

مقایسه فراوانی بیان مارکرهای p53 و Ki-67 در انواع هیستولوژیک کارسینوم سلول بازال

دکتر علیرضا منصف*، دکتر اکرم انصار**، دکتر سحر بهنود***، دکتر حمیدرضا قدیمی پور****
دکتر سیدمصطفی قاسم زاده*****

دریافت: ۹۰/۱۱/۲۵، پذیرش: ۹۱/۴/۱۳

چکیده:

مقدمه و هدف: کارسینوم سلول بازال (BCC) شایعترین تومور بدخیم مبتلاکننده انسان است. در پاتوژنز این تومور بیش از همه نقش اشعه ماوراء بنفش شناخته شده است. علاوه بر این اخیراً برخی مارکرهای ایمونوهیستوشیمیایی مانند پروتئین p53 و یا آنتی ژن Ki-67 در پاتوژنز BCC مطرح شده اند. همچنین برخی مطالعات از آنها به عنوان عوامل پیش آگهی دهنده در موارد عود یا متاستاز نام برده اند. این مطالعه جهت تعیین فراوانی و شدت بیان این مارکرها در نمونه های BCC انجام شده است.

روش کار: مطالعه حاضر نوعی مطالعه توصیفی- تحلیلی است که بر روی ۱۰۰ نمونه بدست آمده از بیماران مبتلا به BCC انجام شده است. ابتدا نمونه ها با فرمالین فیکس شده و با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین با میکروسکوپ نوری مشاهده شدند و تایپ هیستوپاتولوژیک BCC تعیین شد. سپس با استفاده از کیت های آزمایشگاهی مخصوص از نظر p53 و Ki-67 مورد ارزیابی قرار گرفتند. لام های آماده شده از نظر بیان یا عدم بیان و نیز شدت بیان این مارکرها بررسی شدند. اطلاعات دیگری مانند سن، جنس، ناحیه آناتومیک درگیر و تایپ هیستوپاتولوژیک به همراه نتایج بدست آمده از بررسی این بیومارکرها استخراج شده و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 15.0 آنالیز شدند.

نتایج: از ۱۰۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۶۲٪ مرد و ۳۸٪ زن بودند. میانگین سنی مبتلایان $14/36 \pm 63/97$ سال بدست آمد. درصد فراوانی بیان Ki-67 و p53 به ترتیب ۶۰٪ و ۷۶٪ بود. از نظر شدت بیان Ki-67، ۳۰٪ نمونه ها بیان قوی و ۷۰٪ بیان ضعیف داشتند. این مقدار برای p53، ۳۰٪ بیان ضعیف و ۷۰٪ شدت بیان قوی از خود نشان دادند. از نظر ارتباط بین فراوانی و یا شدت بیان این مارکرها با متغیرهایی مانند سن، جنس، محل آناتومیک ضایعه، و تایپ پاتولوژیک ضایعات بررسی انجام شد که در اغلب موارد ارزش P بالاتر از رقم معناداری تعریف شده (۰/۰۵) بدست آمد، بجز در مورد ارتباط بین سن بیماران و شدت بیان Ki-67 در سنین پایین تر که میزان بیان این مارکر قویتر بود (P=0.036).

نتیجه نهایی: با توجه به نتیجه بدست آمده در مورد بیان p53 و Ki-67 در بیماران BCC می توان گفت از نظر فراوانی بیان این مارکرها مطالعه حاضر با سایر مطالعات همخوانی دارد اما از نظر ارتباط بین شدت بیان این مارکرها با واریان های پاتولوژیک خاص، جنس و با ناحیه آناتومیک مبتلا، مطالعه حاضر تأییدکننده این ارتباط نبود و تفاوت های بدست آمده از نظر آماری معنادار نبودند.

