

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM VE ÇEVRE NONTÜMÖRAL EPİDERMİSTE p53, bcl-2, bax EKSPRESYONU

Dr. Sema Bircan, Dr. Özden Çandır, Dr. Nilgün Kapucuoğlu, Dr. Şirin Başpınar

ÖZET: Bu çalışmada bazal hücreli karsinom (BHK) ile çevresindeki nontümöral epidermiste p53, bcl-2, bax ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle incelenmesi amaçlandı. Elli dört solid tip BHK'da streptavidin-biotin-peroksidaz tekniği ile p53, bcl-2 ve bax antikorları uygulanmış, tümör hücrelerindeki immünreaktivite: negatif (-), zayıf (+1), orta (+2), şiddetli pozitif (+3) olarak skorlanmıştır. Yaş ortalaması 62 olup, lezyonların 42'si baş boyun, 3'ü ekstremiteler ve 1'i gövde yerleşimiydi. Kırk bir BHK solid nodüler, 13 olgu infiltratif özellikteydi. Nontümöral epidermiste, olguların %66.7'sinde p53 pozitifliği saptanırken, bcl-2 ile epidermal bazal hücrelerde ve kıl folliküllerinde devamlılık gösteren, bax ile genelde suprabazal dağılımı özellikte olan pozitiflik izlendi. BHK'da, 41 olguda (%75.9) p53 pozitifliği gözlemlendi ve nontümöral epidermis ile BHK'daki p53 immünreaktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.004$, $r=0.392$). Ayrıca BHK'daki p53 pozitiflik seviyesi nontümöral epidermiste p53'ü pozitif olan olgularda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.034$). Bcl-2 ile 40 olguda (%74.1) genellikle homojen ve yüksek seviyelerde pozitiflik bulunurken, bax ile 24 olguda (%44.4) heterojen pozitiflik görüldü. Bcl-2 ve bax ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p=0.039$, $r=0.282$). p53, bcl-2 ve bax ekspresyonlarının tümör gelişim paterni ile ilişkisi incelendiğinde, bcl-2 ekspresyonunun solid nodüler tipte infiltratif olanlardan daha fazla olduğu saptandı ($p=0.002$). Bulgularımıza göre nontümöral epidermiste ve BHK'da yüksek oranlardaki p53 pozitifliği, p53 ile kronik güneş ışığı hasarı ilişkisini ve BHK etyopatogenezinde UV'nin önemini göstermektedir. BHK'larda yaygın şekilde eksprese edilen bcl-2'nin infiltratif tipte azaldığı gözlemlenmiştir. Bulgularımız bax proteininin BHK'da apoptoz düzenlenmesine katıldığını ve bcl-2 ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen tümör gelişim paterni ile aralarında bir ilişki bulunmadığını düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Bazal hücreli karsinom, p53, bcl-2, bax, immünohistokimya

SUMMARY: p53, bcl-2, BAX EXPRESSION IN BASAL CELL CARCINOMAS AND NONTUMORAL SURROUNDING SKIN. The aim of this study is to investigate p53, bcl-2 and bax expressions in basal cell carcinoma (BCC) and nontumoral surrounding epidermis. p53, bcl-2 and bax expression was investigated by streptavidin-biotin-peroxidase technique in 54 solid type BCCs, and immunoreactivity was evaluated as negative (-), mild (+1), moderate (+2) and marked positive (+3). The mean age of the patients was 62 years. Forty two tumors were located on the head neck, 3 on the extremities and 1 on the trunk. Forty one and 13 BCCs were solid nodular and infiltrative types, respectively. In the nontumoral epidermis, p53 positivity was detected in 66.7% of the cases. While basal cells and hair follicles were positive with bcl-2, heterogeneous suprabasal bax positivity was observed in surrounding nontumoral epidermis. In BCCs, p53 was positive in 41 (75.9%) of the cases. There was a statistically positive correlation between nontumoral epidermis and BCC in relation to p53 immunoreactivity ($p=0.004$, $r=0.392$). In addition, the level of p53 positivity in the BCCs having p53 positive nontumoral epidermis was statistically higher than the negative cases ($p=0.034$). With bcl-2, usually homogeneous high levels of bcl-2 positivity were found in 40 (74.5%) cases, and bax showed heterogeneous positivity in 24 (43.6%) BCCs. There was a significant positive correlation between bcl-2 and bax expression ($p=0.039$, $r=0.282$). Considering tumor growth pattern, bcl-2 was higher in solid nodular BCCs than the infiltrative types ($p=0.002$). According to our findings, the presence of high percentage of p53 positivity in both nontumoral epidermis and BCC may show the association between p53 and chronic sun damage and the importance of UV in the etiopathogenesis of BCC. High level of bcl-2 expression in BCCs is decreased in the infiltrative type BCC. Although these findings show that bax protein is involved in apoptosis regulation and it has a positive correlation with bcl-2 in the BCCs, there was no association with tumor growth pattern.

