

## BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMDA LOKALİZE AMİLOİD BİRİKİMİ VE p53 PROTEİN EKSPRESYONU

İbrahim Hanifi ÖZERCAN Adile Ferda DAĞLI

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji, Anabilim Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 08.04.2006 Kabul Tarihi: 27.04.2006

### ÖZET

Bazal hücreli karsinomlarda (BHK) lokalize amiloid birikimi ile p53 protein ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Rastgele seçilen 50 BHK olgusu yeniden değerlendirilerek tanı doğrulandı. Hematoksilen Eozin boyalı kesitler tümörün histopatolojik alt tipi yönünden incelendi. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında alınan kesitlere anti p53 antikoru ve Kongo-Red uygulandı. p53 pozitifliği %5'den azsa negatif (0), %5-25 arası (+), %25-50 arası (++) , %50 ve üzeri (+++) olarak skorlandı. Amiloid birikimi polarize ışıkta, çok az (+), orta derecede (++) ve yoğun (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı

BHK'ların 21'i solid, 15'i adenoid, 10'u infiltratif ve 4'ü mikronodüler tip olarak değerlendirildi. Elli olgunun 32'sinde (%64) amiloid, 24'ünde (%48) p53 pozitif bulundu. Amiloid birikimi ve p53 pozitifliği ile cinsiyet, yaş ve histopatolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Amiloid birikimi ve p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $r:-0.052$ ,  $p>0.05$ ).

Çalışmamızda amiloid birikimi ve p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum BHK'daki amiloid birikimi ve p53 pozitifliğinin, tümörün uzun gelişim süreci ve ultraviyole ışınlarına daha uzun süre maruz kalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bazal hücreli karsinom, Amiloid, p53.

### ABSTRACT

#### Localized Amyloid Accumulation and p53 Protein Expression in Basal Cell Carcinoma

Our objective is to investigate the relation between localized amyloid accumulation and p53 protein expression in basal cell carcinoma (BCC).

Randomly chosen 50 BCC cases were re-evaluated, and the diagnosis was confirmed. Cross sections stained with hematoxylin eosin were examined to find out the histopathological subtype of the tumor. Anti-p53 antibody and Congo-Red were applied to the 4- $\mu$  thick sections cut out from the paraffin blocks. p53 positivity was scored as negative when it was below 5% (0), as (+) when it was between 5% and 25%, as (++) when it was between 25% and 50%, and as (+++) when it was above 50%. Amyloid accumulation was scored under polarized light between 1 and 3, as very low (+), moderate (++) , and intense (+++).

Of the BCCs, 21 were evaluated as solid, 15 as adenoid, 10 as infiltrative, and 4 as micronodular type. Of the 50 cases, 32 (64%) were found to have amyloid and 24 (48%) were found to have p53 positive. There was not any statistically significant correlation between amyloid accumulation and p53 positivity, and age, sex and histopathological type ( $p>0.05$ ). No significant relation was found between amyloid accumulation and p53 positivity ( $r:-0.052$ ,  $p>0.05$ ).

No significant relation could be found between amyloid accumulation and p53 positivity in our study . This suggests that amyloid accumulation and p53 positivity in BCC can be associated with extended development process of the tumor and prolonged exposure to ultraviolet rays.

**Key Words:** Basal cell carcinoma, Amyloid, p53.

### GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom insanlarda en sık görülen malign deri tümörüdür(1-4). Etiyolojisinde sorumlu tutulan başlıca faktör ultraviyole ışınlarıdır (5, 6). Amiloid çeşitli klinik durumlarda vücudun bir çok doku ve organında hücreler arasında depolanan bir proteindir. Amiloid birikimi, BHK, skuamöz hücreli

karsinom, Bowen hastalığı, aktinik keratoz ve seboreik keratoz gibi çeşitli deri lezyonlarında görülebilir (7-12). BHK'da görülen amiloidin apoptozis yoluyla dejenere epidermal keratinositlerden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte kesinlik kazanmamıştır (3, 8-15).