کلید واژه ها: ژن p53 / کارسینوم سلول بازال / آنتی ژن Ki-67

* دانشیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** دانشیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** متخصص پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان (sahar_behnoud@yahoo.com)

**** استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** دستیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه :

کارسینوم سلول بازال (BCC) یک تومور بدخیم پوستی است که در بسیاری از نقاط جهان شایع ترین تومور بدخیم انسان تلقی می گردد (۱). این تومور از سلول هایی شبیه به سلول های لایه بازال اپیدرم و یا ضمام آن تشکیل می گردد و علیرغم آنکه یک تومور بدخیم پوستی است به ندرت متاستاز می دهد (۲). شیوع آن هر روزه در حال افزایش است (۳) و در بسیاری از جوامع سن بروز این بدخیمی پوستی در حال کاهش یافتن است (۴). یک ضایعه کلاسیک BCC بصورت پاپول صورتی یا قرمز گوشتی (flesh colored) همراه با تانژکتازی تظاهر می یابد. ضایعات ممکن است دارای لبه ای برجسته و اریتماتوز باشند. انواعی از BCC با رفتار تهاجمی نیز وجود دارند که به صورت رشد سریع و اولسراسیون تظاهریافته و به تخریب بافت های اطراف مانند لب، چشم، گوش و یا بینی منجر می شوند (۵). پیشرفت ضایعات و زخمی شدن آنها می تواند منجر به ایجاد حفره در بافتهای زیرین شده و حتی به تخریب مفصل و استخوان و نهایتاً تخریب بافتی بیانجامد (۶). حداقل نیمی از موارد مرگ ناشی از BCC به دلیل گسترش مستقیم تومور به یکی از ارگانهای حیاتی می باشد (۷). در بین علل متفاوتی که برای ابتلای به BCC مورد ارزیابی قرار گرفته اند نور آفتاب بیش از سایر علل مورد توافق است. اشعه ماوراء بنفش بر سلولهای لایه اپی تلیال می تابد، در این لایه سلولهای پیش ساز (Precursor) این تومورها وجود دارند، اشعه ماوراء بنفش از طریق DNA این سلولها جذب می شود و منجر به ایجاد تغییرات DNA در برخی از ژنها در این سلولها می گردد. ایجاد این تغییرات ژنی موجب تغییر رفتار تومورال سلول مبتلا می گردد (۸). مهم ترین تغییرات و جهش های ژنی در ژنهای سرکوب کننده تومور (Suppressor genes) اتفاق می افتد. ژنهای p53 و PTCH اصلی ترین ژنهای هدف اشعه ماوراء بنفش تلقی می شوند. غیرفعال شدن این ژنها منجر به افزایش پرولیفراسیون سلولها می گردد (۹). BCC ها پروتئین p53 را بیان می کنند و در بین واریان های تهاجمی تر این بیان بارزتر است (۱۰، ۱۱). موتاسیون در ژن p53 در برخی مطالعات ۴۰٪ و در مطالعه ای در ۵۶٪ از موارد BCC گزارش شده است (۱۲، ۱۳) ضمن آنکه در مطالعات فراوانی که در این زمینه انجام شده است به طور متوسط

میزان بیان این ژن را در بیماران مبتلا به BCC از ۴۲٪ تا ۹۲٪ نیز ذکر نموده اند (۱۴، ۱۵). واریان های تهاجمی تر BCC با هایپرپلازی استرومال همراهند و بیان افزایش یافته p53 را از خود نشان می دهند (۱۶) از سوی دیگر آنتی ژن دیگری که در فرآیند پاتوژنز BCC مطرح شده است، Ki-67 می باشد، این آنتی ژن در تمام مراحل چرخه سلولی بجز در مرحله G₀ بیان می شود و در پایان چرخه سلولی به سرعت ناپدید می گردد. به همین دلیل Ki-67 مارکری قابل اعتماد برای بررسی نسبت و سرعت رشد تومورال است (۱۷). با توجه به آنکه این آنتی ژن مارکر قابل اعتمادی برای نشان دادن میزان ازدیاد سلولی است، محققان از این مارکر به عنوان یک معیار پیش آگهی (prognostic) در مورد تومورهای مختلف استفاده کرده اند (۱۸، ۱۹).

براساس مطالعات منتشر شده در مورد اهمیت ژن p53 و آنتی ژن Ki-67 در فرآیند سرطانزایی در مورد کانسره های پوستی از جمله BCC به نظر می رسد وجود جهش های ژنی و یا حتی افزایش بیان این مارکرها در نمونه های سلولی ممکن است بتواند به عنوان یک بیومارکر برای افزایش احتمال ابتلا به BCC و یا احتمال بالاتر عود همراه باشد. ما نیز در این مطالعه بر آن شدیم تا با بررسی این دو مارکر مهم (p53 و Ki-67) اولاً میزان فراوانی بیان آنها را در کارسینوم سلول بازال ارزیابی نماییم و ثانیاً ارتباط بین این مارکرها را با متغیرهایی مانند سن، جنس و واریانهای پاتولوژیک بررسی نماییم.

