



Bazal hücreli karsinomda hücrel atipi ile stromal reaksiyonun korelasyonu

The correlation of cytological atypia and stromal reaction in basal cell carcinoma

Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman*, Fatma Aydın, Zafer Erol

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Afyonkarahisar, Türkiye

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Öz

Amaç: Bazal hücreli karsinom (BHK) subtiplerinde hücrel atipi ve stromal reaksiyon ilişkisine dair yeterli literatür bilgisi yoktur. Çalışmanın amacı BHK'da neoplastik hücrelerin atipi derecelerini değerlendirmek, bunların stromal reaksiyonlarla korelasyonunu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Seksen beş BHK hastası çalışmaya dahil edildi. Klinik parametreler olarak yaş, cinsiyet ve lezyon lokalizasyonu (düşük riskli/yüksek riskli) değerlendirildi. Histopatolojik parametreler olarak subtip (düşük riskli/yüksek riskli), hücrel atipi derecesi (düşük/orta/yüksek), peritümöral ve tümörün hemen yanındaki dermisteki perivasküler enflamatuvar infiltrat derecesi (0/hafif/orta/yoğun), lenfoid folikül varlığı, peritümöral stroma tipi (fibromiksoid/dezmoplastik) değerlendirildi.

Bulgular: Seksen beş BHK'lı hastanın yaş aralığı 38-88 ve ortalama yaşı 67,93±11,46 idi. Kadın/erkek oranı 45/40 idi. Lezyonların %54,1'i yüksek riskli bölgede yer almaktaydı. Kırk üç (%50,6) lezyonda yüksek riskli subtip mevcuttu. Yüksek atipi derecesi, yüksek riskli histopatolojik subtip varlığı ($p<0,001$), yoğun peritümöral/perivasküler enflamasyon ($p<0,001$) ve dezmoplastik stroma ($p<0,001$) ile ilişkili bulundu. Yüksek riskli subtip grubunda orta/yüksek atipi, dezmoplastik stroma, yoğun peritümöral/perivasküler enflamasyon ve lenfoid folikül varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Lokalizasyonlara göre atipi derecesi, histopatolojik subtip, peritümöral/perivasküler enflamasyon derecesi, lenfoid folikül varlığı ve peritümöral stroma tipi değişiklik göstermedi ($p=0,774, 0,665, 0,416, 0,230, 0,461$ ve 1 sırasıyla).

Sonuç: BHK'da yüksek derecede sitolojik atipi, daha yoğun enflamasyon, dezmoplastik stroma ve yüksek riskli subtipler ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak tümör hücrelerindeki atipi derecesi stromal reaksiyonları etkileyebilen bir faktör olabilir. BHK'nın rutin histopatolojik incelenmesinde hücrel atipinin derecelendirilmesi, infiltratif potansiyel hakkında ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, stroma, hücrel atipi

Summary

Background and Design: The literature does not include sufficient data on the associations between cytological atypia and stromal reactions in basal cell carcinoma (BCC) subtypes. The aim of the study was to evaluate the grade of cytological atypia and to determine the associations between atypia grade and stromal reactions in BCC.

Materials and Methods: The study included 85 BCC patients. Clinical parameters including age, gender and lesion location were evaluated. As histopathological parameters; subtype (high risk/low risk), grade of cytological atypia (mild/moderate/severe), density of peritumoral/adjacent perivascular inflammation, presence of lymphoid follicle formation, and the stromal reaction type (fibromyxoid/desmoplastic) were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 67.93±11.46 years (range: 38-88) and the female to male ratio was 45:40. 54.1% of the lesions were located on high-risk regions and high-risk subtype was observed in 50.6% of the lesions. Severe cytological atypia was associated with high-risk subtype ($p<0.001$), dense peritumoral/perivascular inflammation ($p<0.001$), and desmoplastic stroma ($p<0.001$). Moderate/severe atypia, desmoplastic stroma, dense peritumoral/perivascular inflammation and lymphoid follicle formation were significantly more common in high-risk subtypes ($p<0.001$). Locations were not associated with atypia grades, density of peritumoral/perivascular inflammation, lymphoid follicle formation, and stromal reactions ($p=0.774, p=0.665, 0.416, 0.230, 0.461, \text{ and } 1$, respectively).

