmin edilen fakat ışık mikroskopunda tümörün hiç bir alanında keratinizasyon tespit edilmeyen tümörler için kullanılır (34). Nadiren tümör tamamen anaplastiktir ve tümörün üstündeki epidermisten köken alması tanı için elimizde olan tek ipucudur. Böyle durumlarda, tümörün çok sayıda bölümün incelenmesi doğru tanıyı koyabilmek için gereklidir. Keratin ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi oldukça değerlidir (36). Ayrıca immünohistokimya, melanom ve sarkom gibi epitelyal olmayan tümörlerin dışlanması için de gereklidir (34).

2.2.11. Skuamöz Hücreli Karsinomun Varyantları

2.2.11.1. Geleneksel skuamöz hücreli karsinom

En sık görülen, klasik skuamöz hücreli karsinomdur. Kronik güneş hasarına maruziyet sonucu gelişen SHK'ler genellikle aktinik keratozun özellikleri ile ilişki gösterirler. Eozinofillik keratinositlerin dermise doğru, infiltratif bir şekilde büyümesiyle karakterizedir. İnvaziv hücre kümeleri; kalın, dil benzeri tabakalar halinde, ince (parmak benzeri) veya diskoheziv olabilirler ve küçük hücre kümelerine ya da tek hücrelere ayrılırlar. Sitolojik atipinin derecesi, hafiften şiddetliye değişkenlik gösterir. Yine inflamasyon seyrek veya yoğun olabilir. Lezyonun silüeti, plak benzeri, kama şeklinde veya krateriform olabilir. Krateriform silüete sahip SHK'ler keratoakantom-benzeri SHK olarak adlandırılabilir ve keratoakantomdan ayırt edilmeleri gerekir. İyi diferansiye SHK'lerin krateriform varyantlarının, keratoakantomlara benzer şekilde fincan

benzeri bir silüete sahip olmalarına rağmen, bu karsinomlar taban boyunca infiltratif bir büyüme paterni sergilerler. Anormal matürasyon ve sitolojik atipi gösteren keratinositler içerirler (34, 37).



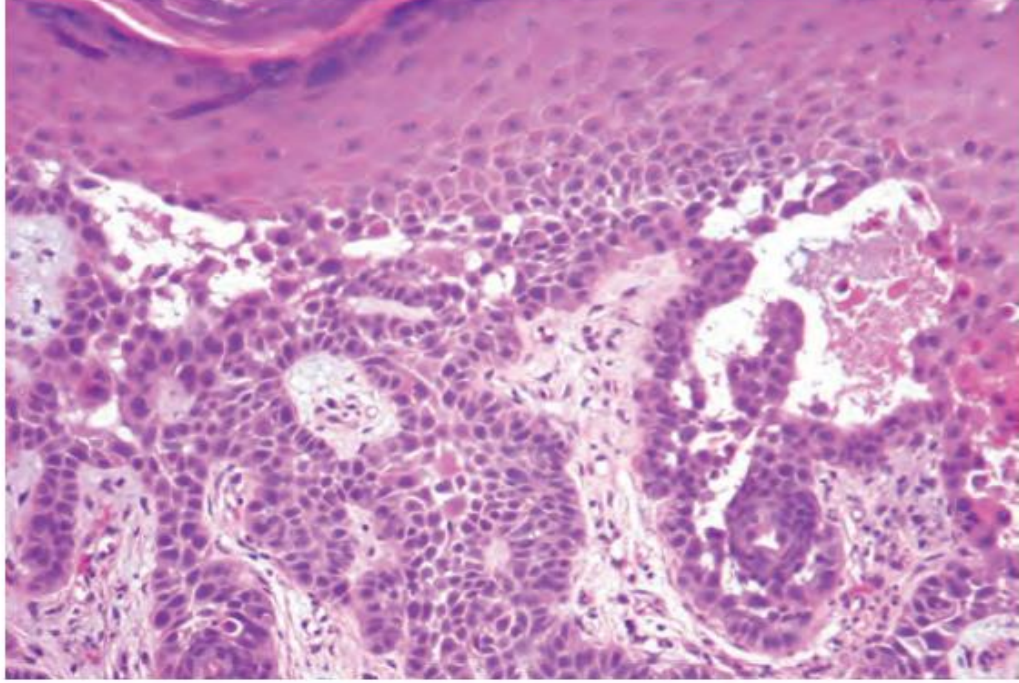
Şekil 5. Geleneksel invaziv skuamöz hücreli karsinom (34).

Geleneksel invaziv skuamöz hücreli karsinom. Karsinom belirgin keratinizasyon gösterir. Dermisi stromal reaksiyona yol açmadan infiltre eder. Üstteki epidermis bazal hücre atipisinden daha fazla atipi göstermez (34).

2.2.11.2. Akantolitik skuamöz hücreli karsinom

Genellikle baş-boyun bölgesini etkileyen ve nadir görülen bir SHK varyantıdır. Oral mukoza, anogenital bölge gibi diğer anatomik lokasyonlarda da görülebilir. Hızlı büyüme ve geniş metastaz ile seyreden agresif bir davranış sergiler (35). Akantolizin varlığı ile karakterizedir. Psödoglandüler lümen benzeri yapılar izlenebilir ve bu alanlarda adenoskuamöz hücreli karsinomu taklit eder. Bitişiginde, keratinizasyon içeren daha fazla tipik SHK benzeri alanların bulunması veya skuamöz hücreli karsinoma in situ alanlarının varlığı ile SHK

tanısı koyulur. Tek hücre infiltrasyonu akantolitik tip SHK’de sık rastlanan bir bulgudur (34).



Şekil 6. Akantolitik skuamöz hücreli karsinom (35).

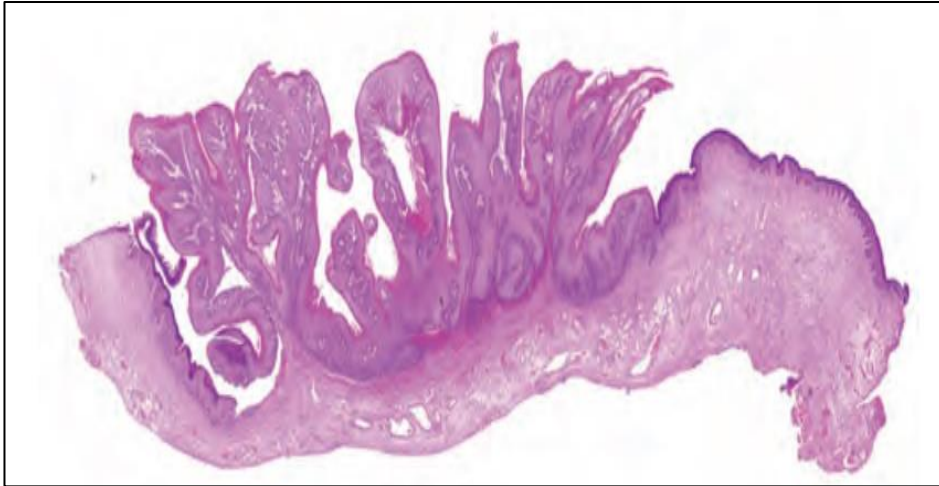
Akantolitik skuamöz hücreli karsinom tümör odakları arasında diskohezyon odakları ile karakterizedir (35)

2.2.11.3. Verrüköz karsinom

Verrüköz karsinom (VK) nadir görülen, yavaş büyüyen, oldukça iyi diferansiye bir SHK türüdür. Ekzofitik, papiller bir görünüme sahiptir ve stroma ile tümör arasındaki sınır oldukça geniş tabanlıdır (35).

VK ilk olarak 1948’de Ackerman tarafından, oral kavitede, son derece iyi diferansiye, ekzofitik ve papillomatöz bir tümör olarak tanımlanmıştır ve orjinal tanımında koilositoz yoktur. VK, ilk tanımlanmasına uygun olarak, saçlı deri, omuz ve plantar yüzeyler dahil olmak üzere çeşitli mukozal ve kutanöz yüzeylerde de bildirilmiştir (35).

Makroskopik olarak; VK, 1 ila 3 cm çapında, egzofitik ve papillomatöz, gri-beyaz tümörler olarak ortaya çıkar; daha büyük yıkıcı lezyonlar görölebilir; ancak bu tümörler genellikle hibrit/ yüksek dereceli alanları barındırırlar. Histolojik olarak; tümör papillomatöz veya verrüsiform yüzeyle sahiptir. Papillalar akantotik olmakla birlikte incedir ve göze çarpmayan fibrovasküler bir çekirdeğe sahiptir. Oldukça fazla miktarda keratin ile ayrılan bu papillalarda epitelyum stromaya göre baskındır. Keratin birikimi bu tümör çeşidinin özelliğidir. Keratin, VK'de turuncu bir renge sahip olma eğilimindedir, bu da alttaki daha pembe olan epitel ile kontrast oluşturur. Keratohiyalin granüllerinin varlığı ile birlikte ortokeratoz sıklıkla mevcuttur; fakat parakeratozda görölebilir. Koilositoz VK'nin bir özelliği değildir; fakat nadir vakuole berrak hücreler (koilositoza benzer ancak gerçek koilositoz değil) yüzeyle görölebilir. Bu değişiklikler sık değildir. Tümör hücreleri oldukça belirgin hücreler arası köprüler içermekle birlikte oldukça iyi deferansiyedir. Nadir mitozların yanısıra yuvaların tabanında minimal atipi vardır. Tümörün tabanı geniş ve iticidir. Tümörün tabanında değişken yoğunlukta inflamatuvar hücre infiltratı görölebilir. Çoğu VK, dermis veya lamina propriya ile sınırlıdır. Daha derin invazyon olağan dışıdır ancak özellikle hibrit (karışık) varyantlarda meydana gelebilir. Saf VK mükemmel bir prognoza sahiptir (34, 35, 37).



Şekil 7. Verrüköz karsinom (34).

Tümör ekzofitik, karnibahar şeklinde büyüme paterni gösterir (34).

2.2.11.4. Karsinoma kunikulatum

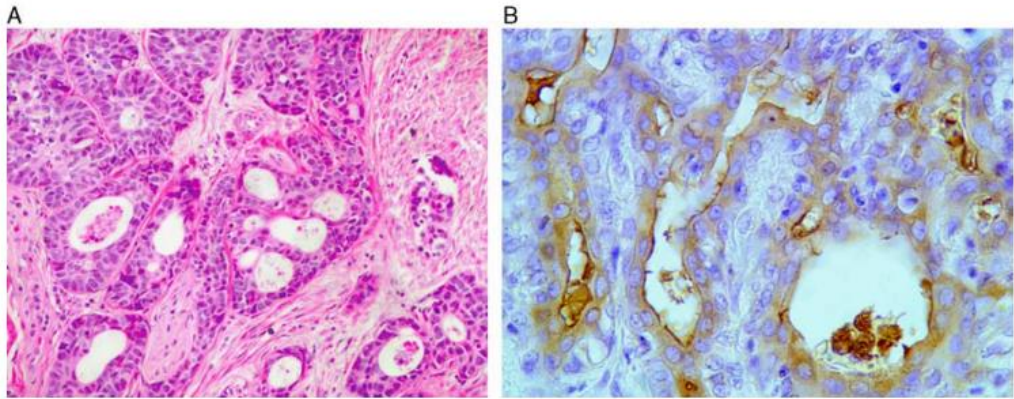
Karsinoma kunikulatum (KK), verrüköz karsinomun nadir görülen bir çeşidir. Genellikle burrowing büyüme paternine sahip karışık/hibrid bir verrüköz karsinomdur. Bu olağan dışı tümör, ilk olarak Aird ve arkadaşları tarafından plantar deride tanımlanmıştır.

Makroskopik olarak tümörler parke taşı görünümünde , büyük papillomatöz lezyonlardır. Kesit yüzeyinde, lezyonun ayıt edici özelliği olan, sinüs yolları ile yüzeye bağlanan, derin ve dar, kompleks tümör invajinasyonları izlenir. Tavşan yuvalarına (kunikulum) benzeyen, bu derin oyuklu büyüme paterni lezyona ismini vermiştir.

Mikroskopik olarak tümörün büyük kısmı, genellikle daha infiltratif ve daha az farklılaşmış (hibrit VK) küçük bir bileşenle ilişkili VK' nin özelliklerine sahiptir (34, 35).

2.2.11.5. Adenoskuamöz karsinom

Bu tümör nadir görülmesine rağmen agresif seyretmesi nedeniyle tanınması önemlidir. Histolojik olarak değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren üç ayrı komponentten oluşur: (a) adenokarsinom, (b) SHK, (c) müköz hücrelerden oluşan glandüler yapılar ve skuamöz diferansiyasyon gösteren mikst patern. Birçok olgu skuamöz komponent ve daha derinde adenoskuamöz alanlardan oluşur. Ayırıcı tanıda mukoepidermoid karsinom, bazaloid SHK akılda tutulmalıdır. Tedavisi cerrahi eksizyondur (33).

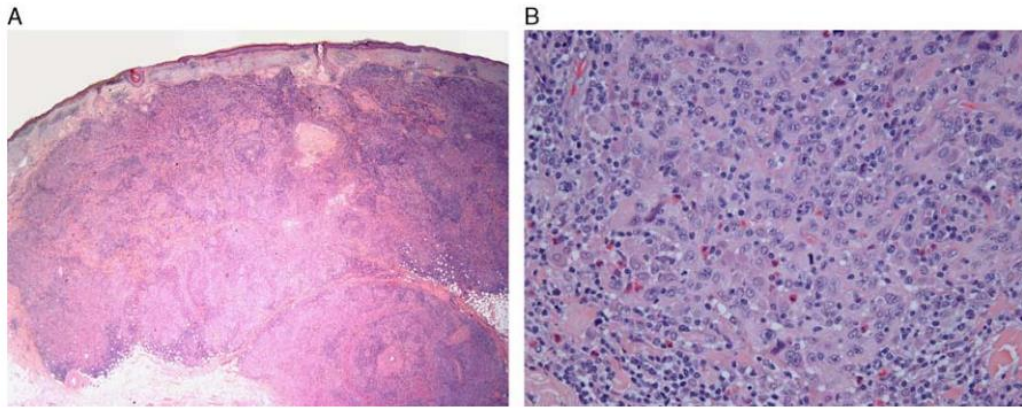


Şekil 8. Adenoskuamöz karsinom, (35).

A: Adenosquamöz karsinom, skuamöz ve glandüler diferansiasyon gösteren bifazik bir tümördür. B: Karsinoembriyonik antijenin immün uygulaması ile gerçek glandüler diferansiasyon gösterilebilir (35).

2.2.11.6. Lenfoepitelyoma-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom

kSHK'nin bu nadir varyantı genellikle yaşlı hastaların baş ve boynunda soliter bir nodül olarak ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Morfolojik olarak tümör, farklılaşmamış nazofaringeal karsinom ile yakından benzerdir. Mikroskopik olarak, epidermal bağlantısı olmayan subkutan dokuyu ve dermisi tutan lobüle, iyi sınırlı bir tümör olarak karşımıza çıkar (35). Veziküler nükleus ve belirgin nükleolü olan, eozinofilik sitoplazmaya sahip büyük koheziv epitelyal hücre tabakalarından oluşur ve mitoz nadirdir. Neoplastik hücreler ile karışmış belirgin bir lenfoplazmositik infiltrat görülür. Geleneksel olarak kSHK'nin bir varyantı olarak düşünülmesine rağmen, bazı yazarlar bu tümörün adneksiyal bir neoplazmi temsil ettiğini düşünmektedir. Epidermal bağlantının olmaması ve seyrek farklılaşma göz önüne alındığında, histogenez belirsizliğini korumaktadır. Ayırıcı tanıda, undiferansiye nazofaringeal karsinom veya diğer bölgelerin lenfoepitelyoma-benzeri karsinomları yer alır (34, 35).



Şekil 9. Lenfoepitelyoma-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom (35).

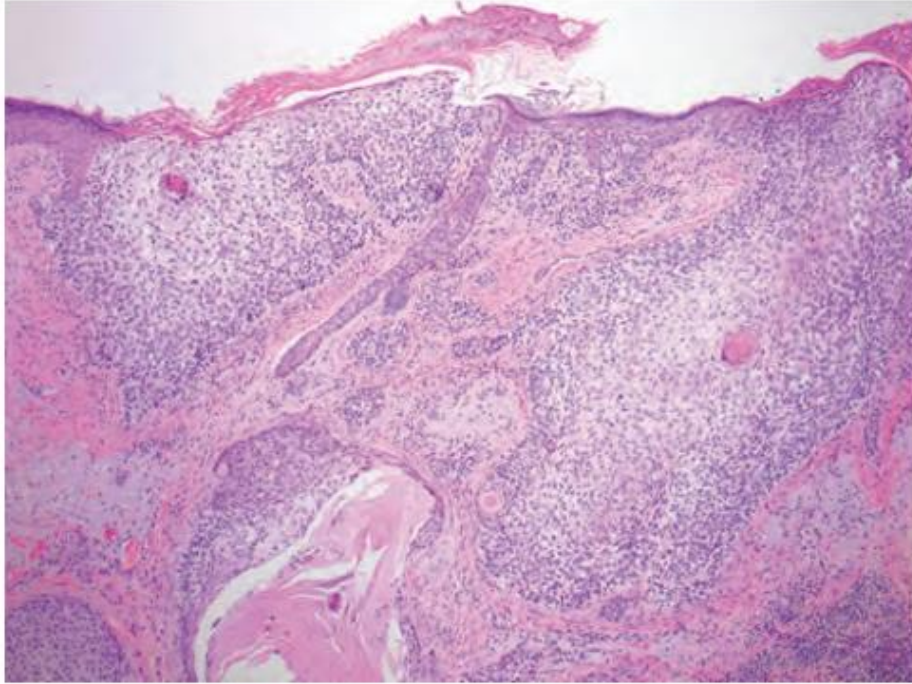
A- Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom epidermal bağlantı içermeyen dermiste lobüle bir tümör olarak ortaya çıkar.

B- Veziküler nükleus ve belirgin nükleolü olan, eozinofilik sitoplazmaya sahip büyük koheziv epitelyal hücre tabakalarının lenfoid hücreler ile karışmış görünümü

2.2.11.7. Berrak hücreli kutanöz skuamöz hücreli karsinom

Berrak hücreli kutanöz skuamöz hücreli karsinom (BHkSHK), genellikle yaşlı erkeklerin baş ve boyun bölgesinin güneşten zarar görmüş cildini etkileyen nadir bir tümördür. kSHK'nin olağan varyantı, berrak hücreli odaklar gösterebilir. Bununla birlikte, BHkSHK'de neoplazmin büyük kısmı berrak hücrelerden oluşur. Berrak hücreler genellikle glikojen birikiminin bir sonucu olmasına rağmen, bu değişiklikler hidropik dejenerasyona veya belirgin koilositik değişime bağlı olabilir (anogenital bölgedeki bazı siğil karsinomu varyantları neredeyse tamamen berrak hücrelerden oluşur) (35).