روش کار:

این مطالعه نوعی مطالعه به روش توصیفی - تحلیلی است که بر روی نمونه های پوستی مربوط به ۱۰۰ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول بازال انجام گرفته است. با توجه به آنکه مطالعه بر روی نمونه های بافتی و با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیماران انجام شد و نیز در فرم پرسشنامه مخصوص جمع آوری اطلاعات هیچ نامی از بیمار برده نشد، لذا ملاحظه اخلاقی خاصی بر مطالعه وارد نبود. بر اساس فرمول آماری تعداد ۱۰۰ نمونه برآورد شدند.

در آزمایشگاه نمونه های بیوپسی بدست آمده در بافر فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و با استفاده از پارافین قالب گیری شدند. جهت تأیید تشخیص BCC و نیز تعیین تایپ هیستوپاتولوژیک، برشهای بافتی بدست آمده از نمونه ها با

برای ارزیابی این مقیاس ها ابتدا توسط بزرگ نمایی کوچک نواحی که به صورت یکنواخت رنگ گرفته‌اند انتخاب و سپس با بزرگنمایی بالا (X400) تعداد سلولهای رنگ گرفته شمارش شده و میانگینی از تعداد هسته‌های مثبت در هر فیلد با درشت نمایی بالا بدست آمد. سپس نتایج حاصل از آزمایشات فوق به همراه اطلاعات به دست آمده از بیماران وارد فرم پرسشنامه مخصوص هر بیمار گردیده و پس از استخراج اطلاعات نهایی وارد فرم اطلاعات آماری (data sheet) مخصوص مطالعه شدند. در نهایت پس از اتمام مرحله جمع آوری اطلاعات و کدگذاری متغیرهای کیفی کلیه متغیرها وارد صفحه نرم افزار SPSS ver15 شده و با استفاده از آزمونهای آماری تی، مجذور کای و دقیق فیشر آنالیز شدند.

نتایج:

در بین ۱۰۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۶۲ نفر مرد (۶۲٪) و ۳۸ نفر زن (۳۸٪) بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $63/97 \pm 14/36$ سال بود. از نظر محل آناتومیک بروز ضایعات ۹۱ نمونه (۹۱٪) در نواحی در معرض آفتاب (صورت، گوش، روی بینی و ...) و ۹ مورد (۹٪) در نواحی پوشیده از آفتاب قرار داشتند. از نظر تایپ هیستوپاتولوژیک ابتدا ضایعات در ۱۰ گروه و سپس بر اساس رفتار تهاجمی و یا احتمال عود تومور در دو گروه پرخطر و کم خطر دسته بندی شدند. بر این اساس از بین ۱۰۰ مورد ۱۹ مورد ندولار، ۱۶ مورد میکروندولار، ۱۵ مورد ندولار + میکروندولار، ۱۵ مورد پیگمانته، ۱۴ مورد کیستیک، ۶ مورد سوپرفیشیال، ۶ مورد پیگمانته، ۵ مورد کراتوتیک، ۳ مورد آدنویید و ۱ مورد متاتیپیکال بودند. بر اساس کم خطر و یا پر خطر بودن نیز ۴۴ مورد پرخطر و ۵۶ مورد کم خطر بودند. در مورد بیان مارکرهای Ki-67 و p53، از مجموع ۱۰۰ نمونه ۶۰ نمونه (۶۰٪) دارای بیان Ki-67 بودند و ۴۰ نمونه Ki-67 را بیان نکردند. از بین این ۶۰ نمونه ۱۷ مورد بیان low، ۱۲ مورد بیان moderate و ۳۱ نمونه بیان high داشتند. از نظر شدت (severity) بیان مارکر Ki-67 نیز از بین ۶۰ نمونه مثبت از نظر بیان مارکر ۱۸ مورد (۳۰٪) دارای بیان قوی (strong) و ۴۲ مورد (۷۰٪) دارای بیان ضعیف (weak) بودند. در مورد p53 از نظر فراوانی بیان مارکر، ۷۶ (۷۶٪) مورد دارای بیان p53 بودند و ۲۴ مورد (۲۴٪) این مارکر را بیان نکردند. از نظر شدت (severity) بیان نیز از بین ۷۶ مورد

استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین رنگ آمیزی شده و توسط متخصص پاتولوژی مورد ارزیابی قرار گرفتند، سپس بر اساس زیر گروههای تعیین شده در ۱۰ گروه (ندولار- میکروندولار- ندولار+ میکروندولار- پیگمانته- کیستیک- آدنویید- کراتوتیک- مورفیک- سوپرفیشیال- متاتیپیکال) قرار داده شدند. انواع مورفه ایک، میکروندولار، سوپرفیشیال و متاتیپیکال به عنوان انواع پرخطر (high risk) و سایر انواع به عنوان واریانهای کم خطر (low risk) معرفی گردیدند.