Normal p53 geninin görevi, mutajenik ajana maruz kalan hücrelerde DNA hasarı onarılamadığı zaman apoptozu uyarmaktır. p53 geni mutasyona uğradığında, tümör baskılayıcı gen özelliğini kaybederek hasarlı DNA replikasyonunun devamını sağlar. Nonmelanotik deri karsinomlarının etiolojisinde önemli rol oynayan ultraviyole ışınlarının p53 gen mutasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (16-18).

Çalışmamızda BHK'da lokalize amiloid birikimi ve p53 protein ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

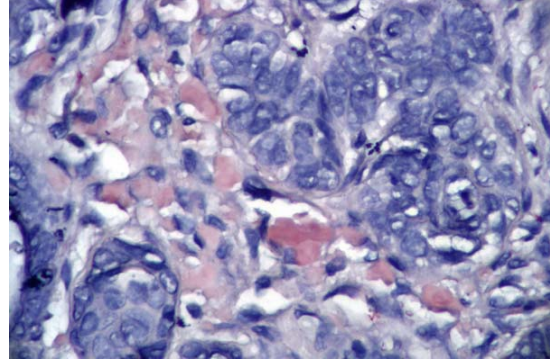
### GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında tanı alan rastgele seçilmiş 50 BHK olgusu çalışmaya alındı. Olgulara ait Hematoksilin Eozin ile boyalı preparatlar ışık mikroskopunda yeniden değerlendirilerek tanıları doğrulandı. BHK'un histopatolojik alt tipi yeniden değerlendirildi. Alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitlere Kongo kırmızısı ve immünohistokimyasal yöntemle anti p53 antikorunu uygulandı. Amiloid birikimi polarize ışıkta, çok az (+), orta derecede (++) ve yoğun (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı (3,19). p53 boyanması için koyu kahve renkli nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. p53 pozitifliği %5'den azsa negatif (0), %5-25 arası (+), %25-50 arası (++) , %50'den fazla ise (+++) olarak skorlandı (3). Verilerin istatistiksel analizinde ki-kare testi kullanıldı ve belirleyicilerin kendi aralarındaki ilişkileri ise Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

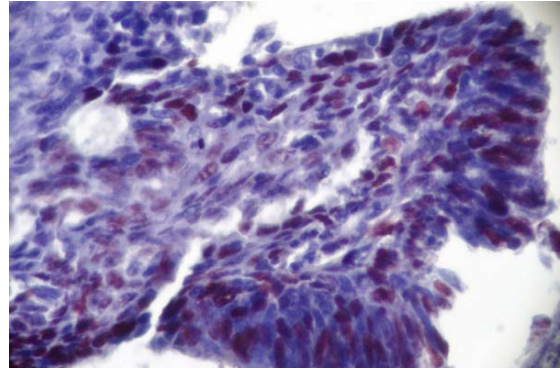
### BULGULAR

Yaşları 30 ile 88 arasında değişen 50 hastanın (yaş ortalaması 62.6±14.49) 31'i erkek (%62), 19'u kadındı (%38). BHK'ların 21'i solid, 15'i adenoid, 10'u infiltratif ve 4'ü mikronodüler histoloji gösterdi. Amiloid birikimi 50 olgunun 32'sinde (%64) mevcut olup tümör hücreleri arasında yada stromada küçük yuvarlak, oval homojen globüller şeklinde izlendi (Şekil 1). Yoğunluğu olguların 17'sinde (+), 10'unda (++)

ve 5'inde (+++) olarak bulundu (Tablo 1). Amiloid saptanan olguların 21'i erkek, 12'si kadın olup, 21'i 60 yaş ve üstü, 2'si 45 yaş ve altıydı. Amiloid pozitifliği ile cinsiyet, yaş ve histopatolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p>0.05). p53 pozitifliği 50 olgunun 24'ünde (%48) görüldü (Şekil 2). Bunlardan 14'ü (+), 4'ü (++) ve 6'sı (+++) boyanma gösteriyordu (Tablo 1). p53 pozitifliği ile cinsiyet, yaş ve histopatolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05). Amiloid birikimi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki de anlamlı bulunmadı (r:-0.052).