Ayrıcı tanıda, berrak hücreli bazal hücreli karsinom, trikilemmal karsinom, berrak hücreli hidradenokarsinom (ve porokarsinom), amelanotik melanom, sebase karsinom, berrak hücreli atipik fibroksantom ve berrak hücreli tümör metastazları yer alır (34, 35).



Şekil 10. Berrak hücreli skuamöz hücreli karsinom (34).

Bu in situ ve skuamöz hücreli karsinom, belirgin berrak hücre özellikleri ile karakterizedir (34).

2.2.11.8. Desmoplastik (sklerozan) ve skar-benzeri kutanöz skuamöz hücreli karsinom

Desmoplastik kutanöz skuamöz hücreli karsinom (DkSHK) nadir görülmesine rağmen, lokal rekürrens riskinde artışa ve lenf nodu metastazına sebep olduğundan önemli bir SHK çeşididir. DkSHK, belirgin bir reaktif bağ dokusu stroması ile ilişkili kordonlar veya iplikler şeklinde dizilim paterni gösteren epiteloid tümör hücreleri ile karakterizedir. Fibroblastik stromal reaksiyonun ilerlemiş bir tümör evresinin özelliği olduğu ve transforme edici büyüme faktörü-beta ve diğer sitokinlerin salınımı sonucu geliştiği düşünülür. Tanı kriteri olarak, tümörün en az üçte biri desmoplazi göstermelidir. Tümör az diferansiye olduğundan immünohistokimyasal olarak p63 ve keratinler neoplastik hücreleri göstermekte faydalıdır (35).

SHK'nin desmoplastik varyantında, eğer iğsi hücre görünümü baskın ise desmoplastik melanom veya desmoplastik sarkom ile karışabilir. Desmoplastik SHK keratin kistleri ile birlikte epiteloid tümör hücre kordonları içerdiği zaman ise mikrokistik adneksiyal karsinomayı veya skuamotize morfeaform BHK'yi taklit edebilir (34).

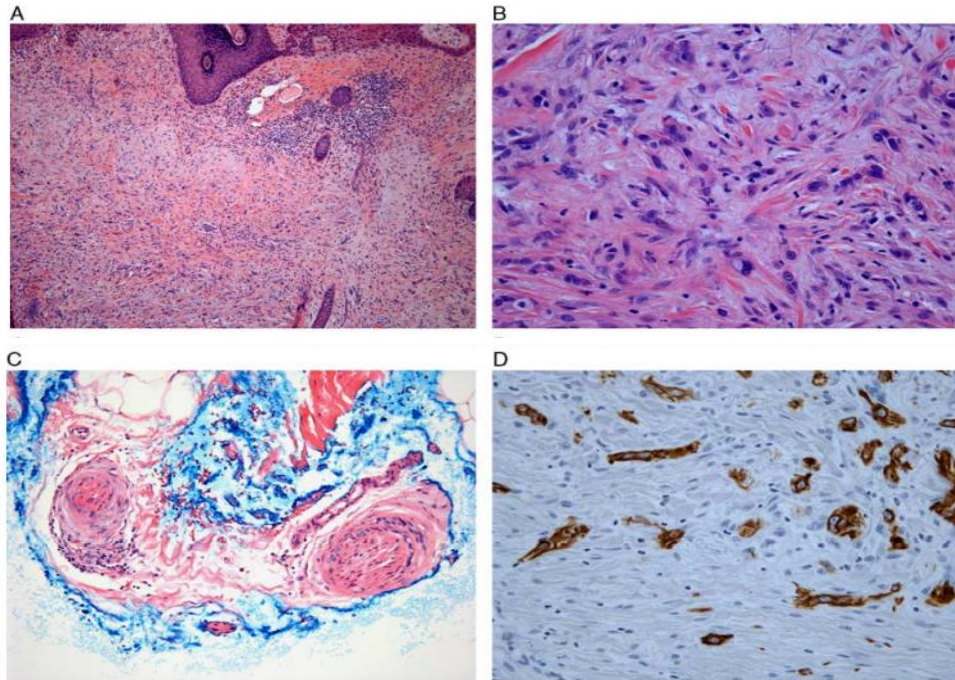
Yakın zamanda Kiran Motoparti ve arkadaşları, genellikle baş ve boyun bölgesini etkileyen ve sıklıkla immünsüpresyon ve/veya lokal radyasyon öyküsü olan hastalarda görülen, iğsi hücrelerden oluşan kSHK'nin alışılmadık bir formunu bildirdiler (35).

Neoplastik hücrelerin açıkça epitelyal morfolojide olduğu ve iğsi hücrelerin reaktif stromada ortaya çıktığı klasik DkSHK'nin tersine, kSHK'nin skar-benzeri varyantında desmoplastik komponenti neoplastik iğsi epitelyal hücreler ve reaktif stromal hücrelerin karışımı oluşturur. Tümör ağırlıklı olarak, değişken derecelerde atipik ve pleomorfik iğsi hücrelerin dağınık bir şekilde bulunduğu kollojenize bir stromaya sahip iğsi hücre fasiküllerinden oluşur. Tümör genellikle deri altı dokuyu ve hatta daha derin yapıları etkiler. Bu tümörler aynı

zamanda klasik desmoplastik kSHK'nin özelliklerine sahip bir odak bileşeni de gösterebilir ve bu, iki lezyonun aynı tümörün bir spektrumu temsil ettiğini düşündürür. Klinik davranış DkSHK ile benzerdir (34, 35).

2.2.11.9. İğsi hücreli (sarkomatoid) kutanöz skuamöz hücreli karsinom

İğsi hücreli (sarkomatoid) kutanöz skuamöz hücreli karsinom (İHkSHK), ağırlıklı olarak baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkan bir kSHK türüdür. Prognoz, derin yapıların invazyonu, immünsüpresyon ve iyonize radyasyon öyküsü gibi diğer yüksek risk faktörleri yokluğunda mükemmeldir. Bu varyant, iğsi ve pleomorfik hücrelerin irregüler fasiküller şeklinde dermisi infiltrate etmesiyle karakterize, düzensiz sınırlı bir tümördür. Keratinizasyonun olmaması tipiktir. İğsi hücreler tümörün ayırt edici özelliği olmasına rağmen, bazı lezyonlar, malign fibröz histiyositomayı andıran, fasiküler ve storiform paternlerde düzenlenmiş, iğsi hücrelerle karıştırılmış, belirgin pleomorfik ve açıkçası anaplastik, mononükleer çekirdekli hücreler sergiler. Destekleyici immünhistokimya olmadan, İHkSHK'nin atipik fibroksantom, iğsi hücreli melanom ve leiomyosarkomdan ayırt edilmesi zordur (34, 35).



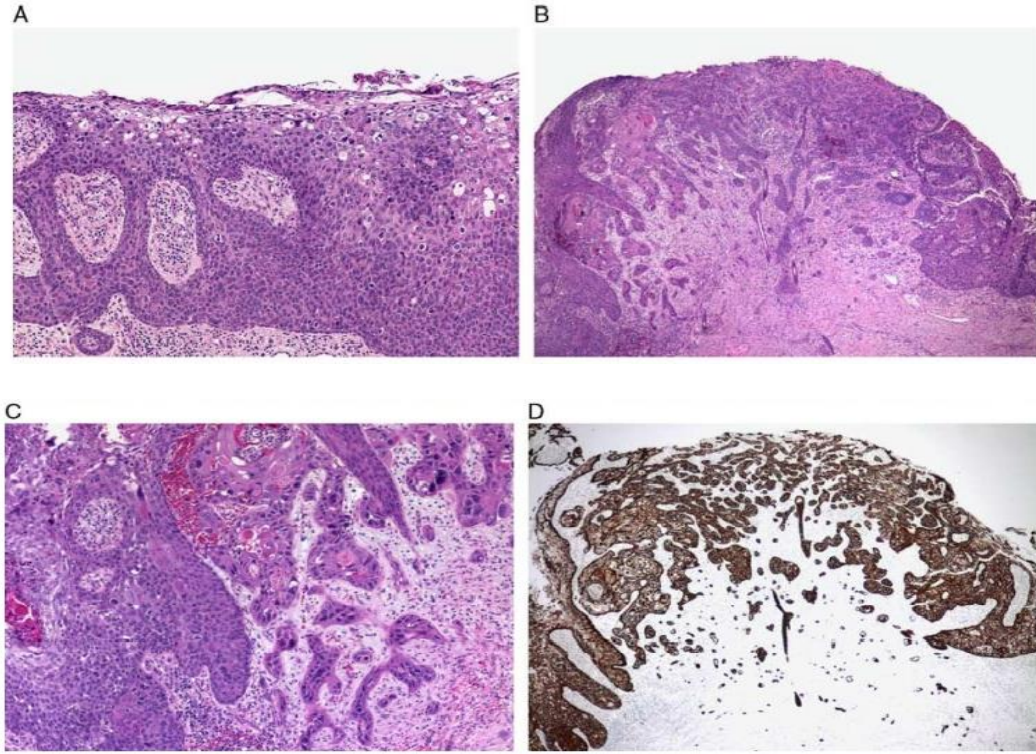
Şekil 11. Desmoplastik skuamöz hücreli karsinom (35).

A, Desmoplastik skuamöz hücreli karsinom, dermisi infiltre eden baskın reaktif stromaya sahip, ince epitelyal neoplastik hücre kordonları ile karakterizedir. B, Neoplastik epitelyal hücre kordonlarının ve reaktif stromadaki iğsi hücrelerin büyük büyütmadaki görüntüsü. C, kSHK'nin bu varyantında perinöral invazyon(PNİ) sıklıkla izlenir. Bu örnek derin (boyalı) sınırdaki PNİ'yi göstermektedir. D, Pankeratin boyaması ile epitelyal hücreler pozitifken, reaktif stromadaki iğsi hücreler negatiftir (35).

2.2.11.10. İnvaziv Bowen Hastalığı (Bazaloid özellikler gösteren invaziv kutanöz skuamöz hücreli karsinom)

Bowen hastalığı, karakteristik klinik ve histopatolojik özelliklere sahip kutanöz skuamöz hücreli karsinoma in situ çeşitidir. Genellikle yaşlı hastaların güneşten zarar görmüş cildini (tercihen yüz ve bacaklarda) etkiler ve erkeklerde biraz daha sıktır. Bowen hastalığı keskin sınırlı, pullu bir plak olarak ortaya çıkar. Histolojik olarak aktinik keratozdan kolaylıkla ayırt edilebilen belirgin bir lezyondur. Bowen hastalığı üzerinde parakeratoz ile birlikte tam kat keratinositik atipi gösterir. Neoplastik keratinositler büyümüştür, hiperkromatik nükleusa sahiptir, nükleositoplazmik oran artmıştır, polarite kaybı ve atipik mitozlar mevcuttur. Bazı vakalarda koilositik değişiklikler görülebilir (34, 35).

İnvaziv bowen hastalığı en sık baş ve boyunda görülür, bunu ekstremiteler ve gövde izler. Genellikle önceden var olan, pullu bir yamada hızla büyüyen bir tümör olarak ortaya çıkar. Histolojik olarak, invaziv tümör sıklıkla klasik Bowen hastalığının altında görülür ve bazen merkezi nekroz alanları gösteren (komedonekroz) skuamoid ila bazaloid hücrelerin yuvalarından ve kümelerinden oluşur. Neoplastik kümelerin boyutları küçükten büyüğe değişebilir ve neoplastik keratinositler tek hücre halinde infiltre olabilir (34-36).



Şekil 12. Skuamöz hücreli karsinoma in situ (35).

A: Skuamöz hücreli karsinoma in situ, epidermisin tüm kalınlığı boyunca keratinositlerde atipi ve pleomorfizm ile karakterizedir. B: Bazaloid özellikler gösteren invaziv kutanöz skuamöz hücreli karsinom (invaziv bowen hastalığı) Bowen hastalığının altında fokal olarak bulunmaktadır. C: Klasik Bowen hastalığının altında yüksek dereceli invaziv tümörün büyük büyütmedeki görüntüsü D: P16'nın invaziv ve in situ alanlardaki diffüz over ekspresyonu. Kutanöz Bowen Hastalığında P16 pozitifliğinin önemi ve HPV belirteci olarak kullanımının yararlılığı belirsizdir (35).

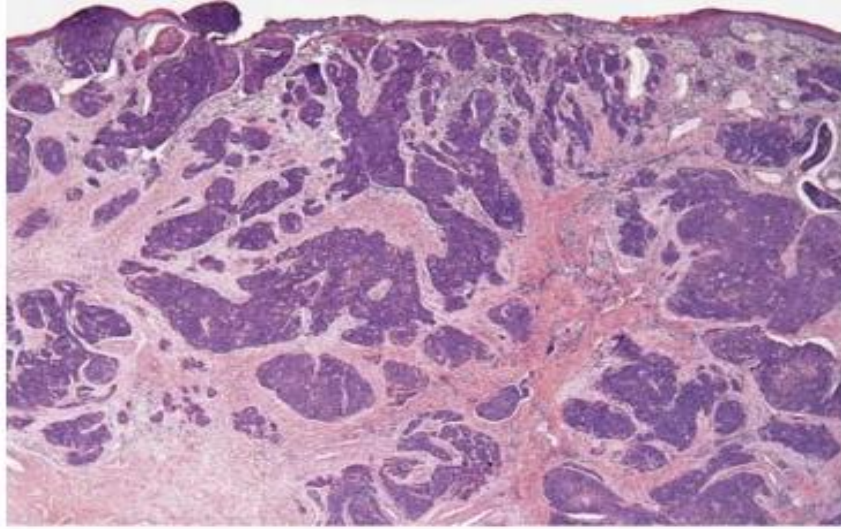
2.2.11.11. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Bazaloid ve skuamöz komponentlerden oluşan agresif gidişli bir SHK varyantıdır. Belirgin skuamöz diferansiasyon gösteren alanlar kalın bazal membran ve periferik palizadlanma gösteren solid tümör adaları ile karışmış görünümündedir. Nekroz tipik bulgudur (38).

Genellikle mukokutanöz ve genital bölgelerde görülür. Yüksek riskli-HPV (özellikle HPV 16) ile güçlü bir ilişkisi vardır. Lenf nodu metastazı ve uzak

metastaz yapma olasılığı yüksektir. Makroskopik olarak tümör, solid, ülser ve derinlere invaze olmaya eğilimlidir. Histolojik olarak tümör, sık mitoz içerir ve atipik ancak monoton bazaloid hücrelerden oluşur. Belirgin apoptoz nedeniyle “yıldızlı gökyüzü” görünümü not edilebilir. Periferik palizatlanma mevcuttur; fakat BHK’deki gibi iyi gelişmiş değildir. Tümör ve stroma arasında yarıklanma formasyonu genellikle bulunur. Perinöral invazyon (PNİ) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) çoğunlukla tespit edilir. Bitişindeki epitel sıklıkla bazaloid özellikler gösteren skuamöz hücreli karsinoma in situ şeklindedir. Hızlı büyüyen, agresif, tanı esnasında ileri evrede prognozu kötü olan tümörlerdir (32, 35).

Ayırıcı tanıda özellikle BHK ve bazaloid adneksiyal karsinomlar yer alır. Bazaloid SHK tipik olarak, immünohistokimyasal P16 ve P63 ekspresyonu gösterir (34).

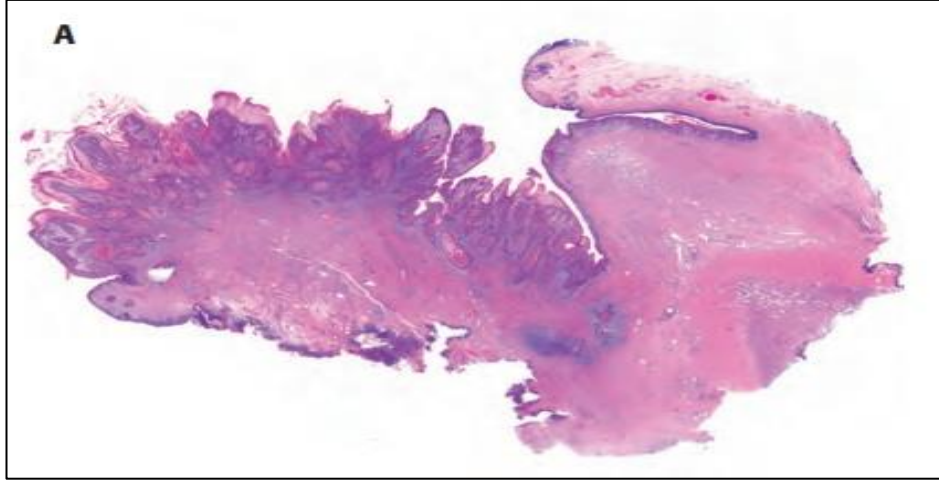


Şekil 13. İnvaziv bazaloid karsinomun küçük büyütmedeki görüntüsü (35).

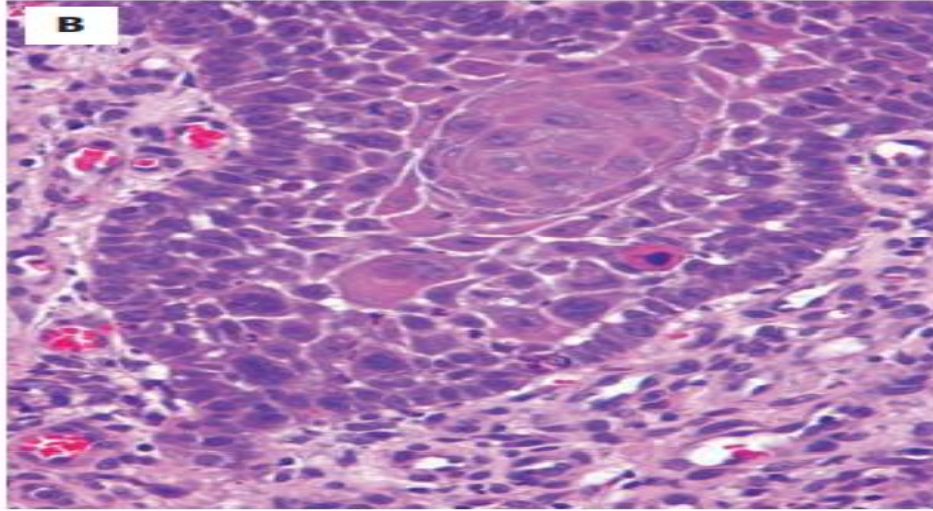
2.2.11.12. Siğilimsi (Kondilomatöz) Karsinom

Siğilimsi (kondilomatöz) karsinom, nadir görülen, düşük-orta dereceli, HPV ile ilişkili yavaş büyüyen ve genellikle anogenital bölgede görülen SHK alt tipidir (35).

Bu karsinomun gerçek bir verrüköz karsinomdan ayırt edilmesi gerekir. Stromaya doğru tümör çıkıntılarının olması ve epitelyal atipi içeren tek hücre invazyonunun tespit edilmesi ile bu tümörlerden ayırt edilebilirler (34).