KEY WORDS: Basal cell carcinoma, p53, bcl-2, bax, immunohistochemistry

GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom (BHK) beyaz ırkta en sık görülen deri kanserlerinden biridir (1-3). Etiyolojide güneş ışınlarına maruziyetin süresi ve yoğunluğu, yaş, cinsiyet, azalmış DNA onarım kapasitesi bilinen risk faktörleridir (2). Belirgin olarak güneş alan deri bölgelerinde, sıklıkla baş-boyun bölgesinde görülür (3,4). Buna rağmen güneş maruz kalmayan alanlarda da spontan olarak gelişebilir (4). Tipik olarak yavaş büyür, lokal invazivdir ve düşük metastaz potansiyeline sahiptir (1,5,6). Genellikle iyi gi-dişli olmalarına rağmen, agresif ve destrüktif gidiş görülebilir (1,3).

Epidermiste DNA hasarına neden olan ultraviyole (UV) ışığının BHK'un gelişiminde başlıca sorumlu olduğu düşünülmektedir (2,7,8). Hasar gören DNA tamir edilir veya hasar çok şiddetliyse kanser gelişimini önlemek amacıyla apoptozla hücre ortadan kalkar. Ancak tekrarlayan veya şiddetli UV maruziyeti ile tipik DNA mütasyonu içeren, ge-

netik anomalili keratinositlerin sayısı artar (7,9). p53 yolu belki de tümör oluşumuna karşı bilinen en iyi savunma mekanizmasıdır ve fonksiyon kaybı, deri kanserlerinin gelişiminde başlıca faktörlerden biridir (8,9). p53, insan kanserlerinde en sık mütasyona uğradığı bilinen genidir. Spesifik DNA yapılarına bağlanarak transkripsiyonel düzenleyici olarak rol oynar. İnsan tümör hücrelerinde bulunan mütant p53 proteinin çoğu bu transaktivasyon fonksiyonunu kaybetmiştir (4,7). p53 mütasyonu UV ışınlarının başlattığı deri tümörlerinde erken hedef gibi görünmektedir ve BHK'un gelişiminde önemli rol oynamaktadır (2,3,10,11). Kronik olarak güneş ışını alan deride p53 overeksprese eden morfolojik olarak normal epidermal keratinosit odakları görülür. Bunların p53 mütasyonlu keratinosit klonları olduğu gösterilmiştir (7,8,10,12). UV kaynaklı ya da kalıtsal olarak mütant p53 içeren hücrelerde tamir olayında veya apoptozda aksamalar meydana gelir (9). Değişik yayınlar-da BHK olgularında %10-66 arasında değişen p53 mütasyon oranları bildirilmiştir (4,8,11).

(The Turkish Journal of Pathology)