Şekil 1. Bazal hücreli karsinomda stromada pembe-kırmızı renkte boyanan oval homojen globüller şeklinde amiloid birikimi (Kongo-RedX400)



Şekil 2. Bazal hücreli karsinomda tümör hücrelerinde nükleer anti p53 antikorunu ile boyanma (İmmünperoksidazX200)

Tablo 1. Bazal hücreli karsinomun histolojik alt tiplerine göre amiloid ve p53 dağılımı.

|            |              | Amiloid |       |       |      | Total | p53   |       |      |      | Total |
|------------|--------------|---------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|-------|
|            |              | Yok     | +     | ++    | +++  |       | Yok   | +     | ++   | +++  |       |
| Histolojik | Solid        | 8       | 8     | 2     | 3    | 21    | 8     | 8     | 2    | 3    | 21    |
| Alt Tip    | Adenoid      | 6       | 3     | 5     | 1    | 15    | 10    | 3     | 0    | 2    | 15    |
|            | Mikromodüler | 1       | 3     | 0     | 0    | 4     | 2     | 1     | 1    | 0    | 4     |
|            | Infiltratif  | 3       | 3     | 3     | 1    | 10    | 6     | 2     | 1    | 1    | 10    |
| Total      | n (%)        | 18(%)   | 17(%) | 10(%) | 5(%) | 50(%) | 26(%) | 14(%) | 4(%) | 6(%) | 50(%) |

## TARTIŞMA

Tümörlerde amiloid birikimi ender olmakla birlikte, tiroidin medüller karsinomu ve adacık hücre tümörü gibi bazı endokrin neoplazmlarda tanısal bir kriter olarak kabul edilmektedir. Beyaz ırkta en sık görülen deri karsinomu olan BHK'da amiloid birikimi ve tümörün histopatolojik özellikleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır (8).

Bazal hücreli karsinomda tümör ve stroma arasında kendine özgü karışık bir ilişki vardır. İlk kez 1930 yılında Freudental tarafından BHK'daki amiloid birikimi tanımlanmıştır (10, 19). Daha sonra yapılan çalışmalarda BHK stromasında %28-75 arasında değişen oranlarda amiloid birikimi bildirilmiştir (3,8,9,20,21). Gül ve ark'ları (19) BHK'da amiloid birikimini %60 olarak saptarken, bizim çalışmamızda %64 olarak bulduk. Amiloid BHK'da tümör hücreleri arasında ve stromada yuvarlak yada oval, amorf, globüller şeklinde görülür. Kongo kırmızısında pembe-kırmızı renkte boyanırken, polarize ışıkta elma yeşili refle verir (3,7,8,10,19,20). Çalışmamızda olguların 17'sinde çok az (+), 10'unda orta derecede (++) ve 5'inde yoğun miktarlarda (+++) amiloid globülleri görüldü. Ancak Satti ve ark'larının (10) nadir olarak bildirdikleri yaygın amiloid birikimine bizim olgularımızın hiç birinde rastlamadık.

