

Melanom Dışı Deri Kanserlerinde bcl-2 ve p53 Protein Ekspresyonu

bcl-2 AND p53 PROTEIN EXPRESSION IN NON MELANOMA SKIN CANCERS

Nilsel İLTER*, Aylar POYRAZ**, Ayşe DURSUN***, Gülen AKYOL****, M.Ali GÜRER*****

* Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
*** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
**** Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
***** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Tümör gelişiminde kontrolsüz hücre proliferasyonunun yanısıra apoptozisin baskılanması da önemli rol oynamaktadır. p53 ve bcl-2 bax ilişkili apoptozisin regülasyonunda rol oynarlar. Birçok tümörün gelişiminde p53 ve bcl-2 ekspresyonunun önemi bilinmektedir.

Amaç: Biz bu çalışmada ultraviyole maruziyeti ile yakın ilişkili melanom dışı deri kanserlerinin gelişiminde p53 ve bcl-2 ekspresyonunun olası rolünü araştırdık.

Materyel ve Metod: Ondokuz bazal hücreli karsinom, 24 skuamöz hücreli karsinom, 5 bazoskuamoz karsinom histopatolojik olarak değerlendirilerek skuamöz karsinomda diferansiyasyon belirlendi. İmmunhistokimyasal olarak p53 ve bcl-2 boyandı. İstatistiksel değerlendirmede ki kare testi uygulandı.

Bulgular: Skuamöz hücreli karsinom olgularının 15'inde (%62.5) p53 boyanması saptandı, ancak tümörün diferansiyasyonu ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı. Kontrol kesitlerinde pozitif boyanmasına rağmen skuamöz hücreli kanserlerde bcl-2 immunreaktivitesi saptanamadı. Bazal hücreli karsinom olgularının 9 unda (%47.3) p53 immunreaktivitesi izlendi. Bcl-2 immunboyanması bazal hücreli karsinom olgularının 14'ünde (%73.6) saptandı. 5 bazoskuamoz hücreli kanser olgusunun 3'ünde bcl-2 pozitifliği vardı. Tüm vakalarda boyanma hem skuamöz hem bazal komponentte izlendi. Bu tip tümörlerde p53 pozitifliği 5 olgunun 2'sinde saptandı. Bcl-2 ekspresyonunun tümör tipleri ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$, $p=0.0027$). Ancak p53 ekspresyonu için anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular derinin skuamöz hücreli kanserlerinin gelişiminde p53'ün etkili olabileceğini, bazal hücreli ve bazoskuamoz hücreli kanserlerde ise p53 ve bcl-2'nin apoptozisi baskılayarak tümörogenesiste rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Melanom dışı deri kanserleri, bcl-2, p53

T Klin Dermatoloji 2001, 11:191-194

Summary

Apoptosis as well as the uncontrolled cell proliferation play role in tumorigenesis. p53 and bcl-2 take part in bax-related apoptosis. The importance of p53 and bcl-2 expression in many tumors are closely related to UV exposure.

Aim : We studied the possible role of p53 and bcl-2 expression in the genesis of non-melanoma skin cancers which are closely related to UV exposure.

Material-Method: Nineteen basal cell carcinomas (BCC), 24 squamous cell carcinomas (SCC) and 5 basosquamous carcinomas (BSC) were evaluated histologically and differentiation was evaluated in the SCCs.

Results: p53 expression was found in 15 (62.5%) of the SCCs but there wasn't a statistical relation with the differentiation of the tumor. bcl-2 immunoreactivity was not positive in the SCCs. In 9 (47.3%) BCCs p53 immunoreactivity was positive. Bcl-2 expression was positive in 14 (73.6%) BCCs. Three of the 5 BSCs expressed bcl-2). p53 was positive in 2 of the BSCs. The relation of the bcl-2 expression with the tumor types was statistically significant ($p<0.0001$, $p=0.0027$). But there was no significant relation with p53.

Conclusion : As a result, we can say that p53 may play a role in the genesis of SCC, while p53 and bcl-2 both have role in BCC and BSC by inhibiting apoptosis.