Apoptoz, antiapoptotik ve proapoptotik proteinler arasındaki denge tarafından düzenlenir. Bcl-2 gen ailesi proteinleri (bcl-2, bcl-xL, bax, bak, bad) apoptozun düzenlenmesinde belirleyici bir role sahiptir (1,13,14). Gelişim ve diferansiyasyon boyunca canlılığın düzenlenmesinde fonksiyon görürler. Normalde fetal ve adult dokuda eksprese edilen bcl-2, hücre proliferasyonuna neden olmadan hücrenin canlılığını sağlayan apoptoz inhibitörüdür (5). Overekspresyonu radyasyon, UV, p53, kemoterapötik ilaçlar gibi değişik stimuluslar tarafından başlatılan hücre ölümünü engeller ya da belirgin biçimde azaltır (1,4). Bu genel apoptoz yolunu kapatarak yapar (4). Bax protein (bcl-2-associated x protein) ise bcl-2 ile yüksek derecede yapısal benzerlik göstermesine rağmen proapoptotik aktivite gösterir (1). Bax overekspresyonu homodimerizasyon ile sonuçlanır ve bcl-2 protein ile heterodimer formu oluşturarak onu inaktive eder. Böylece bcl-2 fonksiyonu engellendiğinden apoptoz indüksiyonu başlar (1,4). Normal epidermiste bcl-2 bazal hücre tabakasında ve matür kıl follikülünde eksprese edilirken, bax protein çoğunlukla suprabazal hücrelerde eksprese edilmektedir (1,14). BHK'da ise yüksek seviyelerde bcl-2 pozitifliği bildirilirken (1,5,14), bax ile ilgili değişik sonuçlar vardır (1,13,14). Tümör hücrelerinde bax protein seviyelerinin hücrenin ölmesini ya da yaşamasını belirleyebileceği belirtilmektedir (1).

Bu çalışmada bazal hücreli karsinomlar ile çevre nontümöral epidermisteki p53, bcl-2 ve bax ekspresyonu immünhistokimyasal yöntemle incelendi. Nontümöral epidermis ve tümördeki p53, bcl-2 ve bax ekspresyon düzeyleri, birbirleriyle olan ilişkisi incelenip, tümörün solid nodüler ve infiltratif gelişimi ile bağlantısı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya arşiv materyalinden retrospektif olarak randomize seçilen solid tip 54 BHK olgusu alınarak, histopatolojik olarak nodüler ve infiltratif tiplere ayrıldı. Olgulara immünhistokimyasal streptavidin-biyotin-peroksidaz tekniği ile monoklonal anti-p53, anti-bcl-2 ve anti-bax antikorları uygulandı. Formalinde tespit edilmiş, parafin bloklardan elde edilen 4µm kalınlığında kesitler deparafinize edildi, ksilen ve alkol solüsyonlarında dehidrate edilerek 0.3% hidrojen peroksit ile 20 dak. inkübe edildi. Antijen retrieval için, kesitler mikrodalga fırında sitrat tamponda (pH 6.0) 2x5 dak. muamele edildi. Daha sonra kesitlere monoklonal anti-p53 (1:50, Clone DO-7 + BP53-12, Neomarkers), anti-bcl-2 (1:50, Clone 100/D5, Neomarkers) ve anti-bax antikorları (1:100, Clone 2D2, Neomarkers) uygulandı. Streptavidin-biyotin-peroksidaz kit (Ultra-Vision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP, LabVision, USA) uygulandıktan sonra diaminobenzidine (DAB) kromojeni kullanıldı ve Mayer hematoksileni ile boyandıktan sonra kapatma maddesi ile kapatıldı. İmmünhistokimyasal değerlendirme tümör hücrelerinde ve tümöre komşu nontümöral epidermiste yapıldı. Tümör hücrelerindeki immünreaktivite aşağıdaki şekilde skorlamaya tabi tutuldu: negatif (-), tümör hücrelerinin tamamında boyanma yokluğu; zayıf pozitif (+1), tümör hücrelerinin <10'dan azında; orta şiddette pozitif (+2), tümör