جهت ارزیابی از نظر بیان p53 و Ki-67 از هر نمونه یک بلوک پارافینی مناسب انتخاب شد، بیان p53 با استفاده از کیت آزمایشگاهی مخصوص (Novocastra, mouse monoclonal antibody p53 protein; DO-7) و بیان Ki-67 با کیت آزمایشگاهی مخصوص (Novocastra, mouse monoclonal antibody Ki-67 protein; DO-7) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

کلیه مراحل برای هر نمونه یک بار با کیت p53 و یک بار با کیت Ki-67 انجام شدند. در هر run کاری از یک نمونه کنترل مثبت نیز استفاده شد که طبق توصیه کیت مورد استفاده کارسینوم پستان (که درصد زیادی از آنها رنگ پذیری p53 را نشان می دهند) برای p53 و نمونه لوزه برای Ki-67 بود. لام های رنگ شده توسط پاتولوژیست و دستیار پاتولوژی از نظر بیان یا عدم بیان P53، بیان یا عدم بیان Ki-67، شدت بیان p53 (Strong- weak) و شدت بیان Ki-67 (Strong- weak) توسط میکروسکوب نوری بررسی شدند. ارزیابی بیان هر یک از این مارکرها با استفاده از جداول ۱ و ۲ تعیین شد (۲۰، ۲۱).

جدول ۱: تعیین بیان p53 در نمونه های بافتی BCC

گرید	درصد هسته های رنگ گرفته
۱ ⁺	۱-۲۵
۲ ⁺	۲۶-۵۰
۳ ⁺	۵۱-۷۵
۴ ⁺	۷۶-۱۰۰

جدول ۲: تعیین بیان Ki-67 در نمونه های بافتی BCC

گرید	میانگین تعداد هسته های رنگ گرفته در هر فیلد با درشت نمایی بالا (HPF)
Low	۱-۳
Moderate	۴-۶
High	۷ و بیشتر

بحث:

مطالعه حاضر از نظر تعداد موارد مورد مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات مشابه اخیر از تعداد قابل قبولی برخوردار بوده است. تعداد نمونه های مورد بررسی در مطالعه حاضر بیشتر از مطالعات و گزارشات مشابه منتشر شده مانند مطالعات انجام شده توسط انصارین (۲۲)، هیلی (۲۳) و چاپروف (۲۴) می باشد.

از نظر توزیع جنسی، فراوانی نمونه ها در میان مردان بیشتر بوده است که با توجه به روش انتخاب نمونه ها در این مطالعه این تفاوت جنسی می تواند بیانگر احتمال بیشتر ابتلای مردان به این بدخیمی پوستی باشد. در برخی از مطالعات ابتلای به BCC دارای ارجحیت جنسی با احتمال ابتلای بیشتر مردان دانسته شده است، اما مطالعات دیگری نیز وجود دارند که وجود ارجحیت جنسی در ابتلای به این بدخیمی را رد کرده اند (۲۵). بات هکستال و همکارانش در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ منتشر کردند بروز بیشتر BCC را در مردان تأیید کردند (۶). مطالعه انصارین (۲۲) و نیز عبدالسید (۲۶) با ارجحیت درگیری مردان همراه بود، ضمن آنکه منابع معتبر ابتلای به BCC را در مردان نسبت به زنان محتمل تر دانسته اند، لیکن این افزایش احتمال تا این حد بارز نیست که جنسیت به عنوان ریسک فاکتوری برای ابتلای به BCC مطرح باشد (۲۷) البته بالاتر بودن احتمال ابتلای مردان به BCC را می توان مربوط به قرار گرفتن بیشتر مردان در معرض آفتاب به دلایل شغلی دانست.