Key Words: Non-melanoma skin cancer, bcl-2, p53

T Klin J Dermatol 2001, 11:191-194

Geliş Tarihi: 16.11.2000

Yazışma Adresi : Dr.Nilsel İLTER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

¶Bu araştırma Gazi Üniversitesi araştırma fonundan destek alınarak yapılmış ve 26 Eylül-01 Ekim 2000 tarihinde XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresinde Antalya'da poster olarak tebliğ edilmiştir.

T Klin J Dermatol 2001, 11

Tümör gelişiminde kontrolsüz hücre proliferasyonunun yanısıra apoptozisin baskılanması da önemli rol oynamaktadır.

Apoptosis programlanmış hücre ölümüdür. p53 ve bcl-2 ise apoptozisi düzenleyen regülatörlerdir. p53 proteini hücreleri genotoksik hasardan

Tablo 1. p53 ekspresyonunun tümör tiplerine göre dağılımı

Tümör Tipleri		P 53 Boyanması				Toplam
		Negatif	+	++	+++	
Skuamöz Hücreli Karsinom	İyi diferansiye	6	2	3	7	18
	Orta diferansiye	2	1	0	2	5
	Az diferansiye	1	0	0	0	1
Bazal Hücreli karsinom		10	5	0	4	19
Bazoskuamöz hücreli karsinom		3	1	0	1	5
Toplam		22	9	3	14	48

sonra G1 fazında dinlendirerek onarım için ekstra zaman sağlayan ve bu yolla genomun bütünlüğünü korumasına yardımcı olan bir transkripsiyon faktörüdür (1).

p53 disfonksiyonel hücreleri hasarlı genomdan apoptosise geçirerek elimine eder. Bu defans mekanizması ultraviyole gibi mutajenik ajanlarla bozulabilir. Mutant p53 proteini fizyolojik rolünü gerçekleştiremez ise hasarlı hücrelerin apoptosise gitmesine engel olarak karsinogeneze yol açar (1,2).

Bir iç mitokondrial membran proteini olan bcl-2 ise programlanmış hücre ölümünü engellerek hücre proliferasyonunun artmasına neden olur. Bu 2 gen ürünü arasındaki denge de apoptosisi regüle eder.

Melanoma dışı deri kanserleri UV ile ilişkilidir. Bu tümörlerin ultraviyole ile indüklenen ve ilerletilen klonlardan aberran p53 gen ürünü ile apoptosisin engellenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. bcl-2 ise kuvvetli bir apoptosise antagonistidir. p53 veya bcl-2'deki herhangi bir bozukluk düzenli apoptotik cevabı bozarak tümör gelişimine neden olabilmektedir (1-4).

Materyel ve Metod

24 skuamöz hücreli karsinom, 19 bazal hücreli karsinom, 5 bazoskuamöz hücreli karsinom histopatolojik olarak yeniden değerlendirilerek skuamöz karsinomlarda diferansiyasyon belirlendi. Bütün parçalar immunhistokimyasal olarak Streptavidin Biotin Peroksidaz yöntemiyle anti bcl-2 monoklonal antikoru (124) ve anti p53 antikoru (pAb1801) ile boyandı. Kromojen olarak DAB (3,3' diaminobenzidine tetrahydroclorid) kullanıldı.

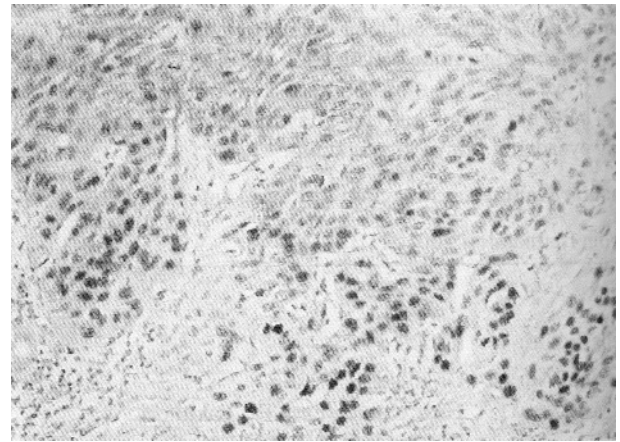
Boyanma paterni p53 için negatif (%5'in altında), + (%5-25), ++ (%26-50), +++ (%51-100) olarak değerlendirildi.

Bcl-2 ekspresyonu ise negatif (hiç boyanma yok), + (%1-25), ++ (%26-50), +++ (%51-100) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi uygulandı.