Conclusion: Severe cytological atypia in BCC was associated with more intense inflammation, desmoplastic stroma and high-risk subtypes in BCC. In conclusion, cytological atypia grade may be a factor influencing stromal reactions. Thus, evaluating the atypia grade in routine histopathological examination of BCCs might be used to identify high-risk BCC subtypes with more infiltrative potential.

Keywords: Basal cell carcinoma, stroma, cytological atypia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilay Şen Korkmaz, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel.: +90 272 214 00 30 E-posta: drnilocan@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.11.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.03.2015

Giriş

Bazal hücreli karsinomda (BHK) subtipler ile stromal reaksiyonlarının korelasyonu tartışmalıdır¹. Ayrıca BHK'lar iyi diferansiye tümörler olarak kabul edildikleri için histopatolojik incelemede rutin olarak hücresel atipi derecelendirilmemektedir. Amacımız BHK'da neoplastik hücrelerin atipi derecelerini değerlendirmek, bunların stromal reaksiyonlarla korelasyonunu incelemek ve ayrıca lokalizasyona ve histopatolojik subtiplere göre stromal reaksiyonlarda ve hücresel atipi derecelerinde farklılık olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2013-Şubat 2014 yılları arasında eksize edilen 85 BHK çalışmaya dahil edildi. Klinik parametreler olarak yaş, cinsiyet ve lezyon lokalizasyonu değerlendirildi. Lezyon lokalizasyonu; yüksek-riskli ve düşük-riskli lokalizasyon olmak üzere 2'ye ayrıldı. Kulak, burun, periorbital bölge, santral yüz, dudak yerleşimi yüksek-riskli bölge olarak kabul edildi. Diğer lokalizasyonlar düşük-riskli bölge olarak değerlendirildi. Histopatolojik parametreler olarak subtip, hücresel atipi derecesi, peritümöral enflamatuvar infiltrat derecesi (yok; hafif: tümörün < %25'ini çevreleyen infiltrat; orta: tümörün %25-75'ini çevreleyen infiltrat ve yoğun: tümörün > %75'ini çevreleyen infiltrat), lenfoid folikül varlığı, peritümöral stroma tipi (fibromiksoïd/dezmoplastik) ve tümörün hemen yanındaki dermisteki perivasküler enflamatuvar infiltrat derecesi (0: yok veya tek tük enflamatuvar hücre; hafif: dağınık az sayıda enflamatuvar hücreler; orta: damar etrafında ≤ 2 konsantrik tabaka oluşturan enflamatuvar hücreler ve yoğun: damar etrafında ≥ 3 konsantrik tabaka oluşturan enflamatuvar hücreler) değerlendirildi. Subtip belirlenirken eğer iki aynı riskli subtip bir arada ise hakim olan, eğer düşük riskli ile yüksek riskli subtip bir arada ise yüksek riskli subtip tümör subtipi olarak belirlendi. Ayrıca subtipler yüksek riskli subtip (mikronodüler, infiltratif, morfeik) ve düşük riskli subtipler (süperfişyel, nodüler) olarak 2 ana grupta kategorize edildi. Hücresel atipi derecesi nükleus ve sitoplazmik özelliklerin bazal keratinosite benzerliğine göre değerlendirildi. Atipi derecesi; hücrelerin bazal keratinositlere göre boyut ve şekil farklılığı (pleomorfizm), hücre sınırlarının belirginliği, hiperkromazi, mitoz durumu ve hücrelerin periferik palizatlanma oluşturmalarına göre belirlendi. Bazal keratinositlere benzer görünümde olan; hücresel pleomorfizmin az olduğu, hücre sınırları net seçilebilen, belirgin periferik palizatlanma bulunan, atipik mitoz içermeyen olgular düşük dereceli atipili; pleomorfizmin belirgin olduğu, hücre sınırlarının net seçilemediği, periferik palizatlanmanın olmadığı veya çok az olduğu, koyu hiperkromatik nükleuslu, çok sayıda mitoz ve atipik mitoz içeren olgular yüksek dereceli atipili; bu iki grubun arasındaki olgular ise orta dereceli atipili olarak kabul edildi. Farklı derecelerdeki atipi alanlarını bulunduran tümörlerde yüksek olan atipi derecesi seçildi. Bütün preparatlar 3 değerlendirici tarafından değerlendirildi. Değerlendiricilerden en az 2'si aynı fikirde ise o atipi derecesi kabul edildi. Çalışmada değerlendirilen klinik ve histopatolojik parametreler Tablo 1'de gösterildi. İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 18.0 programı kullanıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı bağımsız örneklem T-testi ve Kruskal Wallis testi ile, nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi. Çalışma protokolü Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bulgular