در مطالعه حاضر میانگین سنی $۱۴/۳۶ \pm ۶۳/۹۷$ سال بود. این یافته با اطلاعات موجود در منابع مبنی بر ابتلای به BCC در سنین بالا مطابقت دارد، BCC به طور تیبیک بعد از دهه چهارم زندگی بوجود می آید (۲۸) افزایش میزان بروز BCC با بالاتر رفتن سن مورد توافق عمومی قرار دارد، با این حال مطالعات جدیدتری نیز وجود دارد که بیانگر کاهش سن ابتلای بیماران به BCC در سنین پایین تر از ۴۰ سال می باشد (۲۵) چنانکه به نظر می رسد مطالعه حاضر از نظر سن بیماران شرکت کننده در مطالعه با منابع معتبر و مطالعات منتشر شده اخیر مطابقت دارد.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر بیان p53 در ۷۶٪ موارد و Ki-67 در ۶۰٪ موارد مثبت بوده است. وجود موتاسیون در ژن p53 شایعترین تغییر ژنی در بین تمامی انواع کانسر

دارای بیان p53، ۲۳ مورد (۳۰٪) دارای بیان ضعیف و ۵۳ مورد (۷۰٪) دارای بیان قوی بودند. از نظر بیان p53 در بین واریانهای پاتولوژیک، این مارکر در بین ۴۴ مورد واریان های پرخطر در ۳۲ مورد (۷۲٪) و در بین ۵۶ مورد از واریانهای کم خطر در ۴۴ نمونه (۷۸٪) با ارزش P برابر با ۱/۰۰ بیان شده است. در مورد بیان Ki-67 در تایپ های پاتولوژیک، نیز این مارکر در واریان های پرخطر و کم خطر به ترتیب (۲۴/۴۴) معادل ۵۴/۵٪ و (۳۶/۵۶) ۶۴/۲٪ با P برابر با ۱/۰۰ بیان شده است. از نظر شدت بیان p53، موارد بیان شدید در واریانهای پرخطر ۶۵/۶٪ و در واریانهای کم خطر ۷۲/۳٪ با P برابر با ۰/۴۴ بدست آمد. در مورد Ki-67 نیز موارد بیان ضعیف در نمونه های پرخطر ۶۵/۲٪ موارد و در موارد کم خطر ۷۳٪ موارد را (با P برابر با ۰/۵۷) شامل شده است. از نظر ارتباط بین بیان این مارکرها با قرار داشتن در معرض آفتاب نیز یافته های مطالعه حاضر به این ترتیب بوده است که میزان بیان p53 در نواحی در معرض آفتاب و نواحی پوشیده از آفتاب به ترتیب عبارت از ۹۲٪ و ۸۷/۵٪ با P=۱/۰۰ بوده است. همچنین میزان بیان Ki-67 نیز در نواحی در معرض آفتاب و نواحی پوشیده از آفتاب به ترتیب عبارت از ۹۱/۷٪ و ۹۰٪ با P=۱/۰۰ بوده است. شدت بیان Ki-67 در بین نمونه های در معرض آفتاب در ۶۹/۱٪ ضعیف و در ۳۰/۹٪ قوی بوده است. در بین موارد پوشیده از آفتاب نیز بیان ضعیف و قوی به ترتیب ۸۰ و ۲۰ درصد بوده اند. از نظر بیان p53 نیز بیان ضعیف در ۶۸/۶٪ موارد در معرض آفتاب و ۸۳/۳٪ از موارد پوشیده وجود داشت (P در هر دو نمودار بیش از ۰/۰۵). از نظر ارتباط بین بیان مارکرها و سن نیز، میانگین سنی نمونه هایی که Ki-67 را بیان نکردند $۱۴/۹ \pm ۶۶/۴$ و میانگین نمونه هایی که این مارکر را بیان کردند $۱۳/۸ \pm ۶۲/۳$ با P برابر با ۰/۱۶ بدست آمد. علاوه بر آن در مورد شدت بیان Ki-67 نیز سن بیمارانی که بیان strong و weak داشتند به ترتیب ۶۴/۹۷ در برابر ۵۶/۶۷ با P برابر با ۰/۰۳ بود. در مورد p53 نیز میانگین سنی نمونه هایی که این مارکر را بیان داشتند $۱۳/۶ \pm ۶۳/۹۹$ و نمونه هایی که این مارکر را بیان نکردند $۱۳/۸ \pm ۶۳/۹۲$ با P=۰/۹۸ بوده است. از نظر شدت بیان p53 نیز میانگین سنی در موارد بیان ضعیف $۱۲/۵ \pm ۶۱/۰۴$ و در موارد بیان قوی $۱۳/۹ \pm ۶۵/۲$ با P=۰/۲۱ بدست آمد.