Bulgular

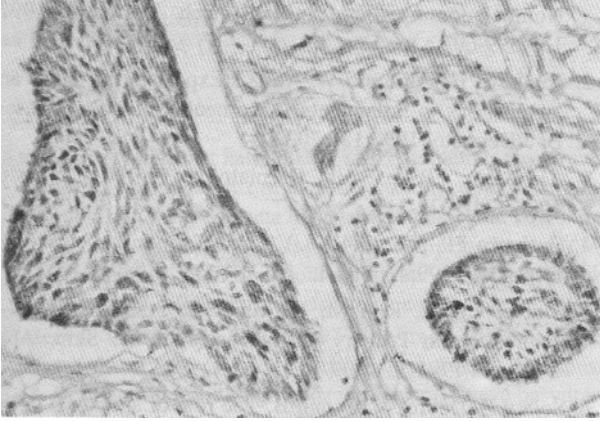
Skuamöz hücreli karsinomların 18'i iyi diferansiye, 5'i orta diferansiye ve 1'i az diferansiye idi. Skuamöz hücreli karsinomların 15'inde (%62.5) p53 boyanması saptandı (Şekil 1, Tablo 1). İyi diferansiye karsinomların 12'si, orta diferansiye karsinomların 3'ünde p53 ile pozitif boyanma saptanırken az diferansiye karsinomda boyanma saptanmadı. Diferansiyasyon ve p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı ($p>1$). Kontrol kesitlerinde pozitif boyanmasına



Şekil 1. Skuamöz hücreli karsinomda yoğun p 53 ekspresyonu (SAB-Peroksidaz-DABx400).

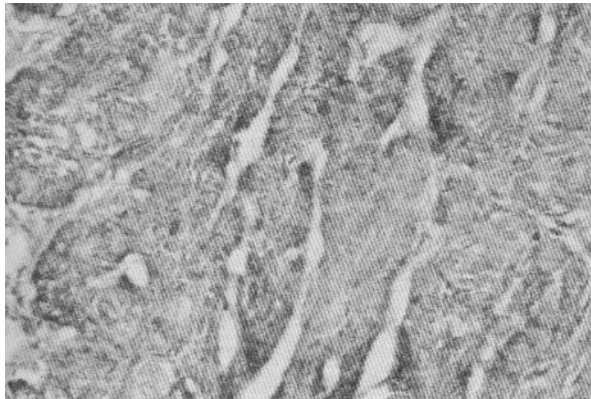
Tablo 2. bcl-2 ekspresyonun tümör tiplerine göre dağılımı

Tümör Tipleri	Bcl-2 Boyanması				Toplam
	Negatif	+	++	+++	
Skumöz Hücreli Karsinom	24	0	0	0	24
Bazal hücreli karsinom	5	5	4	5	19
Bazoskuamöz hücreli karsinom	2	1	0	2	5
Toplam	31	6	4	7	48

**Şekil 2.** Bazal hücreli karsinomda nükleer p 53 pozitifliği (SAB-Peroksidaz-DABx400).

rağmen skuamöz hücreli karsinomlarda bcl-2 immunreaktivitesi saptanamadı (Tablo 2).

Bazal hücreli karsinomlarda 9 vakada (%47.3) p53 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 2). bcl-2 immunboyanması ise bazal hücreli karsinomların 14'ünde (%73.6) saptandı (Şekil 3).

**Şekil 3.** Bazal hücreli karsinomda yoğun bcl-2 ekspresyonu (SAB-Peroksidaz-DABx400).

5 Bazoskuamöz karsinomun 2'sinde (%40) p53 pozitifliği, 3'ünde (%60) bcl-2 pozitifliği saptandı (Şekil 4). Tüm vakalarda boyanma hem bazal hem de skuamöz komponentte izlendi.

p53 ekspresyonu tümör tipleri ile ilişkisizken ($p=0.36$, $p=0.61$), bcl-2 ekspresyonu tümör tipleri ile istatistiksel olarak ilişkili bulundu. ($p<0.0001$, $p=0.0027$).