Şekil 14. A: Siğilimsi skuamöz hücreli karsinom. SHK'nin bu çeşiti verrükoid ekzofitik silüete sahiptir (34).



Şekil 15. Siğilimsi skuamöz hücreli karsinom (34).

B: Verrüköz karsinomun aksine siğilimsi SHK'nin invaziv komponenti sivri diller şeklinde invazyon paternine sahiptir ve geleneksel SHK gibi belirgin keratinositik atipi içerirler (34).

2.2.12. Baş Boyun Bölgesi kSHK'nin Klinik Evrelemesi

Cilt kanserlerinin klinik evrelemesi, etkilenen bölgenin ve lenf nodlarının incelenmesine ve palpasyonuna dayanır. Görüntüleme çalışmaları nodal metastaz veya kemik invazyonu için klinik olarak şüphe uyandıran kSHK'lerin evrelendirilmesinde önemlidir. Primer tümörden, lenf düğümlerinden ve uzak

metastaz bölgelerinden yapılan biyopsiler sonucunda elde edilen bilgiler klinik sınıflandırmaya dahil edilebilir (5).

2.2.13. Baş Boyun Bölgesi kSHK'nin Patolojik Evrelemesi

Doğru patolojik evreleme ve tedavi için primer tümör bölgesinin tam rezeksiyonu gereklidir. Lenf nodunun cerrahi rezeksiyonu tutulumundan şüphelenildiği zaman yapılır. Patologlar tümörün temel histolojik özelliklerini, özellikle derinlik, derece/farklılaşma ve perinöral invazyon varlığını rapor etmelidir.

Patolojik lenf nodu durumunun (pN) değerlendirilmesi için sıklıkla, seçici bir boyun diseksiyonu gereklidir ve normalde 10 veya daha fazla lenf nodu içermelidir. Kapsamlı (radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonu) normalde 15 veya daha fazla lenf nodu içerecektir. Daha az sayıda tümörsüz lenf nodunun incelenmesinde pN0 klasifikasyonu kullanılır. Cerrahi olarak rezeke edilen metastatik lenf nodları ektranodal yayılımın (ENY) varlığı ve yaygınlığı açısından incelenmelidir (5).

Baş boyun bölgesinin kSHK evrelemesi “American Joint Committee on Cancer” tarafından tanımlanmıştır

Tablo 1. Primer tümörün tanımlanması (T) (5).

T Kategori	T kriteri
TX	Primer tümör tanımlanamıyor.
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör < 2 cm
T2	Tümör ≥2cm fakat <4cm
T3	Tümör ≥4cm veya minör kemik erozyonu veya perinöral invazyon veya derin invazyon*
T4	Makroskopik kortikal kemik /kemik iliği invazyonu ve/veya kafa tabanı invazyonu ve/veya kafa tabanı forameni tutulumu
T4a	Makroskopik kortikal kemik /kemik iliği invazyonu
T4b	Kafa tabanı invazyonu ve/veya kafa tabanı forameni tutulumu

*Derin invazyon, deri altı yağ dokusunun ötesine veya >6mm (bitişigindeki normal epidermisin granüler tabakasından tümör tabanına kadar olan kısım

ölçülür) invazyon varlığını tanımlar; T3 klasifikasyonu için perinöral invazyon, dermisin daha derinlerinde yer alan veya 0.1 mm'den daha büyük ölçülerde olan sinir liflerinin içinde tümör hücrelerinin bulunması veya kafa tabanı invazyonu veya aşımı olmaksızın, adlandırılmış sinirlerin, klinik veya radyolojik olarak tutulumunun tespit edilmesi olarak tanımlanır (5, 35).

Tablo 2. Rejyonel lenf düğümlerinin tanımlanması (N) (5).

N Kategorisi	N Kriteri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir ipsilateral lenf nodunda ≤ 3 cm metastaz ve ENY(-)
N2	Tek bir ipsilateral lenf nodunda >3 cm, ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-) Veya multiple ipsilateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-) Veya ipsilateral veya kontralateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-)
N2a	Tek bir ipsilateral lenf nodunda >3 cm, ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-)
N2b	Multiple ipsilateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-)
N2c	ipsilateral veya kontralateral lenf nodlarında ≤ 6 cm metastaz ve ENY(-)
N3	Lenf nodunda >6 cm metastaz ve ENY (-) Veya herhangi bir çapta lenf nodu /nodlarında metastaz ENY(+)
N3a	Lenf nodunda >6 cm metastaz ve ENY (-)
N3b	Herhangi bir çapta lenf nodu /nodlarında metastaz ENY(+)

Tablo 3. Uzak metastazın tanımlanması (M) (5).

M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. AJCC Prognostik evre grupları (5).

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1	N1	M0
III	T2	N1	M0
III	T3	N1	M0
IV	T1	N2	M0
IV	T2	N2	M0
IV	T3	N2	M0
IV	Herhangi bir T	N3	M0
IV	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.14. Prognostik Faktörler

2.2.14.1. Ekstranodal yayılım

Ekstranodal yayılımın (ENY) varlığı veya yokluğu N kategorisini belirlemek için gereklidir. ENY, ilişkili stromal reaksiyonla birlikte veya olmaksızın, lenf nodu kapsülü yoluyla çevredeki bağ dokusuna uzanım olarak tanımlanır. ENY'nin büyük kanıtlarının olması (cilt invazyonu, kas sisteminin infiltrasyonu, klinik muayene sonucu bitişik organlara yapışıklığın tespit edilmesi, kranial sinir, brakial pleksus, sempatik gövde, frenik sinir invazyonu sonucu bu yapıların fonksiyon görmemesi gibi durumlar) klinik olarak ENY'yi pozitif kabul etmek için yeterli bir eşik değeri oluşturur (5, 35).

2.2.14.2. Tümör Boyutu

Tümör çapı, klinik muayene sonucu (ameliyat öncesi) belirlenen lezyonun en büyük çapıdır. Bir kaç çalışma, klinik tümör çapının >2cm olması ile ilişkili olarak metastaz ve rekürrens riskinde artış olduğunu göstermiştir. 2 cm'den büyük

kSHK'si olan hastalarda lenf nodu metastazı olasılığı 2 kattan fazladır. Not olarak, tümör çapı 4 cm veya daha büyük olan hastalar, kSHK nedeniyle 4.5 kat artmış ölüm riskine sahiptir (35).

Bununla birlikte, 2 cm bir çok kişi tarafından önemli bir boyut sınırı olarak kabul edilse de, 2 cm'den küçük olan tümörlerin metastaz potansiyeli göz ardı edilemez. Bir çok çalışma, yüksek nüks, metastaz ve/veya ölüm riskinde artış ile ilişkili bir kaç bağımsız risk faktörü tanımlamıştır. Prognostik faktörlerin önemini ayırt etmenin net bir yolu olmadığından, bu faktörler tümörün 2 cm veya daha büyük olması olarak kabul edilen cut-off değeri ile eşit olarak ağırlıklandırılırlar (5, 35).

2.2.14.3. İnvazyon derinliği

Güncel çalışmalar, hem tümör kalınlığının (milimetre cinsinden ölçülür), hem de doku invazyon seviyesinin kSHK'nin prognozu için, önemli değişkenler olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalar, tümör kalınlığındaki ve invazyon derinliğindeki artışın metastaz riskindeki artış ile korele olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada 2 mm'den daha az derinlikteki (tümör kalınlığı) primer tümörlerde metastaz tespit edilmezken, 6 mm'den daha derin olan tümörlerin %16'ısında metastaz mevcuttu. Bu çalışma ayrıca, 6 mm'den büyük tümörlerin çok değişkenli analizinde lokal nüks ve nodal metastaz riskinin 6 kat daha yüksek olduğunu buldu (5, 35).

Bir başka çalışmada, tümör invazyonu, dermisten (%0.09 risk) deri altı yağ dokusuna (%4.1 risk), kas ve kemiğe (%12.5 risk) doğru ilerledikçe metastatik oranlarının arttığını bildirdi. Tümör kalınlığındaki her 1 mm artış için, nodal metastaz riskinde %5-20'lik bir artış bildirilmiştir.

Geleneksel Breslow derinliği, epidermisin granüler tabakasından tümör tabanına kadar olan mesafeyi ifade eder. Ancak kSHK'lerde granüler tabaka kaybolur ve tümörün yüzeyinden tabanına doğru yapılan ölçüm prognostik etkinin daha fazla hesaplanmasına sebep olabilir. Çünkü tümörün ölü keratolitik yüzeyinin prognostik olarak çok az etkisi vardır ve keratoakantom gibi egzofitik kSHK'lerin metastaz riski çok düşüktür. Bu nedenle yazarlar mm derinliğinin,

bitişindeki normal epidermin granüler tabakasından tümör tabanına kadar olan kısmın ölçülerek değerlendirilmesini önermektedir. Bu evreleme sisteminde bu tür ölçümler baz alınmıştır (5).

Çok değişkenli analiz kullanan 2 çalışma, deri altı yağ dokusunu geçen invazyon seviyesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Deri altı yağ dokusunu geçen invazyon seviyesine sahip tümörlerde nodal metastaz riskinde 9.3 kat, kSHK'ye bağlı ölüm riskinde 13 kat artmış risk olduğu gösterildi (5).

Yukarıdaki verilere dayanarak, kSHK evreleme sisteminin 8. Baskısı, 6 mm'den daha fazla derinlik olarak tanımlanan derin invazyonu ve deri altı yağ dokuyu geçmiş invazyonu (fasyaya, kasa, perikondriuma, periosteuma vb.) T kategorisindeki yüksek risk faktörlerinden biri olarak kabul etti (5).

2.2.14.4. Anatmik bölge

Dudak (vermilyon ve kıl taşıyan bölgeleri), kulak, şakak ve yanak dahil olmak üzere belirli anatomik yerler, artmış bir lokal nüks ve metastaz riskine sahiptir bu sebeple evreleme sisteminde yüksek risk olarak kategorize edilmiştir. Bölgeler, T sınıflamasının bir parçası değildir çünkü lokalizasyonun nasıl sınıflandırıldığına dair çalışmalar çeşitlilik göstermektedir (5).

Kulak/yanak ve dudakta yerleşim gösteren 9.000 kSHK'li hastayı içeren geniş bir retrospektif çalışmada, diğer anatomik bölgelerde bulunan tümörlere kıyasla, sırasıyla 3.6 ve 4.8 kat artmış nodal metastaz riski tespit edilmiştir (5).

Bir prospektif çalışmada ise, kulakta yerleşim gösteren kSHK'lerde 3.6 kat artmış nodal metastaz riski ile diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başka bir çalışma kulak ya da şakak üzerindeki yerleşimin, lokal nüks, nodal metastaz ve kSHK'ye bağlı ölüm riskindeki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5).

2.2.14.5. Perinöral invazyon

Perinöral invazyon (PNİ) (sinir kılıfı içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanır), kötü prognoz ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Primer kSHK'de PNİ'nin insidansı yaklaşık olarak %4.6'dır. Az diferansiye ve desmoplastik

tümörlerin PNI ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. PNI'si olan tümörlerin tamamen çıkarılması daha zordur ve tümörün temizlenmesi için, Mohs mikrografik cerrahisi sırasında daha fazla aşama gerektirir (5, 35).

Son çalışmalar, küçük çaplı PNI'nin (çapı <0.1 mm olan sinirleri içeren) kötü sonuçlarla bir ilişkisi olmadığını göstermektedir. Büyük kalibreli PNI'si olan (0.1 mm veya daha büyük çaplı sinirlerin invazyonu) kSHK'lerin, küçük çaplı PNI'si olan kSHK'lere kıyasla diğer yüksek risk faktörleri ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (35).

Büyük çaplı PNI'ye sahip hastalarda, küçük çaplı PNI'ye göre lenf nodu metastazı riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (%17 ve %4). Büyük çaplı PNI'si olan vakalarda lenf nodu metastazı ve ölüm riski sırasıyla %18 ve %22 olarak bildirilmiştir (35).

Bu yüzden, kSHK'nin evreleme sisteminin 8. Baskısında (AJCC 8. Edit.), büyük çaptaki (>0.1 mm) sinirlerin invazyonu risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Dermisin daha derinindeki sinirlerin çapının, çoğunlukla >0.1 mm olmasından dolayı, dermisin altındaki sinir invazyonu da risk faktörüdür (5).

2.2.14.6. Histopatolojik derece veya farklılaşma ve desmoplazi

Güncel çalışmalar, kSHK'lerde, histolojik sınıfın veya farklılaşmanın derecesinin prognozu etkilediğini göstermiştir. İyi diferansiye tümörlerin klinik seyri daha az agresiftir (5).

1978 yılında MOH's, " Mikroskopik olarak kontrol edilen cerrahi" adlı çalışmasında, iyi diferansiye tümörler (%99.4) ile kötü diferansiye tümörler(%42.4) arasındaki kür oranlarında önemli farklılıklar olduğunu bildirdi. Daha güncel çalışmalar, kötü diferansiasyon derecesinin nüks, metastaz ve ölüm ile bağımsız bir ilişkisinin olduğunu onayladı. Az diferansiye kSHK'ye sahip hastalar, iyi diferansiye kSHK'ye sahip olan hastalara kıyasla 2.5-3 kat lokal nüks ve 3.3-6.1 kat nodal metastaz riskinde artışa sahiptir.Yine kSHK'ye bağlı ölüm oranı az diferansiye kSHK'lerde 4.1-6.7 kat yüksek olarak bildirilmiştir (5, 35).

Diğer çalışmalar desmoplazi varlığının, kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Desmoplazi, tek hücre yayılımı, kötü veya sarkomatoid farklılaşma

sıklıkla birlikte görülür ve agresif tümör tiplerini oluştururlar. Baş boyun bölgesi kSHK evrelemesinin 8. Baskısı, agresif histolojik tiplerin varlığını yüksek risk faktörlerinden biri olarak kabul eder ve bu tümörler desmoplazi ve sarkomatoid özelliklerin varlığını da içerir. Bu histolojik alt tiplerin diğer bağımsız risk faktörleri ile spesifik ilişkileri kesin değildir bu yüzden T kategorizasyonuna dahil edilmemiştir (5).

2.2.14.7. Kemik yapılarına uzanım

AJCC kanser evrelemesi 6. Baskıda, ekstradermal yapıların invazyonu T4 olarak sınıflandırılmıştır. kSHK'ler için derin anotomik uzanımın en sık ve en önemli şekli kemik ve kafa tabanına uzanan perinöral tutulumun varlığıdır. Bu düşüncelere dayanarak 7. Baskıda T3 ve T4 sınıflamasında, kafatabanına uzanan kSHK'nin ilerlemiş lenf nodu hastalığı ile benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu öne süren bir kaç baş boyun çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, bu şekilde prezente olan lokal olarak ilerlemiş tümörler yer aldı. Ancak sonraki kohort çalışmaları, bu sunumların kötü bir prognozu ifade etmesine rağmen çok nadir olduklarını ve bu nedenle 7. basım evreleme sistemi tarafından belirlenen T3 ve T4 kategorilerinde az sayıda tümörün olduğunu göstermiştir. Bunu geliştirmek için, 8. Baskı kSHK'nin evreleme sistemi, tüm kemik ve kafa tabanı invazyonlarını, benzer kötü prognostik özelliklerinden dolayı T4 olarak gruplandırır (5).

2.2.14.8. Nodal hastalık

6. basımdan bu yana, çok sayıda çalışma kSHK'li hastalarda nodal metastaz varlığının sonuçlarını incelemiştir. Bu çalışmalar, tutulum olan lenf nodlarının sayısının ve lenf nodu metastazının büyüklüğünün kötü prognoz ile korele olduğunu göstermiştir. O'Brien ve arkadaşlarının verilerine göre, NMSC uzman paneli, hastaları nodal hastalıktaki artışa göre evrelemek için yeterli kanıtın mevcut olduğuna karar verdi. Her ne kadar servikal nodal hastalığın parotiddeki benzer hastalığa göre daha kötü bir prognozu temsil ettiğini öne süren çalışmalar olsa da, şu anda bu ayrımı desteklemek için mevcut veriler yetersizdir.

Fasyal sinir tutulumunu veya kafa tabanı tutulumunu (şu an T4) yaygın parotis hastalığından ayırmak, bu hastaların prognozunu daha da netleştirecektir (5).

2.2.14.9. İmmünsüpresyon ve diğer ek hastalıklar

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların, özellikle kSHK olmak üzere malignite geliştirme riski altında oldukları iyi bilinmektedir. Organ nakli alıcılarında, aynı yaştaki kontrol gruplarına göre kSHK gelişme riski 65 kat fazladır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda kSHK gelişme oranı daha fazladır ve bu tümörler daha fazla oranda tekrarlama ve metastaz yapma eğilimindedirler. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda lokal nüks riskinin 7.2 kat arttığı ve hastalığın herhangi bir yerde nüks etme riskinin 5.3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (5, 35).

Nakil yapılan hastalarda, bağışıklığı tam olan hastalara kıyasla 10-30 yıl önce kSHK gelişir. Bağışıklık sisteminin baskılanması ile kSHK arasındaki bu güçlü ilişki nedeniyle immünsüpresyon yüksek risk faktörüdür (5).

2.2.14.10. Genel sağlık durumu

Daha önce özetlenen TNM faktörlerinin önemine ek olarak, bu hastaların genel sağlığı sonucu açıkça etkiler. Hem tümör hem de tümörle ilgili olmayan faktörleri kullanarak prognozu daha iyi değerlendirmek için devam eden bir çaba söz konusudur. Prognozla ilgili spesifik faktörler hakkında önemli bilgiler elde etmek için kanser kayıt memurları tarafından çizelge çıkarımı yapılmaya devam edilecektir. Bu veriler daha sonra, gelecekteki revizyonlarda evreleme sisteminin tahmin gücünü daha da geliştirmek için kullanılacaktır (5).

2.2.14.11. Komorbidite

Komorbidite ek tıbbi hastalıkların özel ölçütlerine göre sınıflandırılabilir. Hastanın tıbbi kayıtlarındaki tüm hastalıkların doğru rapor edilmesi, bu parametrelerin değerlendirilmesi için esastır. Genel sağlık ölçütleri sağkalımı tahmin etmede yararlıdır. AJCC, klinisyenin Eastern Cooperative Group (ECOG), Zubrod veya Karnofsky performans ölçümlerini kullanarak performans durumunu raporlamasını şiddetle tavsiye eder (5).

2.2.14.12. Yaşam Tarzı faktörleri

Tütün ve alkolü kötüye kullanım gibi yaşam tarzı faktörleri sağkalımı olumsuz etkiler. Sigaranın paket-yıl, alkolün haftada içilen gün sayısı ve günlük içecek sayısı olarak doğru bir şekilde kaydedilmesi, gelecekteki analizler için önemli veriler sağlayacaktır. Beslenme prognoz için önemlidir ve son 6 ayda vücut ağırlığının $>5\%$ 'i kadar kilo kaybı ile dolaylı olarak ölçülür (5).