شده در منابع و مطالعات فوق مطابقت دارد. همچنین با توجه به یافته های مطالعه حاضر و بررسی مطالعات مشابه می توان گفت یافته های این مطالعه از نظر فراوانی بیان آنتی ژن Ki-67 در نمونه های کارسینوم سلول بازال با مطالعات مشابه دیگر همخوانی دارد.

یافته های دیگر مطالعه حاضر بیانگر آن بودند که ارتباط معناداری بین میزان بیان و یا شدت رنگ پذیری هسته ای با استفاده از روش های ایمنووهیستوشیمیایی p53 و Ki-67 با واریان هیستولوژیک BCC مشاهده نشد. علیرغم این می توان گفت که از نظر شدت بیان مارکرهای فوق، موارد بیان قوی برای p53 و موارد بیان ضعیف برای Ki-67 از فراوانی بیشتری برخوردار بودند.

بررسی ارتباط بین واریان های هیستولوژیک مختلف در BCC با میزان بیان مارکرهای IHC در تعداد محدودی از مطالعات انجام شده است. در مطالعات انجام شده توسط انصارین، رزا (۳۱)، بارت (۳۲)، شیا (۱۱) و کروسون (۱۶) بیان p53 در واریانهای تهاجمی بیش از واریانهای معمول بوده است. از سوی دیگر بر خلاف این مطالعات در مطالعات هیلی (۲۳)، دمیرکان (۳۳) و باثوم (۳۴) تفاوتی بین واریانهای مختلف BCC از نظر بیان مارکرهای p53 و یا Ki-67 پیدا نشد.

چنانچه به نظر می رسد بر اساس مطالعه حاضر و مقایسه یافته های آن با مطالعات فوق الذکر می توان چنین نتیجه گرفت که یافته های مطالعه ما تأییدکننده ارتباط بین فراوانی بیان و شدت رنگ پذیری هسته ها با واریانهای مختلف هیستوپاتولوژیک BCC نمی باشد. این نتیجه، با نتایج بدست آمده در برخی از مطالعات مشابه سازگار و با برخی ناسازگار است. این تناقض در بین مطالعات مختلف را می توان به علل مختلفی مانند روشهای آزمایشگاهی غیر یکسان و متنوع مورد استفاده در مطالعات مختلف، تنوع در انتخاب نمونه ها و بیماران (case selection)، مولتی فاکتوریال بودن پاتوژن BCC، عدم مطالعه وسیع و دقیق با دخالت دادن سایر فاکتورهای دخیل در پاتوژن BCC و ... نسبت داد.

متغیر دیگر مورد بررسی در مطالعه حاضر سن ابتلا به BCC در بین نمونه های مورد مطالعه بوده است که بر این اساس سن بیماران دارای بیان p53 اندکی بیش از بیماران بدون این مارکر بوده است. از نظر شدت بیان p53 نیز سن بیماران در موارد بیان strong بیش از موارد با بیان weak

در انسان است. در مطالعاتی که در بین انواع کارسینوم های سلول بازال انجام گرفت وجود این جهش در بین سلول های تومورال دارای محدوده ای بین ۴۲٪ الی بیش از ۹۰٪ ذکر شده است. ضمن آنکه ژن p53 می تواند علاوه بر یک ضایعه تومورال بر روی پوست سالم در معرض آفتاب و نیز پوست سالم اطراف یک ضایعه BCC ایجاد گردد. مارکر دیگر مورد مطالعه ما آنتی ژن Ki-67 بود. این مارکر در تمام مراحل چرخه سلولی بجز در مرحله G₀ بیان می شود و در پایان چرخه سلولی به سرعت ناپدید می گردد و به همین دلیل Ki-67 مارکری قابل اعتماد برای بررسی نسبت و سرعت رشد تومورال است (۱۷) چنانچه در منابع معتبر ذکر شده است میتوان از مارکر Ki-67 بعنوان یک مارکر برای نشان دادن فاز ازدیاد سلولی (proliferation) استفاده نمود، و بیان بارزتر این مارکر نشان دهنده سرعت بالاتر رشد تومورال است (۱۷).

