

بررسی بیان پروتئین P₅₃ در اشکال مهاجم و غیرمهاجم کارسینوم سلول بازال

چکیده

هدف از این مطالعه مقایسه بیان پروتئین P₅₃ در اشکال مهاجم و غیرمهاجم کارسینوم سلول بازال بوده است. BCC شایع‌ترین سرطان پوست در سفیدپوستان است که در مردان بیش از زنان دیده می‌شود. تهاجمی و غیرتهاجمی بودن تومور توسط تعدادی از معیارهای بالینی و آسیب‌شناسی تعیین می‌گردد. ژن P₅₃ یک ژن مهارکننده تومور می‌باشد که احتمالاً در کنترل رشد سلولی نقش دارد. جهش در این ژن سبب از دست رفتن کنترل رشد سلولی و در نتیجه بدخیمی می‌گردد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که در کارسینوم سلول بازال (Basal cell Carcinoma) در ۶۰-۴۰٪ موارد، حداقل به طور موضعی واکنش ایمنی مثبت برای P₅₃ وجود داشته است. این مطالعه مقطعی روی ۳۳ نمونه انجام شد و گزارش‌های آسیب‌شناسی مربوط به BCC در تمام بیمارانی که در فاصله سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۰، نمونه‌های بیوپسی آن‌ها به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان حضرت رسول اکرم ارجاع شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اطلاعات مورد نیاز از نظر سن، جنس، محل درگیری، سابقه رادیوتراپی و وجود ضایعات پوستی قبلی جمع‌آوری شد و لام‌های آسیب‌شناسی توسط آسیب‌شناس از نظر تهاجمی یا غیرتهاجمی بودن براساس معیارهای آسیب‌شناسی تقسیم‌بندی گردید. بلوک‌های پارافینی نمونه‌های مورد مطالعه با روش ایمونوهیستوشیمی از نظر میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج به دست آمده میزان و شدت مثبت شدن پروتئین P₅₃ در کارسینوم سلول بازال که از نظر بافت‌شناسی مهاجم بودند (ارتشاحی، مورفه‌آفرم) بیش از تومورهای غیرمهاجم (Circumscribed، سطحی) بوده است و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار مشاهده گردید ($Chi^2 P < 0.05$) بنابراین شناسایی زودرس پروتئین P₅₃ در مراحل ابتدایی کارسینوم سلول بازال، می‌تواند موجب شناسایی بهتر پیش‌آگهی تومور شود.

دکتر حبیب انصارین I

*دکتر مینا دلیری II

دکتر پیروز صالحیان دردشتی III

کلیدواژه‌ها: ۱- پروتئین P₅₃ ۲- کارسینوم سلول بازال ۳- سرطان پوست

۴- ایمونوهیستوشیمی

مقدمه

BCC یک نئوپلاسم بدخیم سلول‌های اپی‌تلیال است که ۴ برابر شایع‌تر از SCC می‌باشد.^(۱) BCC به ندرت متاستاز می‌دهد و از سلول‌هایی مشابه سلول‌های لایه بازال اپیدرم و ضمایم آن تشکیل می‌شود و بافت‌شناسی و استرومای

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر مینا دلیری جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های پوست به راهنمایی دکتر حبیب انصارین سال ۱۳۸۲. همچنین این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است. (شماره ثبت: ۲۰۷۵)
I) دانشیار بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.
II) استادیار بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زاهدان. (*مؤلف مسئول)
III) استادیار گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

بسیاری از ضایعات سطحی و برخی ضایعات ندولر کیستیک نیز به کار می‌رود. برای BCC، هیچ مرحله پیش بدخیمی وجود ندارد و رشد سریع تومور ناشایع است. انتشار تومور نادر بوده و متاستاز خونی و لنفی به ندرت رخ می‌دهد.

گونه‌های مختلف هیستولوژیک BCC عبارتند از: ندولار (شایع‌ترین)، میکروندولار، ارتشاحی، سطحی، دسموپلاستیک، انفانیدیولوسیستیک (Infundibulocystic)، آدنویید، کراتوتیک، BCC با تمایز به سمت سلول سباسبه، BCC با بخش مزانشیم بدخیم و BCC متاتیپیکال. جهت تعیین یک درمان مناسب، بیوپسی قبل از عمل کمک کننده می‌باشد. به طور کلی الگوهای رشد مهاجم تومور که شامل انواع مورفه‌آفرم، میکروندولار و انواع ارتشاحی (Infiltrative) می‌باشند، جهت درمان کامل به برداشتن جراحی با کنترل بافت حاشیه نیاز دارند. این تومورهای مهاجم به روش‌های جراحی سطحی خوب پاسخ نمی‌دهند اما تومورهای با رشد محدود مانند BCCهای سطحی و ندولار به انواع درمان‌ها پاسخ می‌دهند و گاهی جراحی‌های سطحی نسبت به برداشت کامل جراحی عوارض کم‌تری دارند.