2.2.14.13. Tütün kullanımı

Negatif bir prognostik faktör olarak tütünün yaygınlığı iyi bilinmektedir. Ancak bunun evreleme sisteminde tam olarak nasıl kullanılabileceği net değildir. Şu anda sigara içmenin prognoz üzerinde kötü bir etkisi olduğu açıktır; ancak bu etkiyi evreleme sistemine tam olarak uygulamak zordur. Pratik olarak sigara kullanımı öyküsü, hiç kullanmamış, yılda ≤ 10 paket, yılda >10 paket fakat ≤ 20 paket veya yılda >20 paket şeklinde sınıflandırılabilir (5).

2.3. Tümör Tomurcuklanması

Karsinogenez, Hanahan ve Weinberg tarafından tanımlandığı şekliyle kanserin klinik olarak en önemli özellikleri olan invazyon ve metastazı içeren çok aşamalı bir süreçtir (39, 40) Kanser invazyonu ve metastaz mekanizmaları geçtiğimiz on yıllarda kapsamlı çalışmaların konusu olmuştur. Ancak bu çalışmaların bulgularının günlük kanser yönetiminde uygulanması hala sınırlıdır. Hücreler arası temasın kaybı ve hücre hareketliliğinin kazanılması, invaziv büyüme için gerekli değişikliklerdir. Tümör tomurcuklanması (TT) veya filizlenmesi, tümörün ana bölümünün dışında tek kanser hücrelerinin veya beşten az kanser hücresinden oluşan küçük kümelerin varlığı olarak tanımlanan sürekli bir fenomendir. Bu nedenle tümör tomurcuklanması, kanser hücrelerinin invaziv cephedeki dissosiyatif davranışını ortaya çıkarır. Kanser hücrelerinin ayrılması ve ayrışması, invaziv büyüme ve ardından metastaz için birincil adımdır (40). Son çalışmalar, tümör tomurcuklanmasını bazı epitelial kanserlerde (baş ve boyun, özefagus ve kolorektal kanserler) invazyon ve metastaz için bir belirti olarak kabul etmektedir (6, 40-44). Ayrıca, tümör tomurcuklanması, Uluslararası Kanser

Kontrol Birliği tarafından kolorektal kanser için ek prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (44). Bununla birlikte, tümör tomurcuklanması şu anda baş ve boyun bölgesi kutanöz skuamöz hücreli karsinomda risk sınıflandırması için bir kriter olarak kabul edilmemektedir. Ek olarak, tümör tomurcuklanması oluşumunun altında yatan moleküler mekanizmalar, kSHK'lerde yeterince anlaşılmamıştır.

2.3.1. Tümör Tomurcuklanması, İnvazyon Ve Metastaz

Kanser invazyonu ve metastazı, farklı hücre fenotipinin kaybı ve invaziv cephedeki hücrelerin ayrışması ile başlatılır. Bunu kanser hücrelerinin ana tümör gövdesinden etkilenen organın daha derin kısımlarına ve bazı durumlarda uzak organlara (yani metastaz) doğru çeşitli yollarla göç etmesi izler. Histopatolojik değerlendirmede tümör hücrelerinin g ya tek hücre ya da kümeler (yani tomurcuklar) halinde gerçekleşir. Bununla birlikte, tümör tomurcuklanmasının üç boyutlu bir değerlendirmesinde, kanser hücresi istilası, hücrelerin toplu bir g olarak rapor edildi ve tek kanser hücrelerinin g nadir kabul edildi. Gerçekten de, tümör tomurcuklanması metastazın başlamasında önemli bir rol oynar ve metastaz sürecinde oluşan ilk histopatolojik olay olarak kabul edilebilir (40, 45).

Nazofarenks karsinomunda, Luo ve arkadaşları, tümörden tomurcuklanan hücrelerin, kanser kök hücre belirteci olan aldehit dehidrojenaz 1'in (ALDH1) yüksek bir ekspresyonuna sahip olduğunu bildirmiş ve tomurcuklanan hücrelerin invaziv ve metastatik özelliklere sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir (46). Oral skuamöz hücreli karsinomda (OSHK), Marangon Junior ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yüksek bir tomurcuklanma yoğunluğuna sahip tümörlerde, ALDH1 ekspresyonu, tomurcuklanma alanında, tümör tomurcuklanması dışındaki alanlara göre daha yüksekti. ALDH1 ekspresyonunun bu paternini, kanser kök hücrelerinin fenotipik özelliklere sahip tomurcuklarını oluşturan kanser hücrelerinin bir sonucu olarak açıkladılar (47). Başka bir çalışmada, Marangon Junior ve arkadaşları, OSHK'de hücre proliferasyonu ile tümör tomurcuklanma yoğunluğu arasında bir korelasyon olduğunu ve ayrıca yüksek yoğunlukta tümör tomurcuklanmasına sahip tümörlerin tomurcuklanma alanında da yüksek hücre proliferasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir (48).

OSHK' de tümör tomurcuklanması, hücre çoğalması ve göçünün düzenlenmesinde rolü olduğu bilinen CD44'ün aşırı ekspresyonu ile de güçlü bir korelasyon göstermiştir (49). Birlikte ele alındığında, bu bulgular tümör tomurcuklanmasının kanser invazyonu ve metastazı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (40).

2.3.2. Prognostik Belirteç Olarak Tümör Tomurcuklanması

Baş boyun bölgesi kSHK'lerinin farklı alt bölgelerinde tümör tomurcuklanması üzerine yapılan çalışmalar, tümör tomurcuklanmasının umut verici bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir. Tümör tomurcuklanmasının skorlanması uygun maliyetlidir ve tümör tomurcuklanması üzerine yapılan bir çok çalışma, tümörler için prognostik faktörleri araştıran klavuzlar baz alınarak yapılmıştır. Ayrıca, bu raporlardaki bulgular geniş hasta kohortlarına dayanmaktadır. Baş ve boynun çeşitli alt bölgelerini kapsayan SHK'lerde ve oral SHK'de tümör tomurcuklanmasının umut verici bir prognostik belirteç olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlandı (6, 40). Baş ve boyun bölgesi SHK' lerde tümör tomurcuklanmasını ilk değerlendiren, Sarioğlu ve ark. TT'nin laringeal karsinomda uzak metastazı tahmin etmek için kullanılabilecek güçlü bir prognostik faktör olduğunu bildirdi (42). Güncel çalışmalar, larinks karsinomlarında TT'nin prognostik değerini doğrulamıştır. Boxberg ve ark. hipofaringeal bölge ve larinks SHK'lerini inceledikleri çalışmada TT'nin önemli bir prognostik değer olduğunu bildirmişlerdir (6). Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda, baş boyun bölgesi SHK'lerinde yüksek yoğunluklu TT'nin, servikal lenf nodlarına metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Baş boyun bölgesi kSHK'lerinde TT'nin araştırıldığı çalışmalar daha kısıtlı olmakla birlikte yapılan az sayıdaki çalışmalarda, TT ile kötü prognostik faktörler arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. L. Strieder ve arkadaşlarının, 53 hastanın incelendiği, dudanın SHK'leri üzerinde çeşitli histolojik derecelendirme metodlarının karşılaştırıldığı çalışmasında TT'nin ve tümör derinliğinin yer aldığı, TT modelinin en efektif, en objektif ve en kolay uygulanabilen metod olduğunu; ayrıca prognozu belirlemede en değerli yöntem olduğunu bildirdiler (50). Masakazi Fujimoto ve ark. kutanöz SHK'lerde TT'nin

metastazla ve kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi (10). Miriam Gonzalez ve ark. baş boyun bölgesinde kutanöz SHK'lerinde TT'nin prognostik etkisini araştırdıkları çalışmada, TT saptanan hastalarda sağkalımın önemli ölçüde azaldığını ve metastaz için yüksek risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (51).

Yukarıda bahsedilen bulgular, TT'nin tümör örneklerinde değerlendirmek için uygun bir histopatolojik belirteç olduğunu ve tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiğini kuvvetle göstermektedir.

2.4. kSHK'lerde Tümöre Karşı Gelişen Lenfositik İnflamatuvar Yanıtın Önemi

Baş ve boyun bölgesinin kSHK'leri insidans ve mortalite açısından diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer alsalar da, bulundukları yerin anatomik ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle özel bir önem taşırlar. Hastaların sınıflandırılmasını ve sonraki tedavi seçimini optimize etmek ve tedavi için daha etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmek için daha spesifik biyobelirteçleri tanımlamaya ihtiyaç vardır. Özellikle kanser immünoterapisi, konakçı anti-tümör immün yanıtını uyararak veya etkinleştirerek mevcut kanser tedavilerini değiştirdi ve çeşitli kanserlerde kalıcı ve umut verici sonuçlar gösterdi (12, 52).

DNA içeriği, tümörün immünolojik durumu ve dolaşımdaki immünokompleksler gibi biyolojik faktörlerin yaşam beklentisi üzerindeki belirleyici etkileri halen araştırılmaktadır. Bağışıklık sistemi, enfeksiyonu bir tehlike sinyali olarak algıladığı için bakteri ve virüslere karşı antikor üretir. Bağışıklık sistemi tarafından tanınan tümör hücreleri büyük olasılıkla yok edilirken, bağışıklık sisteminden saklanmayı başaran hücreler hayatta kalır. Tümörle ilişkili antijenler vücut tarafından kendi antijenleri olarak kabul edilir ve bu antijenlere karşı bağışıklık yanıtı yetersiz kalır. Bağışıklık sisteminden kaçmayı başaran ve mikroçevreye uyum sağlayan tümör hücreleri, bağışıklık sistemi hücrelerine karşı dirençli hale gelir. Tümöre karşı etkili bir bağışıklık tepkisinin gelişmesinin önündeki bir diğer engel, tümörün serbest bıraktığı bazı bağışıklığı baskılayıcı faktörlerdir (12, 53). Tümör hücreleri ve bağışıklık sistemi arasındaki bu ilişkiye dayanarak, Burnett ve ark. 1960 yılında, immünsürveyans fikrini ortaya atmış tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını

önermiştir (12). Günümüzün modern immün sürveyans teorisi, bir kişinin bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tespit etme ve yok etme yeteneğine sahip olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, bu teori tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi için pasif hedefler olmayıp, kişinin bağışıklık sisteminden kaçma ve onu inaktive etme kabiliyetine sahip olduğudur. Bu teori, tümör hücreleri ile bağışıklık sistemi hücreleri veya bunların ürünleri arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığını ifade eder. Bu etkileşimler sonucunda, sıklıkla tümör hücresinin değil bağışıklık sistemi hücresinin öldüğü tahmin edilmektedir (12, 52). Farklı malign tümör gruplarında, bağışıklık sistemi hücreleri arasında yer alan lenfositlerin farklı sayılarda olduğu yıllar önce fark edilmiştir. Bu lenfositler daha sonra tümör infiltre edici lenfositler (TİEL) olarak tanımlandı. TİEL, antijene-özgü B hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri (NK), adaptif immün efektör hücreleri ve immünsüpresif hücreleri içerir ve tümörü öldürerek tümörün gerilemesinden sorumludur. Başlangıçta, bu TİEL'nin kanserde kronik inflamasyonu gösterdiği düşünülüyordu; daha sonra TİEL'nin kanser gelişimi için iyi bir ortam mı oluşturduğu yoksa kansere karşı bir immün yanıt olarak mı ortaya çıktığı tartışıldı. Prognoz ile immün hücre infiltrasyonu arasındaki ilişki ilk olarak 1949 yılında meme kanseri vakalarında ortaya konuldu. Daha sonra bu bulgunun prognostik önemi olduğu gösterildi. Kolon, meme, baş ve boyun kanserleri gibi ileri evre tümörlerde tümör bölgesinde TİEL varlığının hastanın yaşam beklentisini artırdığı gösterilmiştir. Bir çok çalışmada bu ilişki farklı tümör gruplarında değerlendirilmiştir (12). TİEL'in kanser dokusundaki durumuna göre çeşitli skorlar geliştirilmiş ve bu skorların hastalık prognozu metastaz ve survey için kullanılabileceği öne sürülmüştür sonuç olarak tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt (TKGLY) skoru oluşturulmuştur (50, 54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 05.03.2021 tarih ve 2021/164 sayılı kararıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın 2010-2020 yılları arasındaki arşiv kayıtları incelendi. Baş boyun bölgesinde kSHK tanısı alan hastalar incelendi ve uygun hastaların lamları arşivden bulundu. Toplam 187 adet olgu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 187 olgunun lamları histolojik olarak tekrar değerlendirildi. Ayrıca olguların, klinik ve demografik özellikleri hastane bilgi sisteminden tarandı. Veriler daha sonra oluşturulan Excell dosyasına kaydedildi.

3.1. Histolojik Değerlendirme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Tüm lamlar iki gözlemci tarafından Nikon eclipse Ni-U markalı mikroskopta değerlendirildi. Literatür taraması sonucunda prognostik faktör olduğu gösterilen aşağıdaki parametreler belirlenerek kayıt edildi.

- Tümörün farklılaşma derecesi (grade)
- Lokasyon
- Tümör çapı
- İnvazyon seviyesi
- İnvazyon derinliği
- Perinöral invazyon (PNİ)
- Lenfovasküler invazyon(LVİ)
- Tümör tomurcuklanması (TT)
- Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt (TKGLY)
- En kötü invazyon paterni
- Cerrahi sınırdaki tümör varlığı

- Solar elastoz
- Ülserasyon
- Lenf nodu metastazı
- TNM evresi

1- Tümör çapı: AJCC 8. evreleme sistemi baz alınarak, tümörün en büyük çapı; ≤ 2 cm , > 2 cm ve ≤ 4 cm , >4 cm olarak 3 gruba ayrıldı .

2- Lokasyon: Hastalar dudak, burun, kulak, yüz ve saçlı deri olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

3- İnvazyon seviyesi: Tümörün cilt katmanlarına ilerleme durumuna göre, dermis/lamina propria, subkutan yağ dokusu, kas tabakası, kıkırdak ve periost tutulumu olarak kategorize edildi.

4- İnvazyon derinliği: Tümörün bitişigindeki normal derinin granüler tabakasının yüzeyinden tümörün en derin kısmı ölçülerek hesaplandı (50) ve ≤ 6 mm , >6 mm olarak kategorize edildi (5).

5- Tümörün farklılaşma derecesi (grade): Tümör iyi, orta ve az diferansiye olarak gruplandırılmıştır (32).

6- Lenfovasküler invazyon: Damar lümeninde tümör hücresi olup olmadığı kaydedildi.

7-Perinöral invazyon: Tümör hücrelerinin nöral invazyon gösterip göstermediği değerlendirildi.

8- Lenf nodu metastazı: Lenf nodu diseksiyonu yapılan olgulardaki metastatik lenf nodu varlığı değerlendirildi ve lenf nodu durumu 3 kategoriye ayrıldı:

0; lenf nodu diseksiyonu yapılmayan vakalar.

1; lenf nodu diseksiyonu yapılan; ancak metastaz izlenmeyen vakalar.

2; lenf nodu diseksiyonu yapılan ve metastaz izlenen vakalar.

9- Tümörün cerrahi sınırla olan ilişkisi değerlendirildi ve cerrahi sınırda tümör olması ve olmaması durumuna göre iki gruba ayrıldı.

10- Solar elastoz: Solar elastoz, uzun süreli güneşe maruz kalma nedeniyle dermisteki elastik dokunun dejeneratif bir durumudur (55). Çalışmamızda solar elastoz var ve yok olarak iki gruba ayrıldı.

11-Ülserasyon: Epitelyal bir yüzeyde nekrotik kayıpla ve bunun altında akut veya kronik inflamasyonla giden iltihabi bir olaydır. Organ veya dokuda lokalize ekskavasyon şeklinde görülür (56). Çalışmamızda var/ yok şeklinde kategorize edilmiştir.

12- TNM evresi: AJCC 8. evreleme sistemi kullanılarak olgular T1, T2 , T3, T4a, T4b evrelerine kategorize edilmiştir.

13- Tümör tomurcuklanması: Tümör tomurcuklanması, tümörün invaziv cephesinde stromada tek ya da 5'ten az kanser hücre kümelerinin bulunması olarak tanımlanır (10). TT, x20 objektif lens ve x10 okuler lens kullanılarak hesaplandı ve TT, TT sayısı baz alınarak 3 gruba ayrıldı.

Derece 1: <5 TT

Derece 2: ≥ 5 ve <10 TT

Derece 3: ≥ 10 TT

14- Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt: Tümör ve normal doku ara yüzündeki tümöre karşı gelişen lenfoid infiltrasyonu üç gruba ayrıldı (57).

Patern 1: Devamlılık gösteren lenfoid infiltrasyon varlığı

Patern 2: Yoğun yamalar oluşturan ancak devamlılık göstermeyen lenfoid infiltrasyon varlığı

Patern 3: Lenfoid yamalar oluşturmayacak şekilde kısıtlı yanıt ya da hiç yanıt olmaması

15- İnvazyon paterni: İnvazyon paterni 5 gruba ayrılarak incelendi (57).

- 1- Tip 1: Geniş bir invaziv kenara sahip, itici tarzda invazyon paterni
- 2- Tip 2: Geniş itici parmaklar veya yıldız şeklinde, ayrı, büyük tümör adaları şeklinde invazyon paterni
- 3- Tip 3: 15 hücreden daha fazla hücre içeren invaziv tümör adaları veya ada boyutuna bakılmaksızın tek hücrelerin oluşturduğu tümör şeritlerinin varlığı
- 4- Tip 4: 15 hücreden daha az sayıda hücre içeren invaziv tümör adalarının bulunması
- 5- Tip 5: Tümör infiltrasyonunun yaygın olarak dağılmış paterni ve tümör/normal doku ara yüzünde 1mm veya daha fazla mesafe bulunacak şekilde, herhangi bir büyüklükte tümör satellitlerinin bulunması.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için yaş, cinsiyet ve tümör çapına ait bilgiler hastane bilgi sisteminden bulunarak kayıt edildi.

3.1.1. Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik Değerlendirilmesi

Öncelikle, tümörün bulunduğu preperatlar, uygun alanı bulmak için x4 ve x10 objektif lensler ile, ışık mikroskopunda tarandı. Daha sonra TT'nin en yoğun olduğu, tümör invaziv kenarında tümör tomurcukları x20 objektif lens kullanılarak TT değerlendirildi. Büyük tümör adalarından dallanarak, komşu parankime doğru tomurcuklanan ve 5 hücreden az tümör hücresi içeren tümör adaları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirildi ve en çok tomurcuklanma aktivitesi olan alanlar sayılarak x20 objektif alanındaki toplam tümör tomurcuklanma sayısı belirlendi. Bu değerlendirme için farklı sınıflandırma şekilleri olmasına rağmen, baş boyun bölgesinin kSHK'lerinde tümör tomurcuklanmasının araştırıldığı, Masakazu Fujimoto ve ark.'ları tarafından tanımlanan TT sınıflandırması kullanıldı (10).