hücrelerinin %10-49 arasında; şiddetli pozitif (+3), tümör hücrelerinin >50'den fazlasında spesifik boyanma. Nontümöral deride; p53 için keratinositlerin tamamında boyanma yokluğu, negatif (-), tek bir hücrede bile nükleer pozitiflik, pozitif (+) olarak kabul edilmiş, bcl-2 ve bax için sitoplazmik pozitiflik gösteren epidermal hücreler belirlenmiştir. İstatistiksel incelemede Spearman korelasyon ve Pearson ki-kare testleri kullanılarak p<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 54 olgunun 47'sinde ortalama yaş 62'dir (25-95). Lezyonların 42'si baş boyun, 3'ü ekstremitelerde ve 1'i gövde yerleşimli olup, 8 olguya ait klinik verilere ulaşılammıştır. Histopatolojik incelemede olguların 41'i (%75.9) solid nodüler, 13'ü (%24.1) infiltratif bulunmuştur. Elli bir olgunun nontümöral epidermisinde immünhistokimyasal değerlendirme yapılabilmektedir. Bunların 17'sinde (%33.3) p53 negatif, 34'ünde (%66.7) pozitif saptanmıştır. Bazı olgularda dağınık p53 pozitifliği izlenirken, bazı olgularda bölgesel epidermal p53 pozitifliği gözlenmiştir (Resim 1). Bcl-2 ile epidermis ve kıl folliküllerinin bazal hücrelerinde devamlılık gösteren sitoplazmik pozitiflik (Resim 2), bax ile suprabazal lokalizasyonlarda olan dağınık sitoplazmik pozitiflik (Resim 3) elde edilmiştir.

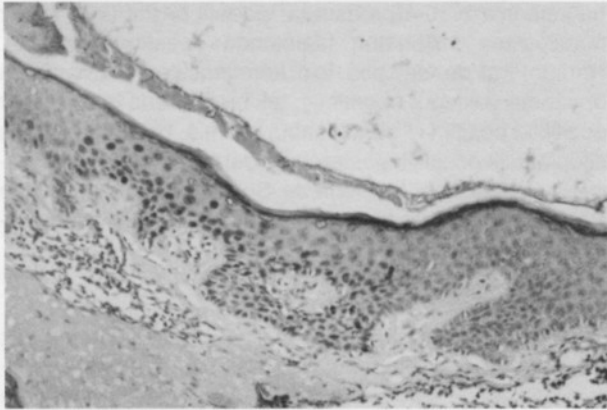
Tümör hücrelerinde p53 ekspresyonu incelendiğinde 13 (%24.1) olguda negatiflik saptanırken, 41 (%75.9) olguda pozitiflik gözlemlendi. On üç (%24.1), 14 (%25.9) ve 14 (%25.9) olguda sırasıyla +1, +2 ve +3 seviyesinde p53 pozitifliği saptandı (Tablo 1). Bu pozitiflik genelde heterojen özellikte olup yaygın pozitiflik gösteren olgularda homojen boyanma izlendi (Resim 4). Nontümöral epidermis ve BHK'daki p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0.004, r=0.392). Nontümöral epidermiste p53'ü pozitif olan 34 olgunun 30'unda (%88.2) tümör hücrelerinde de p53 pozitif iken, nontümöral epidermiste p53 negatif olan 17 olgunun 8'inde (%47.1) BHK'da da p53 negatif saptandı

TABLO 1: BHK'DA p53, bcl-2 VE bax EKSPRESYON DAĞILIMI

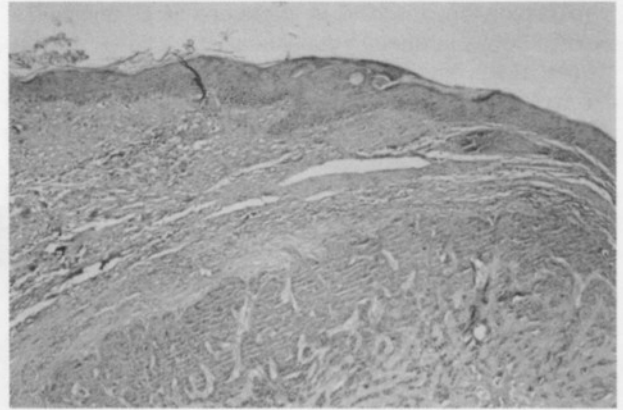
	BHK							
	-		+1		+2		+3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
P53	13	(24.1)	13	(24.1)	14	(25.9)	14	(25.9)
bcl-2	14	(25.9)	1	(1.9)	11	(20.4)	28	(51.9)
bax	30	(55.6)	-		14	(25.9)	10	(18.5)