Bazal hücreli karsinomun histopatolojik tipine göre amiloid yoğunluğunun değiştiği bildirilmiştir (3,8,10,20). Yapılan çalışmalarda amiloid birikimi en sık solid ve adenoid tipte izlenmiştir (8,10). Bozdoğan ve ark'ları amiloidin nodüler yada yüzeysel gelişim paterni gösteren nonagresif tip BHK'larda, infiltratif morfea gelişim paternine sahip agresif BHK'lara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Gül ve ark'ları (19) çalışma gruplarını oluşturan solid, adenoid ve kistik tip BHK'lar arasında amiloid varlığı açısından anlamlı fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızda da amiloid pozitifliği en fazla solid ve adenoid tiplerde görülürken, histopatolojik tip ile amiloid pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Kapucuoğlu N, Cengiz Boduroğlu E, Irkkan Ç, Pak I. Bazal hücreli karsinomda p53 protein ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle saptanması. Patoloji Bülteni 2001; 18: 31-4
2. Marks R. Nonmelanotic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic. [Int J Dermatol](#). 1987; 26: 201-5.
3. Wang WJ, Huang JY, Wong CK, Chang YT. A study of secondary cutaneous amyloidosis in basal cell carcinoma in Chinese patients: lack of

BHK'daki amiloidin öncü proteini konusunda çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Benzer  $\beta$  proteini taşımaları nedeniyle öncü proteinin keratin olduğuna inanılmaktadır (3,9,10,22) Genetik olarak kontrol edilen bir hücre ölümü olan apoptozisi p53 gibi çeşitli onkogenlerin aktivasyonu başlatmaktadır (23). p53 gen aktivasyonu gibi bazı faktörlerin keratinositlerin apoptozuna neden olduğu ve böylece  $\beta$  konfigürasyonuna dönüşen tonofilamentlerin amiloid birikimine yol açtığı ileri sürülmektedir (3,24,25). BHK'da %0-66 arasında değişen oranlarda p53 pozitifliği (1,3,26-28) ve amiloidin apoptozis yoluyla dejenere epitelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, yapılan bir çok çalışmada p53 pozitifliği, apoptozis oranı, mitoz sayısı ve amiloid birikimi arasında ilişki bulunamamıştır (3,9,19). Ancak Looi ve ark'larının (8) yaptığı çalışmada apoptotik hücre sayısına paralel olarak amiloid birikiminin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda p53 pozitifliği %48 olup amiloid birikimi ile arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $r:-0.052$ ,  $p>0.05$ ). BHK'da amiloid birikimi ve p53 pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar dar kapsamlıdır. Amiloid tespitinde farklı tekniklerin kullanılması, az sayıdaki histopatolojik alt tip ile yaş grubunda çalışılması ve moleküler yöntemlerin kullanılmaması farklı sonuçların bulunmasına neden olmuştur. Deri karsinomlarının diğer tipleri ile karşılaştırıldığında yüksek mitotik aktivitesine rağmen BHK'un yavaş gelişim hızı ve iyi prognozunun nedeni açık değildir.

Sonuç olarak, çalışmamızda amiloid birikimi ve p53 pozitifliği arasında ilişki bulunmadı. Bu durum amiloid ve p53 pozitifliğinin BHK'un uzun gelişim süreci ve ultraviyole ışınlarına daha uzun süre maruz kalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle BHK etyopatogenezinde p53 gen mutasyonunun oynadığı rol, amiloid birikiminin oluşum mekanizması ve prognostik öneminin tayini moleküler yöntemlerle yapılacak geniş kapsamlı araştırmaları gerektirmektedir.