Toplam 85 BHK hastasının yaş aralığı 38-88 ve ortalama yaşı $67,93 \pm 11,46$ idi. Kadın/erkek oranı 45/40 idi. Lezyonların %45,9'u düşük riskli bölgede, %54,1'i yüksek riskli bölgede yer almaktaydı. Kırk üç (%50,6) lezyonda yüksek riskli subtip, 42 (%49,4) lezyonda düşük riskli subtip mevcuttu. Yüksek riskli subtip grubunda orta/yüksek derecede hücresel atipi, dezmoplastik stroma, yoğun peritümöral/perivasküler enflamasyon ve lenfoid folikül varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Lokalizasyonlara göre atipi derecesi, histopatolojik subtip, peritümöral/perivasküler enflamasyon derecesi, lenfoid folikül varlığı ve peritümöral stroma tipi değişiklik göstermedi ($p=0,774, 0,665, 0,416, 0,230, 0,461$ ve 1 sırasıyla). Ayrıca, yüksek hücresel atipi derecesi, yüksek riskli histopatolojik subtip varlığı ($p<0,001$), yoğun peritümöral/perivasküler enflamasyon ($p<0,001$) ve dezmoplastik stroma ($p<0,001$) ile ilişkili bulundu (Tablo 2).

Tartışma

BHK, tüm malign deri tümörlerinin %90'ını oluşturmakta olup, en sık görülen deri kanseridir². BHK, çoğunlukla güneşe maruz kalan bölgelerde yaşayan açık ten rengine sahip kişilerde güneş maruziyeti sonrası ortaya çıkmaktadır³. Sıklıkla baş bölgesinde (%80) görülmekle birlikte, nadiren ise genital ve perianal bölgelerde de (%4) görülebilmektedir⁴. BHK, yavaş büyüyen ve nadir metastaz yapan bir tümördür ancak tedavisi yapılmaz ise lokal destrüksiyon, şekil bozukluğu ve işlev kaybına sebep olabilmektedir.

Tablo 1. Çalışmada değerlendirilen klinik ve histopatolojik parametreler

Klinik parametreler	
Yaş	
Cinsiyet	
Lokalizasyon	
Yüksek riskli bölgeler (kulak, burun, periorbital, santral yüz, dudak)	
Düşük riskli bölgeler (diğer bölgeler)	
Histopatolojik parametreler	
Histopatolojik subtip	
Yüksek riskli (mikronodüler, infiltratif, morfeik)	
Düşük riskli (süperfişyel, nodüler)	
Hücresel atipi derecesi	
Düşük	
Orta	
Yüksek	
Peritümöral enflamatuvar infiltrat	
Yok (infiltrat yok)	
Hafif (tümörün < %25'ini çevreleyen infiltrat)	
Orta (tümörün %25-75'ini çevreleyen infiltrat)	
Yoğun (tümörün > %75'ini çevreleyen infiltrat)	
Perivasküler enflamatuvar infiltrat	
Yok (0/tek tük enflamatuvar hücre)	
Hafif (dağınık az sayıda enflamatuvar hücre)	
Orta (damar etrafında ≤ 2 konsantrik tabaka oluşturan enflamatuvar hücre)	
Yoğun (damar etrafında ≥ 3 konsantrik tabaka oluşturan enflamatuvar hücre)	
Lenfoid folikül varlığı	
Peritümöral stroma tipi	
Fibromiksoïd	
Dezmoplastik	

BHK histomorfolojik olarak, epidermis ve deri eklerinin bazal keratinositlerinden köken alan, sıklıkla periferi palizatlanma gösteren tümör adaları ve yuvalarından oluşur⁵. Tümör hücreleri, az miktarda sitoplazmaya ve hiperkromatik nükleusa sahiptir. Değişik oranlarda mitoz ve sitolojik atipi içerebilir. Tümör adaları ile stroma arasında tipik artefaksiyel retraksiyon boşlukları bulunmaktadır.