TABLO 2: BHK VE NONTÜMÖRAL EPİDERMİSTEKİ p53 EKSPRESYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

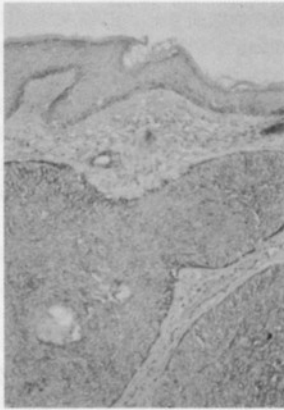
BHK									
Nontümöral epidermis	0		+1		+2		+3		Toplam
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
p53 negatif	8	(47.1)	4	(23.5)	2	(11.8)	3	(17.6)	17 p=0.034
p53 pozitif	4	(11.8)	9	(26.5)	12	(35.3)	9	(26.5)	34



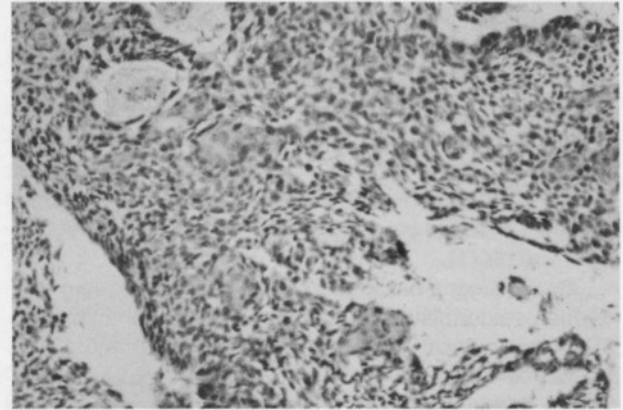
Resim 1. Nontümöral epidermiste orta kısımda bölgesel p53 pozitifliği (x 100).



Resim 3. Yüzeydeki nontümöral epidermis ile alttaki bazal hücreli karsinomda dağınık sitoplazmik bax pozitifliği (x 40).



Resim 2. Nontümöral epiderminin bazal hücrelerinde ve tümörde sitoplazmik bcl-2 pozitifliği (x 100).



Resim 4. Bazal hücreli karsinomda yaygın p53 nükleer pozitifliği (x 100).

($p=0.008$). Ayrıca nontümöral epidermiste p53'ü negatif ve pozitif olan olgular ile tümördeki p53 pozitiflik düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p=0.034$, Tablo 2). BHK'daki p53 ekspresyonunun tümörün solid nodüler ve infiltratif olmasıyla anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi ($p>0.05$).

Bcl-2 ekspresyonu incelendiğinde, 14 olguda (%25.9) negatif, 40 olguda (%74.1) pozitiflik saptandı. Olguların çoğunluğu (39 olgu) +2 ve +3 seviyesinde bcl-2 immün-pozitifliği gösterdi. Bcl-2 pozitifliği genelde lezyon boyunca homojen özellikte olup (Resim 2), ekspresyonun solid nodüler ve infiltratif tiple istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği tespit edildi. Kırk bir nodüler olgunun 35'inde (%85.4) bcl-2 ekspresyonu görülürken, 13 infiltratif olgunun 5'inde (%38.5) pozitiflik saptandı ($p=0.002$). Bax ekspresyonu incelendiğinde 30 olgu (%55.6) negatif olup, 24 olguda (%44.4) pozitiflik tespit edildi. On dört (%25.9) ve 10 (18.5) olguda sırasıyla +2 ve +3 seviyede bax pozitifliği saptandı. Genelde dağınık heterojen boyanma paterni yanı sıra, az sayıda olguda yaygın homojen boyanma dikkati çekti (Resim 3).

Tümör hücrelerindeki bax ekspresyonunun nodüler ve infiltratif tiple anlamlı ilişki göstermediği tespit edildi ($p>0.05$). Tümör hücrelerindeki p53, bcl-2 ve bax eksp-

resyon oranları karşılaştırıldığında, p53 ile bcl-2 ve bax arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif ilişki saptanırken (sırasıyla $p=0.237$, $r=-0.164$; $p=0.493$, $r=-0.095$), bcl-2 ve bax ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu ($p=0.039$, $r=0.282$).