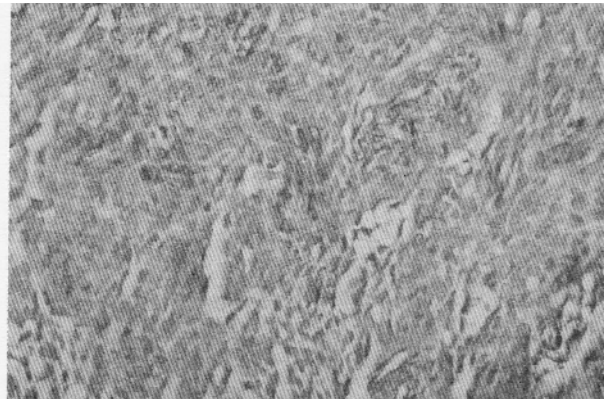
Tartışma

Yapılan çalışmalarda, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda p53 ekspresyonu konusunda çok değişik sonuçlar elde edilmiştir. p53 ekspresyonu, bazal hücreli karsinomlarda %0-92, skuamöz hücreli karsinomlarda %0-72 arasında değişmektedir (1).

Bu oranlardaki farklılıklar immunohistokimyasal boyamada kullanılan farklı antikorlar ve antijen retrieval gibi farklı teknik uygulamalara bağlıdır.

Bizim bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda elde ettiğimiz oranlar (%47.3 ve %62.5) literatürle uyumluluk göstermektedir. (1)

Skuamöz hücreli karsinomlar diferansiyasyonlarına göre ayrılarak incelendiğinde, iyi diferansiye karsinomlarda %66.6, orta diferansiye karsinomlarda %60 p53 ekspresyonu gözlenirken, az diferansiye karsinomda p53 ekspresyonu izlenemedi. Bu sonuçlarla, diferansiyasyon ve p53 ekspresyonu arasında istatistiksel ilişki bulunmamakla birlikte bu konuda daha geniş serilerde çalışılması anlamlı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

**Şekil 4.** Bazoskuamöz karsinomda bcl-2 boyanması (SAB-Peroksidaz-DABx400).

Yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu ya saptanmamakta ya da çok nadir görülmektedir (1).

Bazal hücreli karsinomlarda ise bcl-2 ekspresyonunun daha yüksek oranlarda olduėu bildirilmektedir (1,5,6).

Biz de çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomlarda bcl-2 immunreaktivitesi izlemediğimiz halde bazal hücreli karsinomlarda %73.6 oranında bcl-2 ekspresyonu saptadık.

Literatürde bazoskuamöz hücreli karsinomlarda p53 ve bcl-2 ile ilgili herhangi bir veriye ise rastlayamadık. Bizim alışmamızda bazoskuamöz hücreli karsinomların %40'ında p53, %60'ında ise bcl-2 pozitifliğinin saptanmış olması bu tümörün bazal hücreli karsinoma daha yakın olduğunu desteklemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak derinin skuamoz hücreli karsinomunun gelişiminde p53 n etkili olabileceği; bazal hücreli ve bazoskuamoz hücreli kanserlerde ise p53 ile birlikte bcl-2'nin apoptozisi baskılamasının

tmrgenezisteki etkisini ortaya koymaktadır. Bu tümör tiplerinin hepsinin ultraviyole maruziyeti ile yakın ilişkisi bilinmesine rağmen bcl-2 ekspresyonunun skuamoz hücreli karsinomlarda görülmemesi bu tümörün histogenezinde bazı farklı etkilerin de olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wikonkal NM, Berg RJV, Haselen CW, Horkay I, Remenyik E, Begany A, Hunyadi J, Vloten WA, Gruijl FR. bcl-2 vs p53 Protein Expression and Apoptotic Rate in Human Nonmelanoma Skin Cancers. Arch Dermatol 1997; 133:599-602.
2. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J. Expression of bcl-2 antagonist bak in inflammatory and neoplastic skin diseases. Br J Dermatol 1997;137:703-8.
3. Gasparro FP. p53 in Dermatology. Arch Dermatol 1998;134:1029-31.
4. Gasparro FP. p53, p54, PUVA and Counting. J Am Acad Dermatol 1999;41: 800-1.
5. Ducret CRJM, Rijn M, LeBrun D.P, Smoller BR. Bcl-2 Expression in Primary Malignancies of the Skin. Arch Dermatol 1995;131:909-12.
6. Solary E, Dubrez L, Eymin B. The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases. Eur Respir J 1996;9:1293-305.