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmaya dahil edilen vakaların demografik ve klinik özelliklerinin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, yüzde gibi betimleyici yöntemler kullanıldı. TT'si derece-1, derece-2 ve derece-3 gruplar arasında oransal verilerin karşılaştırılmasında X^2 testi kullanıldı. Verilerin analiz

edilmesinde IBM SPSS 22.0 programından yararlanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, alınma ve dışlanma kriterlerine uygun olarak 187 hasta alınmıştır. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo-5’de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 70.3 ± 13 olarak bulunurken, %70.6’sı erkek ve %29.6’sı kadın olarak tespit edildi.

Tablo 5. Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri

DEĞİŞKENLER		Sayı n=187	Yüzde (%)
YAŞ	0-19	0	0
	20-29	1	0.5
	30-39	4	2.1
	40-49	10	5.3
	50-59	23	12.3
	60-69	37	19.8
	70-79	67	35.8
	80 ve üzeri	45	24.1
CİNSİYET	ERKEK	132	70.6
	KADIN	55	29.4
LOKASYON	YÜZ	46	24.6
	DUDAK	73	39
	KULAK	33	17.6
	BURUN	18	9.6
	SAÇLI DERİ	17	9.1
İNVAZYON SEVİYESİ	DERMİS/LAMİNA PROPRIA	125	66.9
	SUBKUTAN YAĞ DOKU	10	5.3
	KAS TABAKASI	44	23.5
	KIKIRDAK	6	3.2
	PERİOST	2	1.1
TÜMÖR ÇAPI	<2cm	132	70.6
	≥2 cm, <4 cm	39	20.9
	≥ 4 cm	16	8.6
TÜMÖR DERİNLİĞİ	≤6 mm	137	73.3
	> 6 mm	50	26.7
DİFERANSİYASYON DERECEİ	AZ	15	8.1
	ORTA	98	52.4
	İYİ	74	39.6
TÜMÖR TOMURCUKLANMASI	Derece 1	118	63.1
	Derece 2	58	31
	Derece 3	11	5.9

Tablo 5 (devamı): Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri

DEĞİŞKENLER		Sayı n=187	Yüzde (%)
İNVAZYON PATERNİ	Tip 1	6	3.2
	Tip 2	15	8
	Tip 3	65	34.8
	Tip 4	90	48.1
	Tip 5	11	5.9
LENFOSİTİK YANIT	Patern 1	105	56.1
	Patern 2	74	39.6
	Patern 3	8	4.3
PERİNÖRAL İNVAZYON	VAR	30	16
	YOK	157	84
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	VAR	13	6.5
	YOK	174	93.5
SOLAR ELASTOZ	VAR	186	99.5
	YOK	1	0.5
CERRAHİ SINIRDA TÜMÖR VARLIĞI	POZİTİF	3	1.6
	NEGATİF	184	98.4
EVRE	T1	100	53.5
	T2	10	5.5
	T3	75	40.1
	T4a	2	1.1
	T4b	0	0
ÜLSERASYON	VAR	121	64.7
	YOK	66	35.3
LENF NODU	0	162	86.6
	1	24	12.8
	2	1	0.5

TT değerlendirilmesinde hastaların %63.1'inde derece 1, %31'inde derece 2 ve %5.9'unda derece 3 tümör tomurcuklanması izlendi (Tablo-6).

Tablo 6. Tüm hasta grubundaki TT dereceleri

TÜMÖR TOMURCUKLANMASI	n	Yüzde (%)*
Derece-1	118	63.1
Derece -2	58	31
Derece -3	11	5.9
Toplam	187	100

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Derece -1 TT olan hastaların yaş ortalaması daha düşük olarak tespit edilirken; derece-2 ve derece-3 TT tespit edilen hasta grubunun yaş ortalaması

daha yüksek olarak tespit edildi. Her üç grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p:0.045). Bu ilişki tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. TT derecelerine göre hastalar arasındaki yaş değişiminin karşılaştırılması

Değişkenler	Derece -1	Derece-2	Derece-3	p değeri
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	68.5 $\pm$ 13	73.4 $\pm$ 12	73.9 $\pm$ 15	0.045

Cinsiyet ile TT dereceleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise derece-1 ve derece-2 TT saptanan hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti göze çarparken (sırasıyla %71.2 ve %72.4), derece-3 TT grubunda ise erkek cinsiyet oranı %54.5 olarak tespit edilmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p:0.480). Cinsiyete göre TT derecelerinin dağılımı tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. TT derecelerine göre hastalar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece -2		Derece -3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Cinsiyet	Kadın	38	28.8	16	27.6	5	45.5	0.480
	Erkek	84	71.2	42	72.4	6	54.5	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

TT ile tümör boyutları arasındaki ilişki tablo 9’da gösterilmiştir. Bu tabloya göre TT derecesi arttıkça tümör boyutlarında artış izlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Ayrıca TT ile tümör çapı arasındaki korelasyon incelendiğinde (Tablo-10) ise orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (r: 0.438).

Tablo 9. TT ile tümör çapları arasındaki değişimin karşılaştırılması

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Tümör çapı	<2cm	100	84.7	28	48.3	4	36.4	<0.001
	≥2 cm, <4 cm	15	12.7	20	34.5	4	36.4	
	≥4 cm	3	2.5	10	17.2	3	27.3	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tablo 10. TT ile tümör çapları arasındaki korelasyon

Değişkenler	Tümör tomurcuklanması	
	r değeri	p değeri
Tümör çapı	0.438	<0.001

TT ile tümörün derinliği arasındaki ilişki tablo 11’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre TT derecesi arttıkça tümör derinliğinde artış izlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ayrıca TT ile tümör derinliği arasındaki korelasyon incelendiğinde (Tablo-12) ise orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r: 0.475$).

Tablo 11. TT ile tümör derinliği arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tümör tomurcuklanması						p değeri
	Derece-1		Derece-2		Derece-3		
Tümör derinliği	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	<0.001
≤6 mm	97	89	22	44.8	5	54.5	
>6 mm	21	11	36	55.2	6	45.5	
Toplam	118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tablo 12. TT ile tümör derinliği arasındaki korelasyon

Değişkenler	Tümör tomurcuklanması	
	r değeri	p değeri
Tümör derinliği	0.475	<0.001

Her lokasyon ayrı ayrı ele alınarak tümör lokasyonları ile TT arasındaki ilişki incelendiğinde; her lokasyonda en sık görülen TT derecesi derece-1 iken, derece-2 TT’nin yüzde bazında en yüksek oranda görüldüğü lokasyon sırasıyla

kulak, saçlı deri ve dudak; derece-3 TT'nin ise sırasıyla burun, saçlı deri, dudak olarak tespit edilmiştir (Tablo-13).

Tablo 13. TT ile tümör lokasyonları arasındaki ilişki

Değişkenler	Tümör tomurcuklanması								p değeri
	Derece-1		Derece-2		Derece-3		Toplam		
	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Burun	14	77.8	1	5.6	3	16.6	18	100	0.150
Saçlı deri	9	52.9	6	35.3	2	11.8	17	100	
Dudak	45	61.6	24	32.9	4	5.5	73	100	
Kulak	19	57.6	13	39.4	1	3	33	100	
Yüz	31	67.4	14	30.4	1	2.2	46	100	

*Satır yüzdeleri alınmıştır

TT ile invazyon seviyesi incelendiği zaman derece-1 TT'de yağ doku ve kas tabakası tutulumu daha az iken, derece-2'de ve derece 3'te bu oran gittikçe artmıştır. Ayrıca periost tutulumunun izlendiği iki hasta da, derece-3 TT grubundadır. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0.001$). İnvazyon seviyesi ile TT arasındaki ilişki tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. TT ile İnvazyon seviyesi arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
İnvazyon seviyesi	Dermis/L. propria	103	87.2	22	37.9	0	0	<0.001
	Subkutan yağ doku	2	1.7	8	13.8	0	0	
	Kas tabakası	11	9.3	24	41.4	9	81.8	
	Kıkırdak	2	1.7	4	6.9	0	0	
	Periost	0	0	0	0	2	18.2	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

TT ile diferansiasyon derecesi arasındaki ilişkide, derece-1 TT'de iyi diferansiasyon belirgin olarak daha fazla tespit edildi. Derece-2'de orta derece diferansiasyon belirgin olarak fazla iken, derece 3'te orta derecede diferansiasyon yine fazla olmakla beraber az diferansiasyon belirgin olarak yüksek bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Tablo-15'de bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 15. TT ile diferansiasyon derecesi arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Diferansiasyon	Az	2	1.7	10	17.2	3	27.3	<0.001
	Orta	50	42.4	43	74.1	5	45.2	
	İyi	66	55.9	5	8.6	3	27.3	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

TT ile invazyon paterni arasındaki ilişkide ise derece-1 TT’de 3 numaralı patern daha fazla görülürken (Tablo-16), derece-2’de ve derece-3’te 4 numaralı patern istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görülmüştür (p<0.001).

Tablo 16. TT ile invazyon paterni arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
İnvazyon paterni	Tip 1	5	4.2	1	1.7	0	0	<0.001
	Tip 2	15	12.7	0	0	0	0	
	Tip 3	63	53.4	2	3.4	0	0	
	Tip 4	34	28.8	49	84.5	7	63.6	
	Tip 5	1	0.8	6	10.3	4	36.4	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır.

TT ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıtın değerlendirilmesinde ise derece-1 TT’de tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt daha fazla iken, derece-2’de ve derece 3’te lenfositik yanıtın düzeyi azalmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.018). Bu ilişki tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. TT ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*		Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Lenfositik yanıt	Patern1	75	63.3	26	44.8	4	36.4	0.018
	Patern2	40	34.2	28	48.3	6	54.5	
	Patern3	3	2.6	4	6.9	1	9.1	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

TT ile perinöral invazyon arasındaki ilişkide ise, perinöral invazyon derece-1'de %4.2 gibi çok az görülürken, derece -3'te %54 gibi yüksek oranda tespit edilmiştir ($p<0.001$). Benzer şekilde lenfovasküler invazyon da derece-1'de %1.7 oranında tespit edilmesine karşı derece-3'te %27.3 oranında tespit edilmiştir. Her iki durum da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Tablo-18'de bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 18. TT ile perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Perinöral İnvazyon	Var	5	4.2	19	32.8	6	54.5	<0.001
	Yok	113	95.8	39	67.2	5	45.5	
lenfovasküler invazyon	Var	2	1.7	8	12.3	3	27.3	<0.001
	Yok	116	98.3	50	87.7	8	72.3	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Solar elastoz tüm TT derecelerinde benzer oranda görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0.745$). Ülserasyon ise solar elastozun aksine tüm TT derecelerinde izlenmesine rağmen derece-1'de daha az tespit edilmiştir ve derece 3'e doğru gittikçe artmıştır. Bu artış trendi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.008$). Tablo-19'da bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 19. TT ile solar elastoz ve ülserasyon arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Solar elastoz	Var	117	99.2	58	100	11	100	0.745
	Yok	1	0.8	0	0	0	0	
Ülserasyon	Var	67	56.8	44	75.9	10	90.9	0.008
	Yok	51	43.2	14	24.1	1	9.1	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Cerrahi sınırda tümör varlığı derece-1'de 1 tane rapor edilmiş, derece 2'de hiç rapor edilmemiştir; ancak derece-3'te belirgindir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Cerrahi sınır tutulumu ile TT arasındaki ilişki tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. TT ile cerrahi sınırdaki tümör varlığı arasındaki ilişki

Değişkenler		Derece-1		Derece-2		Derece-3		p değeri
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Cerrahi sınırdaki tümör varlığı	Var	1	0.9	0	0	2	18.2	<0.001
	Yok	117	99.1	58	100	9	81.8	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tümör evresi ile TT arasındaki ilişki belirgin farklıdır ($p<0.001$). Derece-1 TT grubu %72.9 oranla T1 evresinde yakalanmıştır; ancak derece-3 TT’de, tümör %90.9 oranında T3 evresinde tespit edilmiştir. Bu ilişki tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. TT ile tümör evresi arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Evre	T1	86	72.9	13	22.4	1	9.1	<0.001
	T2	7	5.9	3	5.2	0	0	
	T3	25	21.2	42	72.4	10	90.9	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

TT ile lenf nodu diseksiyonu arasındaki ilişki belirgin farklıdır ($p:0.029$). Derece-1 TT’de %8.5 oranında lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Derece-2’de % 17.2 ve derece-3’te %36.4 oranında lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodunda metastaz saptanan 1 hasta TT derece-2 grubunda yer almıştır. Bu ilişki tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. TT ile lenf nodu diseksiyonu arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümör tomurcuklanması						p değeri
		Derece-1		Derece-2		Derece-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Lenf nodu diseksiyonu	0	108	91.5	47	81	7	63.6	0.029
	1	10	5.5	10	17.2	4	36.4	
	2	0	0	1	1.7	0	0	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıtın yaşa bağlı değişimi incelendiğinde patern 1’de yaş ortalaması 67.8 iken; patern 3’te 77.6’ya yükselmiştir ve bu artış trendi istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002). Tablo-23’de yaşın lenfositik yanıtla ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 23. Yaş ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişkisi

Değişkenler	Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt			P değeri
	Patern-1	Patern-2	Patern-3	
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	67.8 $\pm$ 12	73.12 $\pm$ 14	77.6 $\pm$ 6	0.001

Cinsiyet ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ilişkisi incelendiğinde patern 1’de %78 erkek dominansı varken, yine patern 3’te %37.5 oranda erkek cinsiyet izlenmiştir. Bu durum da istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.012). Tablo-24’ de cinsiyet ve lenfositik yanıt arasındaki ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 24. Cinsiyet ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ilişkisi

Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						p değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Cinsiyet	Kadın	23	21.9	27	36.5	5	62.5	0.012
	Erkek	82	78.1	47	63.5	3	37.5	
Toplam		105	100	74	100	8	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tümör çapı ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt incelendiğinde, tümör çapı patern 3’e doğru artış gösterse de bu artış istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p:0.890). Tümör çapının tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ile ilişkisi tablo-25’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Tümör çapının tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ile ilişkisi

Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						P değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Tümör çapı	<2cm	76	72.4	50	67.6	6	75	
	≥2 cm, <4 cm	27	25.7	12	16.2	0	0	
	≥4 cm	2	1.9	12	16.2	2	25	
Toplam		105	100	74	100	8	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Tümör derinliği ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt ilişkisi incelendiği zaman patern 3'e doğru tümör derinliği yüzdesel olarak artış göstermektedir fakat; bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.708). Bu ilişki tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Tümör derinliği ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler	Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						P değeri
	Patern-1		Patern-2		Patern-3		
Tümör derinliği	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	0.708
≤6 mm	85	81	48	64.9	4	50	
>6 mm	20	19	26	35.1	4	50	
Toplam	105	100	74	100	8	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Her lokasyon ayrı ayrı ele alınarak tümör lokasyonları ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde; burun, saçlı deri, kulak ve yüz bölgesinde en sık patern-2 görülürken, dudak bölgesinde en sık patern-1 izlenmiştir. Patern-3'ün yüzde bazında en yüksek oranda görüldüğü lokasyon sırasıyla kulak, saçlı deri ve burun olarak tespit edilmiştir ve bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Tablo-23).

Tablo 27. Lokasyon ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler	Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt								p değeri
	Patern-1		Patern-2		Patern-3		Toplam		
	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	<0.001
Burun	6	33.3	11	61.1	1	5.6	18	100	
Saçlı deri	7	41.1	9	53	1	5.9	17	100	
Dudak	63	86.3	9	12.3	1	1.4	73	100	
Kulak	9	27.3	22	66.6	2	6.1	33	100	
Yüz	20	43	23	50	3	7	46	100	

*Satır yüzdeleri alınmıştır.

İnvazyon seviyesi ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (<0.001). Patern 1 ve 2'de dermis en sık invazyon bölgesi olarak karşımıza çıkarken patern 3'te subkutan yağ dokusuna invazyon ilk sırayı almıştır. Tablo-28' de bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 28. İnvazyon seviyesi ile Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler	Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						p değeri
	Patern-1		Patern-2		Patern-3		
	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	
Dermis/ L. propria	73	69.5	48	64.8	4	50	<0.001
Subkutan yağ doku	0	0	7	9.5	3	37.5	
Kas tabakası	31	29.5	12	16.2	1	12.5	
Kıkırdak	1	1	5	6.8	0	0	
Periost	0	0	2	2.7	0	0	
Toplam	105	100	74	100	8	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Diferansiasyon derecesi ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasında negatif bir ilişki tespit edilmiş olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p: 0.332). Bu ilişki tablo-29’te gösterilmiştir.

Tablo 29. Diferansiasyon derecesi ile lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						p değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
Diferansiasyon	Az	6	5.7	8	10.8	1	12.5	0.332
	Orta	51	48.6	42	56.8	5	62.5	
	İyi	48	45.7	24	32.4	2	25	
Toplam		105	100	74	100	8	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Tüm bu gruplarda patern-1’den patern 3’e doğru artış olmasına rağmen bu artışlar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p:0.286 ve 0.326). Bu ilişki tablo-30’da gösterilmiştir.