TARTIŞMA

Ultraviyole ışınlarının epidermiste DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir (9). UV maruziyeti sonrasında normal epidermiste dağınık p53 immünreaktivitesi saptanabilir (7,9). Bu sitotoksik hasara normal bir yanıtı ve apoptozun başlatılması ve/veya DNA tamiri için önemlidir. Kronik güneş hasarlı deride ise "epidermal p53 klonları" adı verilen, morfolojik olarak normal bölgesel p53 pozitifliği gösteren keratinosit odakları görülebilir. Büyüklükleri güneş ışığı miktarına bağlı olarak birkaç hücreden birçok hücreye kadar değişebilir (7,10). Deri kanserleri çevresindeki epidermiste saptanmaları nedeniyle, bu odakların karsinogeneze rolü olduğu düşünülmektedir (7,10,12). Ayrıca genetik çalışmalarda epidermal p53 klonlarındaki hücrelerin, UV kaynaklı mutasyonlar içerdiği gösterilmiştir (7,8,10,12). Wild tip p53 hızlı bir şekilde parçalandığından, normal hücrelerde pozitifliği saptanamaz. Pozitiflik anormal p53 protein stabilizasyonunu yansıtır ve p53 gen

(The Turkish Journal of Pathology)

mütasyonunu düşündürür (4). Güneş gören bölgelerdeki BHK çevresindeki epidermiste, güneş görmeyen sağlıklı deriye göre anlamlı yüksek p53 pozitifliği bildirilmiştir (15). Çalışmamızda nontümöral epidermiste olguların %66.7'sinde p53 pozitifliği saptanmıştır. Lezyonların lokalizasyonu ve boyanma paterni epidermal p53 klonları ile uyumlu olup, kronik güneş ışığı hasarını düşündürmektedir.

BHK'da p53 gen mutasyon oranı %10-66 (4,8,11), immünpozitiflik oranı ise %0-92 arasında değişmektedir (4). Bu geniş aralık, incelenen tümörlerde altta yatan farklı etiyolojiler ya da farklı fiksasyon ve teknikler nedeniyle olabilir (4,10,16). Ayrıca immünhistokimyasal sonuçların p53 gen mütasyonunu gösteren kesin bir kanıt olarak kullanılamayacağı, bunun için gen analizinin gerektiği belirtilmektedir (4). Erken yaşta görülen tümörlerde UV'ye spesifik mütasyonlar saptanmış olup, bunların önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2). Sağlıklı normal epidermis ile BHK'lu olguların nontümöral epidermisleri arasında UV sonucu gelişen apoptozda farklılıklar olduğu ve BHK'lu hastaların kalıtsal olarak UV'ye bağlı hücrel hasara eğilimli olduğu bildirilmiştir (9). Buna karşın koyu derili popülasyonlarda, beyaz ırka göre daha az p53 mütasyonu saptanmıştır (4). Çalışmamızdaki BHK'ların %75.9'unda p53 pozitifliği ve nontümöral epidermis ile tümördeki p53 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptandı. Nontümöral epidermiste p53 pozitifliğinin olması BHK'da da p53 pozitifliğinin görülmesini artırmaktaydı. Ayrıca BHK'daki p53 pozitiflik seviyesi nontümöral epidermiste p53'ü pozitif olan olgularda daha fazla saptandı. Bu bulgulara göre nontümöral epidermisteki p53 pozitifliği, mütasyonu göstermemekle birlikte, tümöral hücrelerdeki ekspresyonla anlamlı ilişkisi nedeniyle BHK gelişim basamağındaki önemini gösterebilir. Olguların güneş gören bölgede lokalizasyonu, göreceli yüksek p53 pozitifliği, BHK gelişiminde UV ve p53 arasındaki ilişkiyi doğrulayabilir. Buna karşın p53 negatif olan olguların varlığı, güneş ışığından başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Klinikopatolojik çalışmaların bazıları p53 pozitifliğinin güneş ışığı ve yaşa bağımlı olduğunu bildirirken, lezyon yeri, yaş, cinsiyet ile p53 arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (3,15,17). Çalışmamızda p53 ekspresyonunun solid nodüler ve infiltratif tip arasında farklılık göstermediğini bulduk. Bununla birlikte p53 pozitifliği ve mütasyonunun agresif ve yüksek riskli tümörlerle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3,6,11).