در مطالعه گونزالس میزان فراوانی بیان Ki-67 در بافت تومورال نزدیک ضایعه، بافت دور از ناحیه تومورال و نیز در افراد کاملاً سالم به ترتیب ۶۲٪، ۵۳٪ و ۲۰٪ گزارش شد (۲۹).

در مطالعه هیلی و همکاران در سال ۱۹۹۵ درصد فراوانی بیان Ki-67 در موارد BCC اولیه بطور متوسط ۱۲٪ و در موارد تومورهای عودکننده ۲۲/۵٪ گزارش شد (۲۳).

در مطالعه چاپروف در سال ۲۰۰۸ درصد فراوانی بیان Ki-67، به طور میانگین برابر با ۵۵/۷٪ بود، با این حال این درصد در موارد BCC با پیش آگهی بد مانند انواع انفیلتراتیو بیش از سایر انواع بود (۲۴).

در مطالعه جانیسون و همکارانش درصد فراوانی بیان Ki-67 در موارد اولیه و عودکننده به ترتیب ۵۳٪ و ۶۸٪ گزارش شد (۳۰).

چنانچه در مطالعات فوق به نظر می رسد بیان مارکر p53 در موارد BCC متغیر می باشد، همچنان که در منابع معتبر نیز این محدوده در فاصله ۹۰-۴۲ درصد موارد گزارش شده است (۱۴، ۱۵). علیرغم وجود این محدوده وسیع و آمار متغیر اغلب منابع و مطالعات بیان این مارکرها را در نمونه های BCC افزایش یافته می دانند. بر اساس مطالعه ما بیان p53 در ۷۶٪ موارد و Ki-67 در ۶۰٪ موارد مثبت بوده است که با محدوده فراوانی بیان ذکر

- Rook's Textbook of dermatology. 8th ed. New York: Mosby, 2010; Chapter 52:18.
3. Valery PC, Neale R, Williams G. The effect of skin examination surveys on the incidence of basal cell carcinoma in a Queensland community sample: A 10-year longitudinal study. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:148.
 4. Leslie J, Christenson TA, Borrowman Celine MV. A Population younger than 40 years incidence of basal cell and squamous cell carcinomas. *JAMA* 2005;294(6):681-690
 5. Boyd AS. Tumors of the epidermis. In: Barnhill R, Crowson AN (eds). *Textbook of dermatopathology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2004, : 575-634.
 6. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* CD003412, 2007.
 7. Robinson JK, Dahiya M: Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol* 2003;139:643.
 8. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugović Mihić L, Bolanca Z, Simić D The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008 ;32 (Suppl 2):167-70.
 9. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Suppl 61): 17-19.
 10. Crowson AN, Pilavdzic D, Stranc M. Expression of p21WAF1/CIP1 in aggressive-versus non-aggressive-growth basal cell carcinoma: a comparative study. *Lab Invest* 1999;79:56A.
 11. Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol* 1992;141:25-29.
 12. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe SB. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005;152:43-51.
 13. Soehnge H, Ouhtit A, Ananthaswamy HN. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci* 1997; 2: 538-51.
 14. Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of non-melanoma skin cancers. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 4216.
 15. Ro YS, Cooper PN, Lee JA. p53 protein expression in benign and malignant skin tumor. *Br J Dermatol* 1993; 128: 237.
 16. Crowson AN, Magro CM, Pilavdzic D. Differential stromal p53 expression in human basal cell carcinoma. *Lab Invest* 1997;76:43A.
 17. Paus R, Rosenbach T, Haas N, Czarnetzki BM. Patterns of cell death: the significance of apoptosis for dermatology. *Exp Dermatol* 1993; 2: 3.
 18. Pierga JY, Leroyer A, Vielh P, Mosseri V, Chevillard S, Magde'nat H. Long term prognostic value of growth fraction determination by Ki-67 immunostaining in primary operable