- correlation with bcl-2 or p53 protein expression. [Arch Dermatol Res](#). 2000; 292: 379-83.
4. [Mahmoud SF, Azadeh B](#). Basal cell carcinoma in Qatar. [Int J Dermatol](#). 1996; 35: 704-6.
  5. [Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, Lugo J, Prioleau PG, Albino AP](#). Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. [Am J Pathol](#). 1992; 141: 25-9.
  6. [Goldberg LH](#). Basal cell carcinoma. [Lancet](#). 1996; 347: 663-7.
  7. [Cox NH, Nicoll JJ, Popple AW](#). Amyloid deposition in basal cell carcinoma: a cause of apparent lack of sensitivity to radiotherapy. [Clin Exp Dermatol](#). 2001; 26: 499-500.
  8. [Looi LM](#). Localized amyloidosis in basal cell carcinoma. A pathologic study. [Cancer](#). 1983; 52: 1833-6.
  9. [Olsen KE, Westermarck P](#). Amyloid in basal cell carcinoma and seborrheic keratosis. [Acta Derm Venereol](#). 1994; 74: 273-5.
  10. [Satti MB, Azzopardi JG](#). Amyloid deposits in basal cell carcinoma of the skin. A pathologic study of 199 cases. [J Am Acad Dermatol](#). 1990; 22: 1082-7.
  11. [Layton AM, Cunliffe WJ, Jones W](#). Enhanced amyloid deposition in Bowen's disease treated with radiotherapy. [Br J Dermatol](#). 1991; 125: 606-7.
  12. [Speight EL, Milne DS, Lawrence CM](#). Secondary localized cutaneous amyloid in Bowen's disease. [Clin Exp Dermatol](#). 1993; 18: 286-8.
  13. [Hashimoto K, Kobayashi H](#). Histogenesis of amyloid in the skin. [Am J Dermatopathol](#). 1980; 2: 165-71.
  14. [Kobayashi H, Hashimoto K](#). Amyloidogenesis in organ-limited cutaneous amyloidosis: an antigenic identity between epidermal keratin and skin amyloid. [J Invest Dermatol](#). 1983; 80: 66-72.
  15. [Hashimoto K](#). Progress on cutaneous amyloidoses. [J Invest Dermatol](#). 1984; 82: 1-3.
  16. [Campbell C, Quinn AG, Angus B, Rees JL](#). The relation between p53 mutation and p53 immunostaining in non-melanoma skin cancer. [Br J Dermatol](#). 1993; 129: 235-41.
  17. [Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, Takeuchi T, Iwata J, Chen BK, Sonobe H](#). Sun-exposure- and aging-dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. [Virchows Arch](#). 1999; 434: 193-9.
  18. [Wikonkal NM, Berg RJ, van Haselen CW, Horkay I, Remenyik E, Begany A, Hunyadi J, van Vloten WA, de Gruijl FR](#). bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. [Arch Dermatol](#). 1997; 133: 599-602.
  19. Gül Ü, Zergeroğlu S. Bazal hücreli karsinomada lokalize amiloid. [Turkish journal of dermatopathology](#) 1998; 8: 1-3
  20. [Bozdogan O, Erkek E, Atasoy P, Kocak M, Birol A, Caydere M](#). Bcl-2-related proteins, alpha-smooth muscle actin and amyloid deposits in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. [Acta Derm Venereol](#). 2002; 82: 423-7.
  21. [Solanki RL, Arora HL, Anand VK, Gaur SK, Gupta R](#). Amyloid & amyloid-like deposits in basal cell epithelioma. [Indian J Med Res](#). 1988; 88: 291-4.
  22. [Chang YT, Wong CK, Chow KC, Tsai CH](#). Apoptosis in primary cutaneous amyloidosis. [Br J Dermatol](#). 1999; 140: 210-5.
  23. [Norris DA](#). Differential control of cell death in the skin. [Arch Dermatol](#). 1995; 131: 945-8.
  24. [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: 283-91.
  25. [Eto H, Hashimoto K, Kobayashi H, Fukaya T, Matsumoto M, Sun TT](#). Differential staining of cytoid bodies and skin-limited amyloids with monoclonal anti-keratin antibodies. [Am J Pathol](#). 1984; 116: 473-81.
  26. [Morales-Ducret CR, van de Rijn M, Smoller BR](#). bcl-2 expression in melanocytic nevi. Insights into the biology of dermal maturation. [Arch Dermatol](#). 1995; 131: 915-8.
  27. [Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR](#). Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. [J Cutan Pathol](#). 1998; 25: 153-9.
  28. [Barrett TL, Smith KJ, Hodge JJ, Butler R, Hall FW, Skelton HG](#). Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. [J Am Acad Dermatol](#). 1997; 37: 430-7