Tablo 30. Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						p değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	
Perinöral İnvazyon	Var	13	12.4	15	20.3	2	25	0.286
	Yok	92	87.6	59	79.7	6	75	
lenfovasküler invazyon	Var	5	4.8	7	9.6	0	0	0.326
	Yok	100	95.2	66	90.4	8	72.3	

Solar elastoz ve ülserasyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Tüm bu gruplarda patern-1'den patern 3'e doğru artış olmasına rağmen bu artışlar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p:0.675 ve 0.302). Bu ilişki tablo-31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Solar elastoz ve ülserasyon ile tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						p değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	N	Yüzde (%)*	
Solar elastoz	Var	104	99	74	100	8	100	0.675
	Yok	1	1	0	0	0	0	
Ülserasyon	Var	63	60	52	70.3	6	75	0.302
	Yok	42	40	22	29.7	2	25	

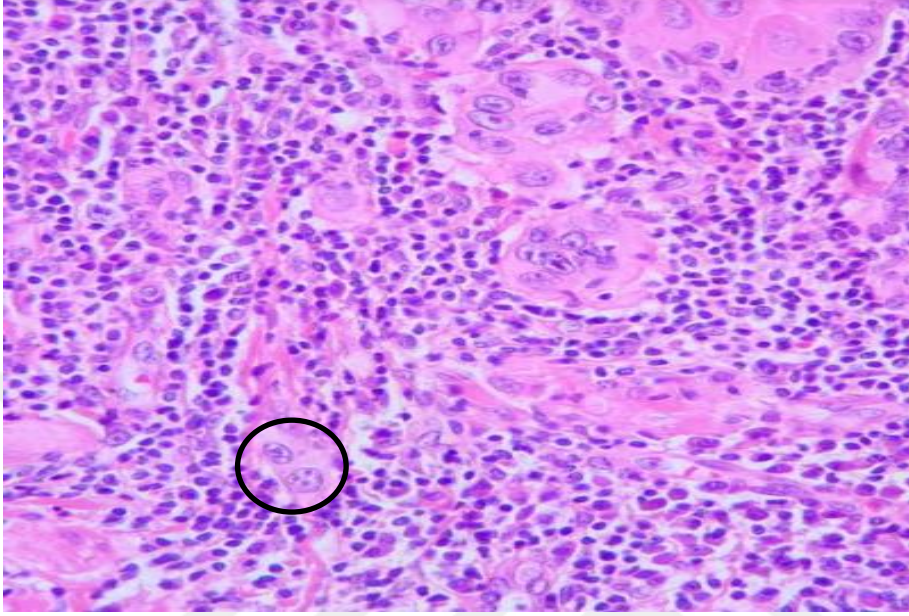
İnvazyon paterni ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi (p: 0.023). Bu ilişki tablo-32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. İnvazyon paterni ve tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt arasındaki ilişki

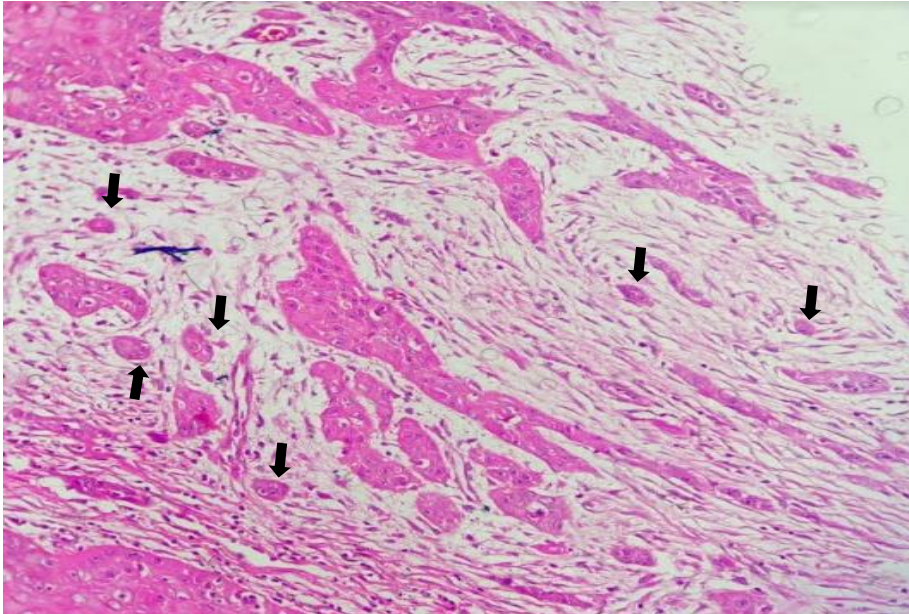
Değişkenler		Tümöre karşı gelişen lenfositik yanıt						P değeri
		Patern-1		Patern-2		Patern-3		
		n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	n	Yüzde (%)*	
İnvazyon paterni	1	2	1.9	4	5.4	0	0	0.023
	2	1	10.5	4	5.4	0	0	
	3	45	42.9	19	25.7	0	0	
	4	44	41.9	39	52.7	1	12.5	
	5	3	2.9	8	10.8	7	87.5	
Toplam		118	100	58	100	11	100	

*Sütun yüzdeleri alınmıştır

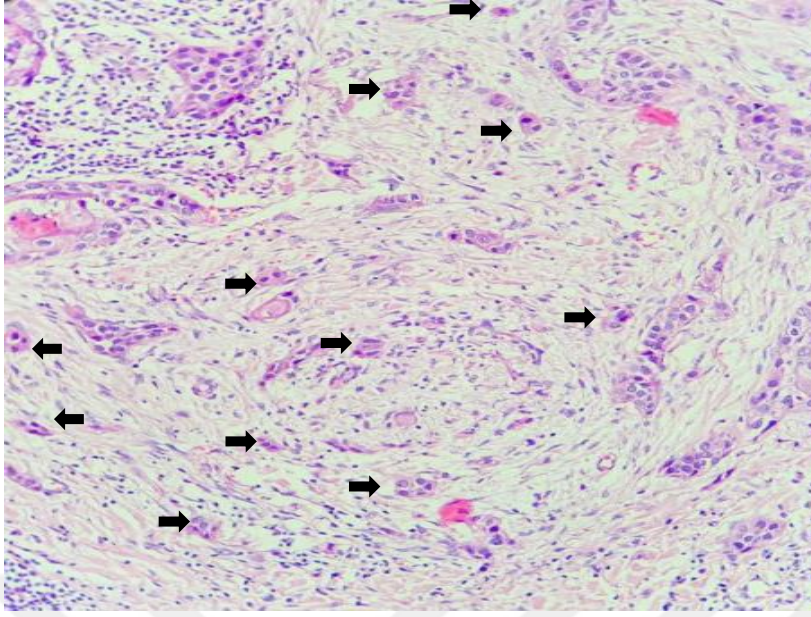
Arşivimizde bulunan vakalara ait mikroskopik görüntülerden bazıları şekil 16-25’de verilmiştir.



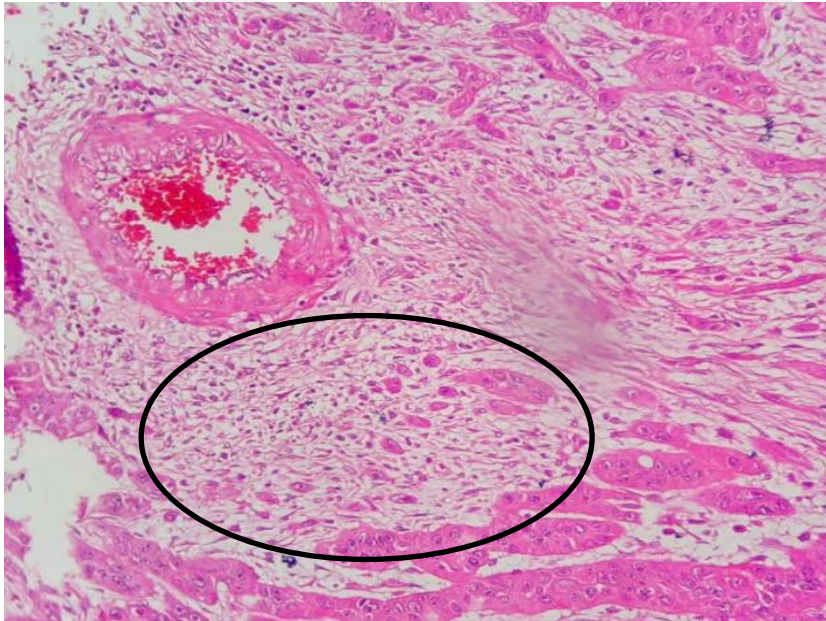
Şekil 16. TT derece-1 (H&E, x400)



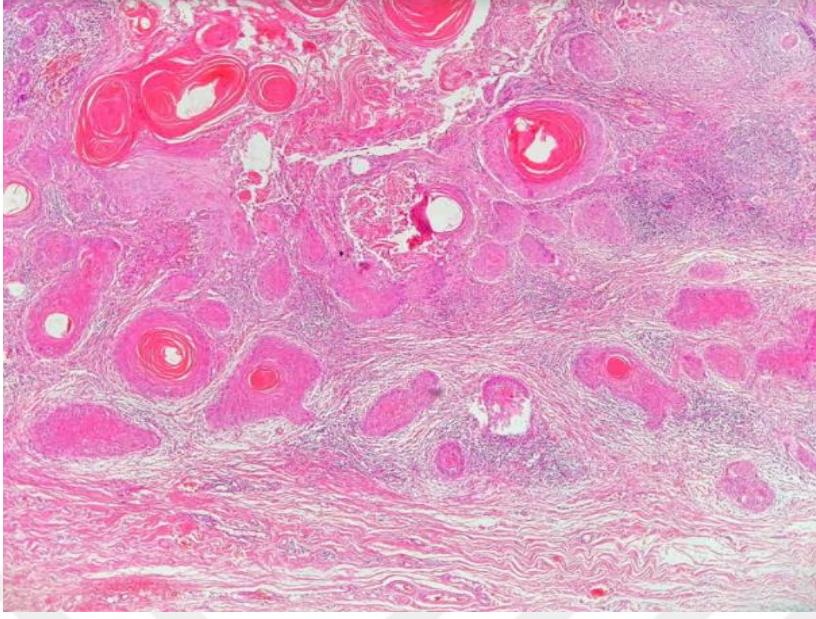
Şekil 17. TT derece-2 (H&E, x200)



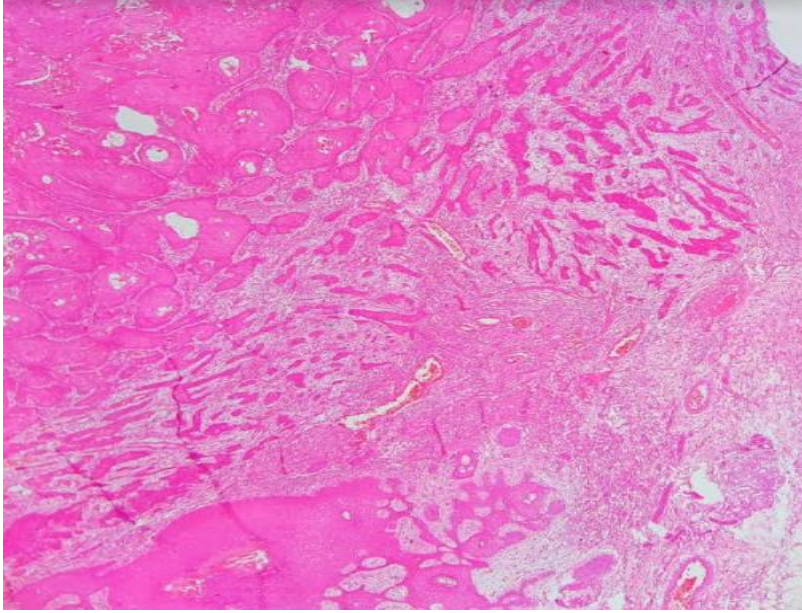
Şekil 18. TT derece-3 (H&E, x200)



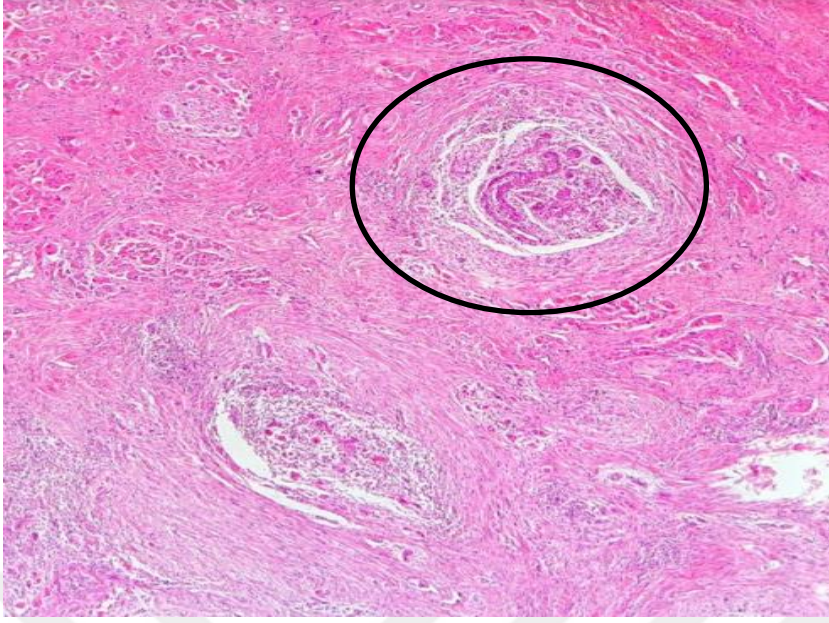
Şekil 19. TT derece-3 (H&E, x200)



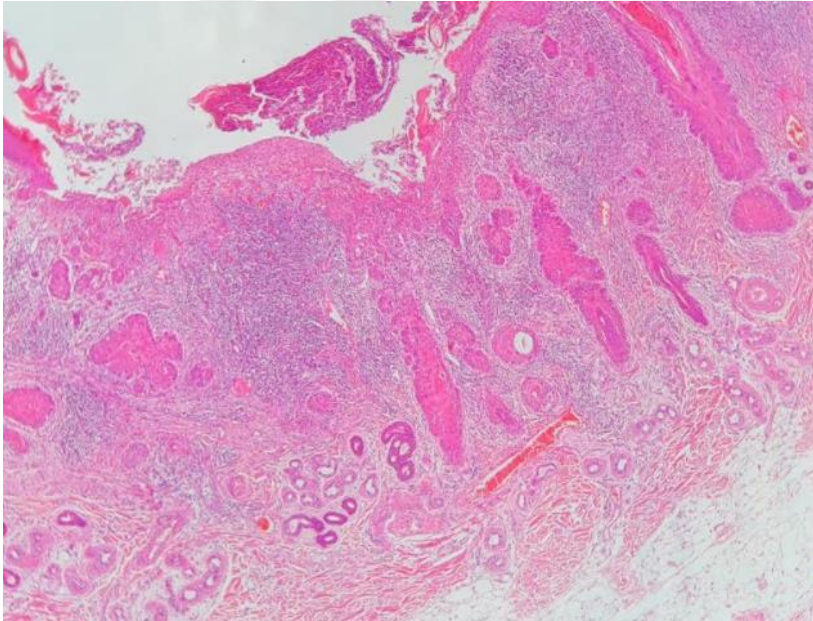
Şekil 20. İyi diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 3 (H&E, x100).



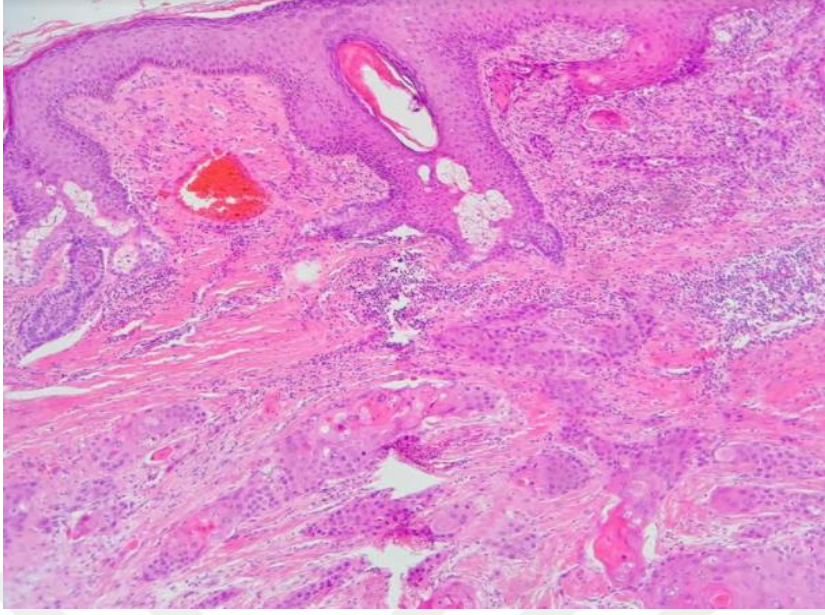
Şekil 21. Orta derecede diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 4 (H&E, x40)



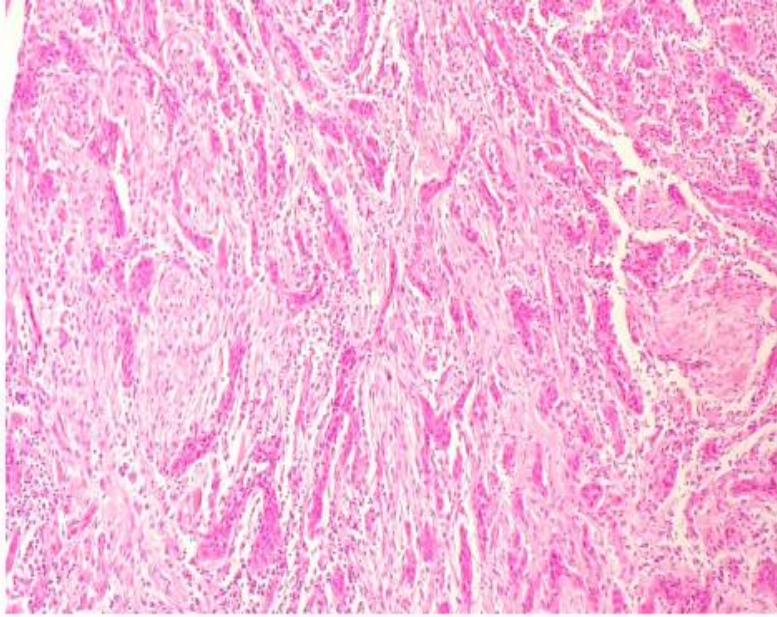
Şekil 22. Az diferansiye kSHK, invazyon paterni tip 5 (H&E, x100)



Şekil 23. TKGLY patern 1 (H&E, x100)



Şekil 24. TKGLY, patern 2 (H&E, x100)



Şekil 25. TKGLY, patern 3 (H&E, x100)

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmanın amacı baş boyun bölgesi kSHK'lerinde TT ve TKGLY'nin prognostik faktörler ile olan ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamızın sonucunda TT, geleneksel patolojik evrelemede kullanılan parametreler ile iyi düzeyde korelasyon göstermiştir. Aynı kuvvetli ilişki lenfositik yanıtta izlenmemiştir. Çalışmamızdan hareketle TT'nin kolon ve mide kanserinde olduğu gibi baş boyun bölgesi kSHK'lerinde de kötü prognostik faktörler arasına dahil edilebileceğini düşünmekteyiz.

kSHK, 2. en yaygın melanom dışı cilt kanseridir. kSHK geleneksel olarak cilt kanserlerinin % 20'sini oluştururken, yakın zamanda yapılan bir çalışmada BHK ile arasında 1:1 oran belirtilmiştir (26, 58). Mayo klinik tarafından yürütülen Rochester Epidemiyoloji Projesi'nden elde edilen veriler, 1976-1984 ve 2000-2010 dönemleri arasında kSHK insidansında genel olarak %263'lük bir artış gösterdi. Artan yaşlı nüfus ve cilt kanserleri taramasına artan odaklanma ile oranlar muhtemelen artmaktadır. Avrupa verileri, yaşa göre standartlaşmış kSHK insidansının, 100.000 erkek nüfusta 9 ila 96 ve 100.000 kadın nüfusta 5 ila 68 arasında değiştiğini göstermektedir. Avustralya'da kSHK mortalite insidansı 100.000 kişide 2 olarak bildirildi. Danimarka'da yapılan bir araştırma, 1984'te teşhis edilen kSHK'lerin %3 ila %4'ünün kSHK'ye özgü mortalite ile ilişkili olduğunu tahmin etmiştir (26). 2012 yılında Karia ve ark. Amerika Birleşik devletlerinde, o yılda kSHK'li 5604- 12.572 kişinin nodal metastaz geliştirdiğini ve 3932 ila 8791 kişinin kSHK'den öldüğünü ileri sürdü (26, 59).