BHK'da tümör hücrelerinde atipinin derecelendirilmesi ve bunun peritümöral enflamasyon ve stromal reaksiyonlarla ilişkisi ile ilgili net ve yeterli literatür verisi yoktur. Güncel yaklaşımda, BHK'nın rutin histopatolojik incelenmesinde histolojik atipi derecesi incelenmektedir ve de infiltratif potansiyel hakkında ipuçlarından en sık kullanılanı tümörün histopatolojik subtipin belirlenmesidir. BHK'nın çok sayıda histolojik subtipi bulunmaktadır ve farklı otörler tarafında çok sayıda tiplendirmeler yapılmıştır⁶⁻⁹. Ancak çoğu otörün fikir birliği infiltratif potansiyeli belirleme ile sıkı ilişkili olan düşük/yüksek riskli tip olarak esas 2 gruba ayırmaktır. Tümörde farklı risk grubuna sahip subtipler bir arada ise yüksek olan subtip tümörün histolojik tipi olarak kabul etmektedir⁶⁻⁹.

Ayrıca önceki verilerde tümörü oluşturan hücrelerin diferansiyasyonu ile ilgili çok fazla bilgi yoktur. Çalışmamızda yüksek riskli tiplerde (özellikle infiltratif ve morfeik tipte) tümör hücrelerinin bazal keratinositlere benzerliğinde azalma, hücre boyutlarında ve nükleuslarda büyüme, hücresel pleomorfizm ve atipik mitozlar saptadık. Hatta bu tümörlerde, BHK'nın tipik özelliği olan periferik palizatlanma ve retraksiyon artefaktlarında kayıplar da mevcuttu. Bu bulgular, histolojik atipi derecesinin belirlenmesinin tümörlerin prognozu ve klinik gidişlerini belirlemede bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

BHK'da peritümöral enflamasyonun ve stromal reaksiyonların fonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda BHK'da peritümöral enflamasyonun hem tümörü destekleyen hem de tümörü engelleyen fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda fonksiyonel farklılığın temel nedeni olarak ortamdaki enflamatuvar hücre tiplerinin farklılığı düşünülmektedir. Örneğin regülatuvar T-hücreleri tümöre karşı yanıtı baskımlarken, makrofajlar tümör eradikasyonunda rol oynamaktadır¹⁰⁻¹². Çalışmamızda yüksek sitolojik atipinin daha yoğun enflamasyonla ilişkili bulunması en az 2 faktöre bağlı gelişmiş olabilir;

- 1- Daha yüksek atipi içeren BHK'dan daha fazla enflamatuvar hücreyi çekecek faktörler salınıyor olabilir,
- 2- Ortamdaki enflamatuvar hücreler, hücresel özellikleri etkileyen faktörler üretiyor olabilir.

Çalışmamızda ortamdaki enflamatuvar hücre tiplerini belirleyememiş olmamız, bu enflamasyonun fonksiyonu hakkında yorum yapabilmemizi kısıtlayan bir faktördür.

BHK'da tümör ve stromal reaksiyonlar ilişkisi de tartışmalıdır. Literatürde farklı BHK subtiplerinde stromanın hem kantitatif hem de kalitatif özelliklerinde değişiklik olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda dezmoplastik stromanın infiltratif/morfeik subtipler, agresif ve tekrarlayan BHK'larla ilişkili olabileceği gösterilmiştir¹³⁻¹⁵. Çalışmamızda dezmoplastik stromanın yüksek riskli subtipler ve yüksek atipi ile ilişkili bulunması bunu destekleyen bir bulgudur. Ayrıca çalışmamızda BHK'nın lokalizasyonu ile atipi dereceleri ve stromal reaksiyonlar arasında ilişki izlenmedi, histopatolojik subtip ile stromal reaksiyonlar ve hücresel atipi arasında ilişkili bulundu.