Hücrenin apoptoza duyarlılığının önemli bir belirleyicisi, bcl-2 ailesindeki proteinlerin farklı ekspresyonlarıdır (14). Bcl-2 iyi bilinen anti-apoptotik, bax ise proapoptotik genlerdir. Çalışmamızda da gösterildiği gibi, bcl-2 bazal hücre tabakasında ve matür kıl follikülleri çevresindeki hücrelerde eksprese edilirken, bax protein suprabazal tabakalarda daha fazladır (1,4,5,14,18). Epidermis yüzeye doğru matüre oldukça bcl-2 ekspresyonunu kaybetmekte, bax protein eksprese etmektedir (1). Bu bulgular bcl-2 ailesi elemanlarının epidermisteki özelleşmiş dağılımını göstermektedir (14). BHK'lar yavaş büyüyen tümörlerdir ve yavaş büyümesiyle ilgili olarak yüksek apoptotik

aktivite en popüler teori olmuştur. Ancak tümör hücrelerinde yaygın bcl-2 ekspresyonunun saptanması ile bu teori geçerliliğini kaybetmiştir (5,13). BHK'da %67-100 oranında bcl-2 ekspresyonu bildirilirken (1,4,5), çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde olguların %74.1'inde bcl-2 pozitifliği saptandı. Ayrıca %51.9 olguda +3 seviyesinde homojen pozitiflik tespit edildi. Delehedde ve ark.'ları (14), BHK'larda nontümöral bazal keratinositlerden daha fazla olan bcl-2 ekspresyonu (yaklaşık 5.5 kat fazla) bildirmiş, benzer şekilde Ramdial ve ark.'ları (5) inceledikleri tüm BHK olgularında bcl-2 pozitifliği saptamıştır. Bununla birlikte Cho ve ark.'ları (4), koyu derili Koreli hastalarda beyazlara göre daha düşük olan bcl-2 pozitifliği (%39) saptamışlardır. Diğer taraftan çalışmamızda bcl-2 ekspresyonunun, solid nodüler ve infiltratif tip arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık. İnfiltratif tipte bcl-2 pozitifliği azalırken, solid nodüler tipte yüksek oranda gözlemlendi. Benzer şekilde literatürde bcl-2 pozitifliğinin nonagresif nodüler ve yüzeysel tip BHK'larda yüksek oranda olduğu, düşük seviyedeki bcl-2'nin agresif sklerozan subtipde korele olduğu bildirilmiştir (5,6).

Literatürde BHK'da bax ekspresyonu ile ilgili değişken veriler bulunmaktadır. Delehedde ve ark.'ları (14) BHK'da nonneoplastik epidermisten 2 kat fazla olan bax ekspresyonu, Tili ve ark.'ları (1) da %80 oranda bax immünpozitifliği bildirirken, Rossen ve ark.'ları (13) çalışmaya alınan tüm olguların negatif olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalar BHK'larda apoptozun bax dışında bcl-2 gen ailesinin daha az bilinen üyelerinden biri tarafından aktive edildiğini ya da bcl-2 gen ailesinden bağımsız apoptoz yolu tarafından düzenlendiğini ileri sürmüşlerdir (13). Benzer şekilde Murphy ve ark.'ları (9), normal deri ile BHK'ların nontümöral epidermisinde bax ekspresyonu açısından fark olmadığını bildirmişler, apoptozun diğer başlatıcı proteinler tarafından yürütüldüğünü düşülmüşlerdir. Çalışmamızda ise BHK'ların %44.4'ünde bax pozitifliği bulunmuştur. Bu bulgulara göre, BHK'da bax ekspresyonu olgular ve çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu sonuç, serilerin farklı olmasından, altta yatan farklı etiyolojilerden ya da doku tespit ve laboratuvar tekniklerinden kaynaklanabilir. Serilere göre değişen bulguların olması, bax ekspresyonunu etkileyen başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda bcl-2 ve bax ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunması, serimizdeki BHK'ların apoptoz düzenlenmesine bax proteinin katıldığını göstermektedir. Bununla birlikte tümör gelişim paterni ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Özet olarak bu çalışmada nontümöral epidermiste bazal tabaka boyunca devam eden bcl-2 pozitifliği ve heterojen özellikteki suprabazal bax pozitifliği, bcl-2 ailesi proteinlerin epidermiste özelleşmiş dağılımını göstermektedir. Gerek nontümöral epidermiste, gerekse tümör hücrelerinde yüksek oranlarda p53 pozitifliğinin saptanması ve birbirleriyle anlamlı pozitif korelasyonu, p53 ile kronik güneş ışığı hasarı ilişkisini ve BHK etiopatogenezinde UV'nin önemini göstermektedir. BHK'larda yaygın şekilde eksprese edilen bcl-2, tümör gelişim paternine göre ekspresyon değişikliği göstermektedir. Bulgularımız