2020 yılında Acar ve ark. Ege Üniversitesi kanser araştırma merkezinde 1992-2017 yılları arasında kayıtlı MDDK olan 8395 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %55.9'unu BHK'nin, %30.3'ünü ise SHK'nin oluşturduğunu bildirdi. Lenf bezi tutulumu %7.4 ve metastaz oranı %2.3 olarak bulundu (20).

Artan insidansı ve kötü sonuç potansiyeli göz önüne alındığında, kSHK bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Kötü prognozla ilişkili kSHK özelliklerini anlamak, uygun bir çalışma ve yönetim stratejisi belirlemeye yardımcı olabilir (26).

Tümör tomurcukları, peritümöral invaziv bölgede tek tümör hücrelerinin veya beşe kadar tümör hücresinden oluşan küçük kümelerin varlığı olarak tanımlanır. TT statik ya da histolojik bir özellik değildir aksine yayılma ve metastaz yapma potansiyeli olan agresif bir tümörün üstlendiği dinamik bir sürecin anlık görünümüdür. Bu bağlamda TT, lenf nodu metastazı, uzak metastatik hastalık ya da lokal nüks gibi agresif tümör göstergeleri olan durumlarla yakından ilişkilendirilmiş ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (1, 10, 40).

Shinto ve ark (4), kolorektal kanserlerde sitoplazmik yalancı parçalanma olarak adlandırılan tomurcukların başka bir özelliğini vurgulamak için anti-sitokeratin antikoları ile immünohistokimya kullanmış ve seri kesitler üzerinde incelendiğinde bazı fragmanların sözde fragmanlar olarak adlandırılan tomurcuklara bağlı olduğu görülmüştür. Bu parçaların varlığı, yüksek dereceli tomurcuklanma ile ilişkilendirilmiştir ve çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir .

Kolorektal kanserlerde, TT üzerine kapsamlı çalışmalar, tomurcuklanma ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazlarının varlığı arasındaki güçlü ilişkinin Morodomi ve arkadaşları tarafından belirtildiği 1989 yılına kadar uzanabilir (3).

Kolorektal karsinomlardaki etkisi diğer organ ve dokularda da kullanılabileceğini düşündürmüş ve mide, pankreas ve özofagus karsinomlarında da bu ilişki incelenmiş ve bu bölgelerde de etkili bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir (7-9, 45, 60-63).

Gonzalez ve arkadaşlarının, baş boyun bölgesinde kSHK tanısı alan 98 hasta ile yaptığı çalışmada TT ile lenfatik metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmış ve TT olan grupta metastaz gelişimi için 10 kat risk artışı tespit edilmiştir. Ayrıca mortaliteye etkisi incelendiğinde ise değişik regresyon modellerinde 1.7 ile 2.5 arası risk artışı tespit etmişler ve diğer solid organ tümörlerindeki ilişkiyle benzer olabileceğini belirtmişlerdir (51).

Baş boyun bölgesi ile ilgili yapılan bir derleme ise TT ile hastalık prognozu ve tümör agresifliği arasında güçlü bir korelasyon olabileceğini işaret

etmiştir. Ayrıca kolorektal karsinomlarda olduğu gibi, TT sınıflama ya da skorlama sistemine bir standardizasyon gerektiği öne sürülmüştür (24).

Baş boyun bölgesi kSHK’de prognozu belirleyen faktörler arasında öncelikle hasta yaşı gelmektedir ve ileri hasta yaşı hem artmış somatik mutasyonlar hem de risk faktörlerine maruz kalma nedeniyle multiple kanser gelişimine zemin hazırlar (2). Vasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 73 yaş ortalaması olan 324 hastada yaştan hastalıksız surveyi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (64). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise genç yaşta tanı konulan kSHK hastalarının prognozunun, yaşlılara göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir ve bu çelişkili durumlar sonucunda yaştan prognostik faktör olup olmayacağı tartışmalıdır (65). Çalışmamızda TT derecesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Derece 1’de yaş ortalaması 68.5 iken derece 3’te 73.9’a yükselmiştir. Bu bağlamda yaşla olan bu anlamlı ilişki Vasan ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermiştir. Sonuç olarak TT’nin yaşla olan pozitif ilişkisi diğer solid organ kanserlerinde olduğu gibi, baş boyun bölgesi kSHK’lerin de de benzerdir ve prognostik bir parametre olarak kullanılabilir.

Literatür verilerini incelediğimiz zaman baş boyun bölgesi kSHK’ler kadınlarda daha az sıklıkla görülmektedir (30, 32, 50, 66-69). Çalışmamıza dahil edilen 187 hastanın %70.6’sı erkek ve %29.4’ü kadındı. Derece-1 ve derece-2 TT saptanan hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti göze çarparken (sırasıyla %71.2 ve %72.4), derece-3 TT grubunda ise erkek cinsiyet oranı %54.5 olarak tespit edilmiştir; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Bu duruma derece-3’teki vaka sayısının az olması neden olmuş olabilir. Zira derece-1 ve derece-2’de benzer demografik özellikler mevcutken derece-3’te kadın oranı %44.5 seviyesine yükselmiştir. Derece -1 ve derece -2’deki oran literatür ile uyumludur; ancak derece-3’te kadın sayısındaki artış beklenen bir bulgu değildir. Sonuç olarak, benzer çalışma olmadığı için ve derece-3 TT grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle karşılaştırma yapılması zordur.

Tümör evrelemesinde ya da invazyon göstermesinde temel parametrelerin başında diferansiasyon özelliği gelir (1, 51, 67, 69-71). Diferansiasyon ile advers

olaylar arasında yakın ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Cherpellis ve arkadaşlarının 200 hastalık bir invaziv kSHK popülasyonunda yaptığı çalışmada diferansiasyon derecesi, metastatik ve nonmetastatik olgular arasında farklılık göstermiştir (72). Mourozosis ve arkadaşları, baş boyun bölgesinde kSHK tanısı konulan 194 hastada, az diferansiasyonunun bölgesel metastaz için 21 kat risk artışı oluşturduğunu göstermiştir (67). Son olarak, 6164 kSHK hastasının retrospektif kaydının incelendiği bir çalışmada ise az histolojik diferansiasyonun metastaz risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Karayannopoulou ve ark. baş boyun bölgesinde kSHK'ye sahip 52 hastanın yer aldığı, TT ile diğer histolojik parametreleri karşılaştırdıkları çalışmada, kötü diferansiasyon ile yüksek derece TT arasında korelasyon olduğunu birdirmiştir (73). Çalışmamıza baktığımız zaman derece-1 TT grubunda iyi diferansiasyon daha fazla görülmüş ve derece 3'e doğru azalmaya başlamıştır. Derece 3'te kötü diferansiasyon en fazla görülen grup olarak karşımıza çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Sonuç olarak yukarıda bahsedilen çalışmalar ışığında TT derece artışı, kötü diferansiasyon ile ilişkilidir ve bu da artmış advers olayla ilişkilendirilebilir.

En kötü invazyon paterni cerrahi spesmenlerdeki tümörün özelliklerine göre, 5 gruba ayrılmıştır ve çeşitli çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. 292 oral SHK hastasının karşılaştırıldığı çalışmada, en kötü invazyon paterni ile lokal rekürrens ve mortalite arasında ilişki bulunmuştur (54). Sakata ve arkadaşları ise invazyon paterni ile lokal rekürrens arasında ilişki olmadığını göstermiştir. İnvazyon paterninin aksine TT'nin lokal rekürrens için daha spesifik bir parametre olabileceğini öne sürmüştür (41). Ayrıca Strieder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TT'nin yer aldığı modelin, en kötü invazyon paterninin yer aldığı modele kıyasla prognoz açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (50). Çalışmamızda TT derecesi ile invazyon paterni arasında anlamlı ilişki mevcuttur ve TT derecesi arttıkça invazyon paterni de artmıştır. Bu bulgular literatür verileri ile uyumludur ve prognozu tahmin etmede faydalı bir göstergedir.

Lokasyon geleneksel olarak metastaz için bir risk faktörü olarak kabul edilir ve dudak ya da kulakta tespit edilen bir SHK'nin (özellikle nüks SHK) daha

fazla metastaz yapabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5, 28, 59, 67). Literatürde hasta popülasyonundaki farklılıklara bağlı olarak bu durumla ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Jonshon ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede kulak bölgesindeki SHK'lerin metastaz için yüksek riskli olduğu tespit edilmiştir (74). Dineheart ve arkadaşlarının çalışmasında (75), dudak ve kulak en fazla metastaz yapan bölge olarak bildirildi. Rove ve arkadaşlarının çalışmasında (71) ise, kulak için 5 yıllık metastaz oranı %45, dudak için ise bu oran %31 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız literatür ile bu noktada ayrışmaktadır. Birinci olarak, TT derece-3 grubunda, TT görülme yüzdeleri baz alındığında, burun bölgesi daha fazla görülmüştür. Kulak ve yüz ise en az görülen bölgedir. İkinci olarak ise TT derece 2 grubunda, yine TT popülasyon yüzdeleri baz alındığında, kulak en fazla görülen bölge olarak bulunmuştur. Onu sırasıyla saçlı deri ve dudak takip etmiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir ve literatürdeki verilerle uyumsuzdur. Sonuç olarak daha invaziv olduğu literatürde bildirilen dudak ve kulak bölgesi ile TT arasında pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir. Hasta popülasyonumuzdaki bu heterojenite ve vaka sayısının az olması bu duruma neden olmuş olabilir. Daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tümör boyutu tümördeki metastaz yapma potansiyelinin bir göstergesidir (76). Tümör çap artışının tümör invazivliğinin ya da seyrinin bir göstergesi olabileceği bir çok çalışmada gösterilmiştir (24, 26, 32, 76, 77). Çalışmamızdaki TT ve tümörün boyutları arasındaki ilişki incelendiği zaman ise TT derece-1'den derece-3'e doğru tümör boyutlarında artış mevcuttur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0.001$). TT ile tümör çapı arasındaki bu ilişki literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızdaki TT ile tümör çapı arasında olan iyi düzeyde korelasyonu, ise TT'nin daha önceki çalışmalarda öne sürülen invazyon kapasitesinin bir göstergesi olmasıyla yakından ilişkilidir. Zira hem TT hem de tümör boyutu benzer karsinogenez aşamalarının sonucunda oluşur ve bu sıkı ilişki şaşırtıcı değildir ve literatür ile uyumludur. TT'nin kötü prognostik faktör olarak kabul edilen tümör boyutu ile arasındaki korelasyon, TT'nin prognostik faktör olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Tümörün derinliği, invazyon ve evrelemede kritik role sahiptir ve evreleme sisteminin temel ögesidir (24). Hiratsuka ve ark. oral kavite

karsinomlarında en önemli prognostik faktörün invazyon derinliği olduğunu bildirmiştir (78). Bundgaard ve ark. ise invazyon derinliğinin hastalıksız yaşam açısından en önemli histolojik kriter olduğunu tespit etmiştir (79). Başka bir çok çalışmada ise invazyon derinliği ile servikal metastaz arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (1, 2, 80, 81). TT ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda ise TT ile tümör derinliği ve metastaz arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ve TT evresindeki artış, oral bölgenin SHK'leri ve laringeal karsinom için bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (9, 42, 51, 62, 73). Ayrıca nazofaringeal karsinomlarda tümörün invazivliği, hastalığa özgü sağ kalımı ve uzak metastazı tahmin etmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (6, 81, 82). Başka bir çalışmada oral SHK'lerde TT ile tümör farklılaşması, tümör boyutu, tümör derinliği, klinik evre ve lenf nodu metastazı arasında güçlü bir korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (41, 43, 83, 84). Karayannopoulou ve ark. TT ile tümör derinliği arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir (73). Tümör tomurcuklanması ve tümörün derinliği arasındaki ilişki incelendiği zaman ise TT evresi arttıkça tümör derinliğinde de artış mevcuttur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ayrıca tümör tomurcuklanması ile tümör derinliği arasındaki korelasyon incelendiğinde (Tablo-12) ise orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r: 0.475$). Bizim çalışmamızda literatür verileriyle uyum göstermiştir. Literatür çalışmalarının çoğunluğu orofarinks ya da larenks bölgesinde yapılmıştır. Ayrıca baş boyun bölgesi çeşitli anatomik ve histolojik farklılıklar göstermesine rağmen tüm grupta TT ile tümör derinliği arasında anlamlı ilişki mevcuttur ve TT'nin diğer doku ve organlardaki anlamlı ilişkisi baş boyun bölgesindeki kSHK'lerde de sebat etmiştir. Bu veriler TT'nin prognozu tahmin etmek açısından kullanılabilecek güçlü bir histopatolojik kriter olduğunu desteklemektedir.

PNİ, kötü prognozla ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (5, 69, 70). Burada bahsedilen PNİ, ≥ 1 mm kalibreli sinir liflerini içermekte olup daha küçük çaptaki sinir liflerinin prognozu etkilemediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (85, 86). Dermisin derinlerindeki sinirlerin çoğu ≥ 0.1 mm kalibreli olduğundan, dermisin ötesindeki sinir invazyonu da bir risk faktörüdür. Yine Carter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyük kalibreli PNİ'li

kSHK'lerde nodal metastaz riskinin artmış olduğu tespit edildi (86). Başka bir çalışma, PNİ'li kSHK'lerde nodal metastaz ve hastalığa bağlı ölüm riskini sırasıyla %18 ve %22 olarak bulmuştur (85). Bizim çalışmamızda PNİ derece-1 TT grubunda %4.2 gibi bir oranla çok az görülürken; derece-3 TT grubunda %54 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). TT ile PNİ arasındaki bu ilişki literatür verileri ile uyumlu olmakla birlikte TT'nin prognostik değerini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Lenfatik veya vasküler damarlarda invazyon olması, nodal metastaz riskini artırır. Bir çok çok değişkenli analiz LVİ'nin nodal metastaz ve hastalığa bağlı ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (85, 86). Çalışmamızda LVİ derece-1 TT grubunda %1.7 oranında tespit edilirken, derece-3 TT grubunda %27.3 oranında izlenmiştir. LVİ'nin TT derecesi arttıkça artması, TT'nin nodal metastaz gelişme riskiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak baş boyun bölgesi kSHK'ler için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Baş boyun bölgesi kSHK'nin prognozu üzerine yapılan bir çok çalışmada, subkutan yağ doku ve daha derine invazyon varlığının surveye etkisi olduğu gösterilmiştir (10, 50, 51, 87). Karayannopolou ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek dereceli TT tespit edilen kSHK'lerde invazyon seviyesinin daha derin olduğu bildirilmiştir (73). Çalışmamızda, invazyon seviyesini incelediğimizde ise derece-1 TT grubunda yağ doku ve kas tabakası tutulumu daha az iken, derece-3 TT grubunda daha fazla izlenmiştir. Ayrıca periost tutulumunun izlendiği 2 vaka'da derece-3 TT grubundadır. Bu bulgular tümörün evresini yükselten parametreler olup TT derecesi ile ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ve çalışmamız literatür ile uyumludur. Tüm bu veriler ışığında TT varlığının, tümörün daha invaziv seyredip seyreteceğini tahmin etme yönünde güçlü bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Lenf nodu tutulumu baş boyun kanserlerinde prognoz ile yakından ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda bu ilişki gösterilmiştir (1). Xie ve arkadaşları TT ile servikal lenf nodu metastazı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (88). Sarıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada uzak metastaz açısından TT ve patolojik lenf nodu tutulumunun bağımsız risk faktörleri olduğu

bildirilmiştir (42). Almangush ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde TT ile lenf nodu metastazı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (40). TT ile lenf nodu metastazı arasındaki güçlü ilişki diğer organ ve dokularda da gösterilmiştir. Yamaguchi tarafından akciğer adenokarsinomlarında, Landau özofagus skuamöz hücreli karsinomunda ve Salhia ise göğüs kanserlerinde TT ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (89-91). Lubov tarafından yapılan ve baş boyun bölgesi kSHK'lerinin dahil edildiği bir meta-analizde çalışmaların %70'inde lenf nodu tutulumu advers olayla ilişkilendirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda TT derecesi arttıkça lenf nodu diseksiyonu sıklığı artmıştır. Ancak lenf nodu tutulumu sadece 1 hastada mevcut olduğu için literatür ile karşılaştırma yapma imkanımız yoktur. Geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tümör stromasını çevreleyen lenfoplazmositik infiltrasyon tümöre karşı gelişen bir immün reaksiyonu gösterir ve çoğu çalışmada survey ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte lenfoplazmositik infiltrasyonun sağkalımı olumsuz etkilediğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Scott ve ark. 106 vakalılık serilerinde sistemik inflamatuvar etkinin hastanın yaşam kalitesini düşürdüğü ve olumsuz etkilediğini göstermiştir (13). Vassilakopoulou ve arkadaşlarının çalışmasında lenfositik yanıt evresindeki artışın survey artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında ise tümöre infiltre lenfositik reaksiyon ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (12).

Tümör dokusunda ve çevresindeki normal parankimal dokuda inflamatuvar hücrelerin artışının, artmış tümör derecesi ve agresif seyir ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Kolbeck ve ark.'larının çalışmasında, tümörde lenfositik hücre infiltrasyonunun artması tümörün nüksünü artırmıştır (92). Lamb ve ark. ise tümörlerde lokal lenfositik infiltrasyon ve sağkalım arasında bir ilişki bulunmadığını çalışmalarında göstermişlerdir (92). Sonuç olarak inflamasyon kanser gelişiminde çeşitli basamaklarda önemli rol oynar ve lenfositik yanıtın tümöre karşı bir yanıt mı yoksa kronik inflamasyonun sonucu mu olduğu konusu tartışmalıdır.

Çalışmamızda tümör çapı ve TKGLY karşılaştırıldığında, tümör çapı patern 3'e doğru artış gösterse de bu artış istatistiksel olarak anlamlılık sınırına

ulaşmamıştır (p:0.141). Benzer şekilde tümör derinliği ve TKGLY karşılaştırıldığında, tümör derinliği patern 3' e doğru artış göstermektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.708).