Tablo 2. Düşük, orta ve yüksek derecede atipiye sahip gruplar arasında klinik ve histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Düşük atipi (n=34)	Orta atipi (n=39)	Yüksek atipi (n=12)	p
Ortalama ± SD yaş (yıl)	64,4±12	69,6±10,8	72,5±9,8	0,052
Cinsiyet (Kadın/erkek) n (%)	16/18 (47,1/52,9)	22/17 (56,4/43,6)	7/5 (58,3/41,7)	0,670
Lokalizasyon n (%)				
Yüksek riskli lokalizasyon	20 (58,8)	20 (51,3)	6 (50)	0,774
Düşük riskli lokalizasyon	14 (41,2)	19 (48,7)	6 (50)	
Histopatolojik subtip n (%)				
Yüksek riskli	3 (8,8)	29 (74,4)	11 (91,7)	<0,001
Düşük riskli	31 (91,2)	10 (25,6)	1 (8,3)	
Peritümöral enflamatuvar infiltrate n (%)				
Yok	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Hafif	26 (76,5)	5 (12,8)	0 (0)	
Orta	6 (17,6)	16 (41)	4 (33,4)	
Yoğun	0 (0)	18 (46,2)	8 (66,7)	
Perivasküler enflamatuvar infiltrate n (%)				
Yok	20 (58,8)	1 (2,6)	0 (0)	<0,001
Hafif	10 (29,4)	12 (30,8)	1 (8,3)	
Orta	4 (11,8)	18 (46,2)	6 (50)	
Yoğun	0 (0)	8 (20,5)	5 (41,7)	
Peritümöral stroma n (%)				
Fibromiksoid	34 (100)	16 (41)	1 (8,3)	<0,001
Desmoplastik	0 (0)	23 (59)	11 (91,7)	
Lenfoid folikül n (%)				
Var	1 (2,9)	6 (15,4)	1 (8,3)	0,162
Yok	33 (97,1)	33 (84,6)	11 (91,7)	

SD: Standart deviasyon

Özet olarak, çalışmamızda BHK'da neoplastik hücrelerdeki atipi derecesi histopatolojik subtip ve stromal reaksiyonlar ile sıkı ilişkili bulundu. Yüksek riskli subtiplerde daha yüksek derecede hücrel atipi, dezmoplastik stroma ve yoğun peritümöral enflamasyon mevcuttu. Sonuç olarak, BHK'nın rutin histopatolojik incelenmesinde hücrel atipinin derecelendirilmesi, infiltratif potansiyel hakkında ipuçları sağlayabilir.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Etik Kurulu onayı alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman, Zafer Erol, Fatma Aydiner, Dizayn: Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman, Zafer Erol, Veri Toplama veya İşleme: Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman, Fatma Aydiner, Analiz veya Yorumlama: Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman, Literatür Arama: Nilay Şen Korkmaz, Zafer Erol, Yazan: Nilay Şen Korkmaz, Nilay Duman, Fatma Aydiner, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Garcia C, Poletti E, Crowson AN: Basosquamous carcinoma. J Am Acad Dermatol 2009; 60:137-43.
- Urbach F: Incidence of nonmelanoma skin cancer. Dermatol Clin 1991; 9:751-5.
- Balcı DD, Serarslan G, Hakverdi S: Sağlı deride gecikmiş tanı: dev bazal hücreli karsinom. Turkderm 2008; 42:67-9.
- Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I: Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. Indian Dermatol Online J 2013; 4:12-7.
- Weedon D: Skin pathology. 3. Baskı. United Kingdom. Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 682-90.
- Vantuchova Y, Curik R: Histological types of basal cell carcinoma. Scripta Medica (Brno) 2006; 79:261-70.
- Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C: Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. Int J Dermatol 1995; 34:174-6.
- Saldanha G, Fletcher A, Slater DN: Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. Br J Dermatol 2003; 148:195-202.
- Slater DN, McKee PH: Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. London. The Royal College of Pathologists, 2002: 1-22.
- Kaporis HG, Guttman-Yassky E, Lowes MA, et al: Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3+ Tcells in a Th2 dominant microenvironment. J Invest Dermatol 2007; 127:2391-8.
- Zou W: Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2006; 6:295-307.
- Stary G, Bangert C, Tauber M, Strohal R, Kopp T, Stingl G: Tumoricidal activity of Tlr7/8-activated inflammatory dendritic cells. J Exp Med 2007; 204:1441-51.
- Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA: Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. Am J Dermatopathol 2006; 28:293-307.
- Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M: Comparison of histological types of primary and subsequent relapsing basal cell carcinomas of the skin. Klin Onkol 2012; 25:262-6.
- Pieh S, Kuchar A, Novak P, Kunstfeld R, Nagel G, Steinkogler FJ: Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. Br J Ophthalmol 1999; 83:85-8.