BHK'da bax proteinin apoptoz düzenlenmesine katıldığı- nı ve bcl-2 ile pozitif korelasyonunu göstermekle birlikte, tümör gelişim paterni ile aralarında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Bu konuyu aydınlatmak için daha fazla sayıda olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Tilli CMLJ, Stavast-Kooy AJW, Ramaekers FCS, Neumann HAM. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 79-87.
- 2- Zhang H, Ping XL, Lee PK, Wu XL, Yao YJ, Zhang MJ, Silvers DN, Ratner D, Malhotra R, Peacocke M, Tsou HC. Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 158: 381-385.
- 3- Auepemkiate S, Boonyaphiphat P, Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma. *Histopathology* 2002; 40: 568-573.
- 4- Cho S, Hahm J-H, Hong Y-S. Analysis of p53 and bax mutations, loss of heterozygosity, p53 and bcl2 expression and apoptosis in basal cell carcinoma in Korean patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 841-848.
- 5- Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, Chetty R. Bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 283-291.
- 6- Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Müller B, Burg G, Urošević M, Dummer R. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: Recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and bcl-2. *Cancer* 2003; 98: 2708-14.
- 7- Bäckvall H, Wolf O, Hermelin H, Weitzberg E, Pontén F. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 259-266.
- 8- Giglia-Mari G, Sarasin A. TP53 mutations in human skin cancers. *Human Mutation* 2003; 21: 217-228.
- 9- Murphy M, Mabruk MJEMF, Lenane P, Liew A, McCann P, Buckley A, et al. Comparison of the expression of p53, p21, Bax and the induction of apoptosis between patients with basal cell carcinoma and normal controls in response to ultraviolet irradiation. *J Clin Pathol* 2002; 55: 829-833.
- 10- Bäckvall H, Asplund A, Gustafsson A, Sivertsson Å, Lundeberg J, Pontén F. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutation Research* 2005; 571: 65-79.
- 11- Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A, et al. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 228-234.
- 12- Bäckvall H, Strömberg S, Gustafsson A, Asplund A, Sivertsson Å, Lundeberg J, Pontén F. Mutation spectra of epidermal p53 clones adjacent to basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Experimental Dermatol* 2004; 13: 643-650.
- 13- Rossen K, Karabulut Thorup A, Hou-Jensen K, Krag Jacobsen G. Bax protein is not expressed by basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1998; 139: 472-474.
- 14- Delehedde M, Cho SH, Sarkiss M, Brisbay S, Davies M, El-Naggar AK, McDonnell TJ. Altered expression of bcl-2 family member proteins in nonmelanoma skin cancer. *Cancer* 1999; 85: 1514-22.
- 15- Kapucuoglu N, Boduroglu EC, Irkkan Ç, Pak I. Bazal hücreli karsinomda p53 protein ekspresyonunun immünhistokimyasal yöntemle saptanması. *Patoloji Bülteni* 2001; 18(1): 31-34.
- 16- Park HR, Min SK, Cho HD, Kim KH, Shin HS, Park YE. Expression profiles of p63, p53, survivin, and hTERT in skin tumors. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 544-549.
- 17- Callı Demirkan N, Colakoglu N, Düzcan E. Value of p53 protein in biological behavior of basal cell carcinoma and in normal epithelia adjacent to carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2000; 6: 272-274.
- 18- Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA, Sanguenza OP. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 169-175.