Geleneksel olarak kulak ve dudak kanserleri daha kötü prognostik özellikler gösterirken çalışmamızda, TKGLY patern-3'te, oransal olarak en fazla yüz bölgesi tespit edilmiştir. Patern-1 oransal olarak en sık dudakta, patern- 2 ise en sık kulakta izlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001); ancak bulgumuz literatür verileri ile uyumsuzdur. Patern-3'ün en yoğun olarak görüldüğü bölgenin yüz olması, patern-3 olarak tespit edilen vakaların sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvazyon seviyesi, tümör agresifliği ve metastaz gelişimi ile yakından ilişkilidir. Bir çok çalışmada invazyon seviyesi artışı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (1, 5, 10, 12). Çalışmamızda TKGLY ile invazyon seviyesi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. TKGLY düzeyinde azalma invazyon seviyesindeki artış ile ilişkilidir. Literatürde benzer çalışma olmaması ve hasta sayımızın az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvazyon paterni metastaz ve mortalite ile ilişkilidir. Bir çalışmada en kötü invazyon paterni ile lokal rekürrens ve mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (41, 93). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumludur. TKGLY paterni arttıkça en kötü invazyon paterni de tip olarak artmıştır. Bununla birlikte bu ilişkiyi direk karşılaştırabileceğimiz baş boyun bölgesi kSHK'lerinde TKGLY ve invazyon paterni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Tümör derinliği, diferansiasyon derecesi, PNI, LVI, solar elastoz ve ülserasyon ile TKGLY arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir. Tüm bu gruplarda patern -1'den 3'e doğru artış olmasına rağmen bu artışlar istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Bununla birlikte bu ilişki TNM evresine yansımamıştır. Sonuç olarak bulgularımız Lamb ve ark, Sarı ve ark. yaptığı çalışmalara benzerlik göstermekte olup literatür ile uyumludur. Lenfositik yanıtın tek başına tümörün agresifliği ya da mortalite ile olan ilişkisinde yeterli olamayacağını söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

1. TT derecesi ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki mevcuttur TT derecesi arttıkça hastaların yaş ortalaması artmıştır.
2. TT derecesi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Derece 3'te kadın sayısında artış olmasına rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle bu artış anlamlılık sınırına ulaşmamıştır.
3. TT derecesi ile tümör boyutları arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Tümör boyutları arttıkça TT derecesinde artış izlenmiştir.
4. TT derecesi ile tümör derinliği arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Tümör derinliği arttıkça TT derecesinde artış izlenmiştir.
5. Derece-1 TT'de, tip-3 büyüme paterni daha fazla görülürken derece-2'de ve derece-3'te tip-4 büyüme paterni daha fazla görülmüştür.
6. Derece-1 TT'de iyi diferansiasyon belirgin olarak daha fazla tespit edildi. Derece-2'de orta derece diferansiasyon, derece-3'te orta derece diferansiasyon yine fazla olmakla beraber kötü diferansiasyon belirgin olarak yüksek bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı.
7. Derece-1 TT'de, yağ doku ve kas tabakası tutulumu daha az iken derece-2'de ve derece 3'te bu oran gittikçe artmıştır. Hatta derece-3'te perioest tutulumu mevcuttur. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıdır.
8. Derece-1 TT'de %72.9 oranla T1 evresinde tanı konulmuştur; ancak derece-3 TT grubunda %90.9 oranında T3 evresinde tümör tespit edilmiştir.
9. TT ile tümör lokasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise dudak bölgesi tüm gruplarda en fazla görülen lokalizasyondur.
10. TT derece-1 grubunda en sık görülen TKGLY patern-1 iken; derece-3 TT'de en sık görülen TKGLY patern-3 olarak tespit edilmiştir.
11. Perinöral invazyon derece-1 TT'de daha az tespit edilirken derece-3 TT'de daha fazla tespit edilmiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.
12. Lenfovasküler invazyon derece-1 TT'de daha az tespit edilirken derece-3 TT'de daha fazla tespit edilmiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

13. Solar elastoz tüm TT derecelerinde benzer oranda görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.
14. Ülserasyon tüm TT derecelerinde izlenmesine rağmen derece-1 TT'de daha az tespit edilmiştir ve derece 3'e doğru gittikçe artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır.
15. Cerrahi sınırdaki tümör varlığı derece-3'e doğru artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.
16. Lenf nodu diseksiyonu yapılma oranı derece-3 TT'ye doğru artış göstermiştir. Metastaz saptanan tek vaka derece-2 TT'de yer almakta olup, metastatik lenf nodlarının sayıca yetersizliği nedeniyle TT ile arasındaki ilişki tespit edilememiştir. Bu açıdan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
17. TKGLY'nin yaşa bağlı değişimi incelendiğinde patern-1'de yaş ortalaması 67.8 iken patern-3'te 77.6'ya yükselmiştir ve bu artış trendi istatistiksel olarak anlamlıdır.
18. Tümör derinliği TKGLY patern-3'e doğru artış göstermektedir; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.
19. İnvazyon paterni ile TKGLY arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.
20. Diğer klinik ve demografik özellikler ile TKGLY arasında ilişki tespit edilememiştir.

7. ÖZET

Tümör tomurcuklanmasının (TT) ve tümöre karşı geliştirilen lenfositik yanıtın (TKGLY) mortalite, metastaz ya da hastalıksız sağ kalım gibi prognostik faktörler ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen her iki parametrenin baş boyun bölgesi kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarındaki (kSHK) prognostik değeri bilinmemektedir. Biz bu çalışmada TT ve TKGLY'nin baş boyun bölgesi kSHK'lerinde tanımlanan prognostik faktörlerle ilişkilerini araştırdık.

Çalışmaya 2010-2021 yılları arasında baş boyun bölgesi kSHK tanısı alan hastalar alınmıştır. Hastaların demografik ve histolojik özellikleri kaydedilmiştir. Hastalar TT derecelerine göre 3 gruba, TKGLY paternine göre ise 3 gruba ayrılmıştır. Sonrasında her iki parametrenin demografik ve histolojik parametreler ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya 187 hasta alınmıştır. 118 hasta derece-1 TT grubunda, 58 hasta derece-2 TT grubunda, 11 hasta derece-3 TT grubunda yer aldı. 105 hasta TKGLY patern-1, 74 hasta TKGLY patern-2 ve 8 hasta TKGLY patern-3 grubunda yer aldı. TT ile yaş, tümör çapı, tümör derinliği, invazyon seviyesi, diferansiasyon derecesi, invazyon paterni, TKGLY, PNI, LVI, cerrahi sınırdaki tümör varlığı ve tümör evresi arasında istatistiksel anlamlılık mevcutken, TKGLY paterninde ise yaş, cinsiyet, invazyon seviyesi, invazyon paterni ve tümör lokasyonunda anlamlılık izlendi.

TT ve TKGLY güncel pratiğe yeni sunulan parametrelerdir. Her iki parametre de basit, ucuz ve immünohistokimyasal tetkik gerektirmeden kullanılabilir ve tekrarlanabilirlikleri yüksek olan histolojik faktörlerdir. Baş boyun bölgesi kSHK'lerinde her iki parametre de faydalı bilgiler verebilir. TT, TKGLY'ye göre geleneksel prognostik faktörler ile daha iyi korelasyon göstermektedir ve klinik kullanım için daha ön planda durmaktadır.

8. SUMMARY

Although the relationship between tumor budding (TT) and lymphocytic response to tumor (TKGLY) with prognostic factors such as mortality, metastasis or disease-free survival has been shown in various studies, the prognostic value of both parameters in cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC) of the head and neck region is unknown. In this study, we investigated the relationship between TT, TKGLY and the prognostic factors defined in head and neck cSCC.

The patients who were diagnosed with cSCC in the head and neck region between 2010-2021 were included in the study. Demographic and histological characteristics of the patients were recorded. The patients were divided into 3 groups according to their TT grades and 3 groups according to the TKGLY pattern. Afterwards, the relationship of both parameters with demographic and histological parameters was examined.

187 patients were included in the study. 118 patients were in the grade-1 TT group, 58 patients were in the grade-2 TT group, and 11 patients were in the grade-3 TT group. 105 patients were included in the TKGLY pattern-1, 74 patients in the TKGLY pattern-2, and 8 patients in the TKGLY pattern-3 group. While there is statistical significance between TT and age, tumor diameter, tumor depth, invasion level, degree of differentiation, invasion pattern, TKGLY, PNI, LVI, presence of tumor at surgical margin and tumor stage, in TKGLY pattern; significance was observed in age, gender, invasion level, invasion pattern and tumor location.

TT and TKGLY are newly introduced parameters to current practice. Both parameters are simple, inexpensive, can be used without the need for immunohistochemical examination, and are histological factors with high reproducibility. Both parameters can provide useful information in head and neck cSCC. TT correlates better with traditional prognostic factors than TKGLY and is more prominent for clinical use.

9. KAYNAKLAR

1. Almangush A, Pirinen M, Heikkinen I, Makitie AA, Salo T, Leivo I. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2018;118(4):577-86.
2. Lubov J, Labbe M, Sioufi K, Morand GB, Hier MP, Khanna M, et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50(1):54.
3. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer*. 1989;63(3):539-43.
4. Shinto E, Mochizuki H, Ueno H, Matsubara O, Jass JR. A novel classification of tumour budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic pseudo-fragments around budding foci. *Histopathology*. 2005;47(1):25-31.
5. Amin MB, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS and 16 others ; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. ed. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. xvii, 1024 pages p.
6. Boxberg M, Kuhn PH, Reiser M, Erb A, Steiger K, Pickhard A, et al. Tumor Budding and Cell Nest Size Are Highly Prognostic in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Further Evidence for a Unified Histopathologic Grading System for Squamous Cell Carcinomas of the Upper Aerodigestive Tract. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):303-13.
7. Kemi N, Eskuri M, Ikalainen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(2):229-34.
8. Petrova E, Zielinski V, Bolm L, Schreiber C, Knief J, Thorns C, et al. Tumor budding as a prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2020;476(4):561-8.

9. Ekmekci S, Kucuk U, Kokkoz S, Cakir E, Gumussoy M. Tumor budding in laryngeal carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(1):7-10.
10. Fujimoto M, Yamamoto Y, Takai T, Fujimoto N, Ogawa K, Yoshikawa T, et al. Tumor Budding Is an Objective High-risk Factor Associated With Metastasis and Poor Clinical Prognosis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Sized <4 cm. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(7):975-83.
11. Chatzopoulos K, Kotoula V, Manoussou K, Markou K, Vlachtsis K, Angouridakis N, et al. Tumor Infiltrating Lymphocytes and CD8+ T Cell Subsets as Prognostic Markers in Patients with Surgically Treated Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2020;14(3):689-700.
12. Sari E, Tokat T, Tarhan O, Dag H, Yilmaz YZ, Yener HM. Comparison of Tumor Infiltrating Lymphocyte Density with Histopathological Parameters and Effect on Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Cancers. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(4):438-43.
13. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2002;87(3):264-7.
14. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human : clinically oriented embryology. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. xix, 540 p. p.
15. Sadler TW. Langman's medical embryology. Fourteenth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. xxii, 432 pages p.
16. Mills SE. Histology for pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. xi, 1272 p. p.
17. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH. Netter's essential histology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xv, 517 pages p.
18. Ross MH, Pawlina W. Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011. xviii, 974 p. p.
19. Cassarino D, Aurbach A. Diagnostik Pathology Normal Histology. In: Lindberg MR, Lamps LW, editors. *Integument.* 2 ed 2017. p. 42-54.

20. Acar A, Yaman B, Yanmaz A, Yoldaş AH, Karaarslan I, Akalın T, et al. Ege Üniversitesi Hastanesinde görülen melanom dışı deri kanserlerinin epidemiyolojik ve demografik özellikleri. Ege Tıp Dergisi. 2020;59:97-108.
21. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept. 2017;7(2):1-6.
22. Yoong C, De'Ambrosio B. Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. Australas J Dermatol. 2009;50(4):261-5.
23. Yıldız p. Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom Evrelemesinde Güncel Değişiklikler Güncel Patoloji Dergisi. 2019.
24. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2016;152(4):419-28.
25. Dursun E, Korkmaz H, BAYIZ Ü, SAMİM E, ÖZERİ C. Baş ve Boyun Bölgesinin Melanoma Dışı Cilt Kanserleri. KBB ve BBC Dergisi. 2002;10:156-63.
26. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2):237-47.
27. Ahmad I, Das Gupta AR. Epidemiology of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the pinna. J Laryngol Otol. 2001;115(2):85-6.
28. Lai SY, Weber RS. High-risk non-melanoma skin cancer of the head and neck. Curr Oncol Rep. 2005;7(2):154-8.
29. Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. Am Fam Physician. 2012;86(2):161-8.
30. Padgett JK, Hendrix JD, Jr. Cutaneous malignancies and their management. Otolaryngol Clin North Am. 2001;34(3):523-53.
31. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015;51(14):1989-2007.

32. R.A. S, B. A, E. B, D. D, D.E. E, D. M, et al. WHO Classification Of Skin Tumours. In: D.E. E, D. M, RA S, R W, editors. Keratinocytic/ Epidermal Tumours
11. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018. p. 23-63.
33. Patterson JW. Stenberg's diagnostic surgical pathology. In: Mills SE, editor. Nonmelanocytic Cutaneous Tumors 2015.
34. Wyatt AJ, Busam KJ. Tumors of the Epidermis. In: Busam KJ, Goldblum JR, editors. Dermatopathology. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 339-87.
35. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. Adv Anat Pathol. 2017;24(4):171-94.
36. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. McKee's Pathology of the Skin With Clinical Correlations. In: Calonje E, editor. Tumors of the surface epithelium. 5 ed: Elsevier; 2020. p. 1156-231.
37. Billings SD. ROSAI AND ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Tumors and Tumorlike Conditions of Skin 11 ed. France 2018. p. 46-50.
38. T. T, P.J. S. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. In: EI-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. Tumours of the oral cavity and mobile tongue. 4 ed: Lyon; 2017. p. 105-31.
39. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
40. Makitie AA, Almangush A, Rodrigo JP, Ferlito A, Leivo I. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer. Head Neck. 2019;41(10):3712-8.
41. Sakata J, Yamana K, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, et al. Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma. Hum Pathol. 2018;76:1-8.

42. Sarioglu S, Acara C, Akman FC, Dag N, Ecevit C, Ikiz AO, et al. Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2010;206(2):88-92.
43. Shimizu S, Miyazaki A, Sonoda T, Koike K, Ogi K, Kobayashi JI, et al. Tumor budding is an independent prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma: With special reference to the mode of invasion and worst pattern of invasion. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195451.
44. Zlobec I, Lugli A. Tumour budding in colorectal cancer: molecular rationale for clinical translation. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(4):203-4.
45. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med*. 2016;5(5).
46. Luo WR, Gao F, Li SY, Yao KT. Tumour budding and the expression of cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology*. 2012;61(6):1072-81.
47. Marangon Junior H, Melo VVM, Caixeta AB, Souto GR, Souza PEA, de Aguiar MCF, et al. Immunolocalization of Cancer Stem Cells Marker ALDH1 and its Association with Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2019;13(4):535-42.
48. Marangon Junior H, Leao PLR, Melo VVM, Caixeta AB, Souza PEA, de Aguiar MCF, et al. Cell proliferation is associated with intensity of tumor budding in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(2):128-35.
49. Boxberg M, Gotz C, Haidari S, Dorfner C, Jesinghaus M, Drecoll E, et al. Immunohistochemical expression of CD44 in oral squamous cell carcinoma in relation to histomorphological parameters and clinicopathological factors. *Histopathology*. 2018;73(4):559-72.
50. Strieder L, Coutinho-Camillo CM, Costa V, da Cruz Perez DE, Kowalski LP, Kaminagakura E. Comparative analysis of three histologic grading methods for squamous cell carcinoma of the lip. *Oral Dis*. 2017;23(1):120-5.
51. Gonzalez-Guerrero M, Martinez-Cambor P, Vivanco B, Fernandez-Vega I, Munguia-Calzada P, Gonzalez-Gutierrez MP, et al. The adverse prognostic

- effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1139-45.
52. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350-5.
 53. Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruban RH, Hamilton SR, et al. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science*. 1997;276(5316):1268-72.
 54. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):167-78.
 55. Heng JK, Aw DC, Tan KB. Solar elastosis in its papular form: uncommon, mistakable. *Case Rep Dermatol*. 2014;6(1):124-8.
 56. Rubin E, Reisner HM. Principles of Rubin's pathology. Seventh edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. xiii, 938 pages p.
 57. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013;7(3):211-23.
 58. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1081-6.
 59. Karia PS, Han J, Schmultz CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):957-66.
 60. Voutsadakis IA. Prognostic role of tumor budding in breast cancer. *World J Exp Med*. 2018;8(2):12-7.
 61. van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, Horgan P, Foulis A, McMillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):151-9.

62. Karayannopoulou G, Euvrard S, Kanitakis J. Tumour Budding Correlates with Aggressiveness of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4781-5.
63. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Arch.* 2016;468(4):397-408.
64. Vasan K, Low TH, Gupta R, Ashford B, Asher R, Gao K, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018;40(5):993-9.
65. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Vaysberg M, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. *Laryngoscope.* 2008;118(11):1989-96.
66. Czarnecki D. The prognosis of patients with basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Dermatol.* 1998;37(9):656-8.
67. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009;37(8):443-7.
68. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(7):902-9.
69. Schmultz CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541-7.
70. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol.* 2012;106(7):811-5.
71. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):976-90.
72. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002;28(3):268-73.

73. Karayannopoulou G, Panteris E, Kanitakis J. Tumour Budding Is an Independent Predictive Factor of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma Aggressiveness. *Anticancer Res.* 2020;40(5):2695-9.
74. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(3 Pt 2):467-84.
75. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2 Pt 1):241-8.
76. Quaedvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology.* 2006;49(3):256-64.
77. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck.* 2017;39(3):578-94.
78. Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, Kido Y, Sunakawa H, Kohama G. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1997;80(3):351-6.
79. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J, Sorensen FB, Sogaard H, Nielsen JE. Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 1996;18(2):142-52.
80. Xie N, Yu P, Liu H, Liu X, Hou J, Chen X, et al. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference (2016) recommendations in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(6):451-8.
81. Karpathiou G, Vieville M, Gavid M, Camy F, Dumollard JM, Magne N, et al. Prognostic significance of tumor budding, tumor-stroma ratio, cell nests size,

- and stroma type in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2019;41(6):1918-27.
82. Imai T, Ito S, Oikawa T, Asada Y, Matsumoto K, Miyazaki T, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancers. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(3):424-30.
 83. Yu P, Wang W, Zhuang Z, Xie N, Xu J, Wang C, et al. A novel prognostic model for tongue squamous cell carcinoma based on the characteristics of tumour and its microenvironment: iBD score. *Histopathology*. 2019;74(5):766-79.
 84. Yamada SI, Otsuru M, Yanamoto S, Hasegawa T, Aizawa H, Kamata T, et al. Progression level of extracapsular spread and tumor budding for cervical lymph node metastasis of OSCC. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1311-8.
 85. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmullts CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(4):327-34.
 86. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmullts CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):35-41.
 87. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-20.
 88. Xie N, Wang C, Liu X, Li R, Hou J, Chen X, et al. Tumor budding correlates with occult cervical lymph node metastasis and poor prognosis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(4):266-72.
 89. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, Yoh K, Otsuka H, Otaki Y, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1361-8.

90. Salhia B, Trippel M, Pfaltz K, Cihoric N, Grogg A, Ladrach C, et al. High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):363-71.
91. Landau MS, Hastings SM, Foxwell TJ, Luketich JD, Nason KS, Davison JM. Tumor budding is associated with an increased risk of lymph node metastasis and poor prognosis in superficial esophageal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27(12):1578-89.
92. Lamb GW, McArdle PA, Ramsey S, McNichol AM, Edwards J, Aitchison M, et al. The relationship between the local and systemic inflammatory responses and survival in patients undergoing resection for localized renal cancer. *BJU Int.* 2008;102(6):756-61.
93. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al. Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(5):676-88.