بوده است، هر چند این موارد با توجه به ارزش P بدست آمده معنادار نبود. از سوی دیگر سن نمونه های مورد مطالعه حاضر در بین مواردی که Ki-67 را بیان نمودند اندکی کمتر از نمونه هایی بوده است که این مارکر را بیان نکرده اند. علاوه بر آن در مورد شدت بیان Ki-67 نیز سن بیمارانی که بیان قوی داشتند کمتر از نمونه هایی با بیان ضعیف بوده است. بر این اساس و با توجه به معنادار بودن تفاوت بین موارد بیان قوی با موارد بیان ضعیف از نظر شدت بیان Ki-67 در این مطالعه می توان نتیجه گرفت که افراد دارای سن بالاتر دارای بیان ضعیف تری از Ki-67 هستند. علیرغم این به دو دلیل این نتیجه گیری دارای محدودیت است، اولاً همانطور که قبل از این به آن اشاره شد مطالعه و یا ارزیابی مشابهی در مورد ارتباط بین سن و شدت بیان Ki-67 در منابع معتبر پزشکی وجود ندارد که امکان مقایسه و اعتبارسنجی بین یافته های مطالعه حاضر با سایر مطالعات را فراهم آورد و ثانیاً مطالعه ما در بین بیماران و یا نمونه های محدودی انجام شده است و امکان بررسی بیماران متنوع در محدوده های سنی متفاوت با توجه به تعداد نمونه های مورد بررسی فراهم نبوده است.

نتیجه نهایی:

بر اساس نتایج بدست آمده فراوانی بیان p53 و Ki-67 در مطالعه حاضر با سایر مطالعات همخوانی داشت اما از نظر ارتباط بین شدت بیان این مارکرها با واریانهای پاتولوژیک خاص، جنس و ناحیه آناتومیک مبتلا ارتباط معناداری بدست نیامد. در مورد ارتباط بین مارکرها با واریانهای هیستولوژیک نیز تفاوت معناداری بین تایپ های پرخطر و کم خطر اثبات نشد، از این نظر نیز مطالعه ما تأیید کننده نتایج برخی از مطالعات و ردکننده برخی دیگر بود. جهت ارزیابی بیشتر استفاده از روشهای آزمایشگاهی متفاوت، افزایش تعداد و تنوع موارد مورد مطالعه در آینده کمک کننده خواهد بود.

سپاسگزاری:

بدینوسیله از حوزه تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان بخاطر حمایت مادی از انجام این پروژه سپاسگزاری بعمل می آید.

منابع:

1. William DJ, Timothy G, Dirk ME. *Andrews disease of the skin; Clinical dermatology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: 895.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C.

- breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 57.
19. Popov Z, Hoznek A, Colombel M. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB 1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997; 80: 1472.
 20. Batinac T, Zamolo G, Jonjić N. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004 ;90(1):120-7.
 21. Bhaskar VS, Sheedan CE, Rhee SJ. The prognostic significance of proliferation associated nuclear protein expression in prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 85(7): 1569-76.
 22. Ansarin H, Daliri M, Soltani-Arabshahi R. Expression of P53 in aggressive and nonaggressive histologic variants of basal cell carcinoma. *Eur J dermatol* 2006;16(5):543-7
 23. Healy E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki 67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1995; 133: 737
 24. Chuprov IN. Immunomorphological features of cutaneous basal cell carcinoma. *Vopr Onkol* 2008; 54(6):715-719
 25. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence. *J Surg Res* 2010; 159: 545–556.
 26. 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
 27. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1036-1042
 28. Price MA, Goldberg LH, Levy ML. Juvenile basal cell carcinoma. *Ped Dermatol* 1994; 11: 176–177.
 29. Gonzalez-Moles MA, Bravo M, Vila IR, Acebal F, Gil-Montoya JA, Brenner S, Esteban F. Ki-67 expression in non-tumor epithelium adjacent to oral cancer as risk marker for multiple oral tumors. *Oral Dis* 2010; 16: 68–75.
 30. Janisson-Dargaud D, Durlach A, Lorenzato M, Grange F, Bernard P, Birembaut P. Aneuploidy, but not Ki-67 or EGFR expression, is associated with recurrences in basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 916–921
 31. De Rosa G, Staibano S, Barra E. P53 protein in aggressive and non aggressive basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1993;20:429-34.
 32. Barrett TL, Smith KJ, Hodge J, Butler R, Hall FW, Skelton H. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:430-7.
 33. Demirkan NC, Colakoglu N, Duzcan E. Value of p53 protein in biological behavior of basal cell carcinoma and in normal epithelia adjacent to carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2000;9:228-34
 34. Baum HP, Meurer I, Unterreger G. Ki-67 antigen expression and growth patterns of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 1993;285:291-5.

Archive