ژن P₅₃ (ژن مولد سرطان) انکوژن است اما امروزه از جمله ژن‌های سرکوب کننده تومور محسوب می‌شود. محصول این ژن که روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار گرفته است، یک فسفوپروتئین هسته‌ای با وزن مولکولی ۵۳ کیلودالتون می‌باشد که در تمام سلول‌های طبیعی ظاهر و تولید می‌شود اما از آن جا که نیمه عمر کوتاهی دارد (۲۰-۶ دقیقه) شکل طبیعی آن یا نوع وحشی P₅₃ در داخل سلول تجمع نیافته و توسط روش‌های رنگ‌آمیزی IHC مشخص نمی‌شود. در صورتی که ژن زکر شده دچار جهش شود، فرآورده‌ای پروتئینی با نیمه عمر طولانی (۸-۴ ساعت) ایجاد می‌شود که به اندازه کافی در داخل هسته سلول تجمع یافته و به خوبی رنگ می‌گیرد. تغییر در این ژن، شایع‌ترین تغییری است که در سرطان‌های انسانی دیده می‌شود. علاوه بر آن ژن جهش یافته P₅₃ در سرطان‌های مثانه، آستروسیتوما، لوسمی، انواع سارکوما و مزوتلیوما دیده می‌شود.^(۵) مطالعات اخیر نشان داده‌اند که جهش‌های P₅₃ با شیوع

اطراف آن اختصاصی می‌باشد.^(۲) BCC شایع‌ترین تومور بدخیم پوستی در سفیدپوستان است^(۲) به طوری که سالانه ۹۰۰/۰۰۰ مورد در آمریکا تشخیص داده می‌شود.^(۳) این آمار در آمریکا بوده و از نظر جغرافیایی تفاوت‌های قابل توجهی وجود دارد به طوری که در استرالیا این آمار بالاتر است^(۳) و به میزان ۹۹٪ در نژاد قفقازی رخ می‌دهد.^(۱) BCC به طور شایع (۸۵٪ موارد) در نواحی سر و گردن دیده می‌شود و بینی شایع‌ترین محل درگیری است.^(۳) پس از آن کانتوس داخلی و پشت گوش نواحی شایع می‌باشند اما در پشت دست‌ها و ساعد، شایع نیست.^(۲) BCC در مردان شایع‌تر از زنان بوده^(۱) و از نظر سنی احتمال ابتلا به آن از کودکی تا هر سنی وجود دارد اما بیش از ۳٪ از بیماران در محدوده سنی بالای ۴۰ سال هستند.^(۲) ۴

BCC در سیاه‌پوستان با شیوع کم‌تری نسبت به جمعیت سفیدپوست رخ می‌دهد.^(۴) عوامل خطر برای بروز BCC عبارتند از: افراد با پوست روشن و موی قرمز، افرادی که به سختی برنزه می‌شوند^(۲)، وجود تعداد فراوان خال، کک و مک، الاستوزهای آفتابی و افرادی که سابقه آفتاب سوختگی در دوران کودکی دارند. آفتاب سوختگی‌های حاد، نسبت به قرار گرفتن تدریجی و تجمعی در نور آفتاب، عامل خطر بزرگ‌تری می‌باشد. سایر عوامل خطر شامل رادیوتراپی، تماس با آرسنیک، ایمونوساپرشن، هامارتوم‌های پوستی (خال سباسبه)، سندرم‌های ژنتیکی (گزودرماپیگمانتازوم، آلبینیسم، سندرم Bazex و سندرم گورلین) و وجود زخم‌های مزمن پوستی می‌باشد. تومور در مراحل اولیه، به طور شایع به صورت ضایعات برجسته و گرد، شفاف و کوچک که توسط یک اپیدرم نازک پوشیده شده است و روی آن عروق سطحی گشاد شده وجود دارد، دیده می‌شود. همچنین ممکن است نقاط پیگمانته کوچکی توسط عدسی قابل مشاهده باشد. BCC یک سیر پیش‌رونده با گسترش محیطی دارد که یک حاشیه نخ مانند، ندول با فروفتگی مرکزی یا زخمی خورنده و در حال گسترش ایجاد می‌کند. برخی از تومورها به قدری آهسته رشد می‌کنند که از اصطلاح خوش‌خیم برای آن‌ها استفاده می‌شود که این اصطلاح برای

انفیلتراتیو و مورفه آفرم به عنوان BCC مهاجم در نظر گرفته شدند. در مرحله بعد بلوک‌های پارافینی نمونه‌های بیماران از بایگانی بخش آسیب‌شناسی گرفته شد و با روش ایمنوهیستوشیمی رنگ‌آمیزی گردید سپس لام‌های رنگ‌آمیزی شده به طور مجدد توسط آسیب‌شناس در زیر میکروسکوپ مورد مطالعه قرار گرفت و درصد مثبت شدن و شدت مثبت شدن پروتئین P_{۵۳} تعیین شد. نمونه‌ها از نظر درصد مثبت شدن پروتئین P_{۵۳} در ۴ گروه I (صفر تا ۲۵٪)، II (۲۶-۵۰٪)، III (۵۱-۷۵٪)، IV (۷۶-۱۰۰٪) و از نظر شدت مثبت شدن پروتئین P_{۵۳} در ۳ گروه ملایم (+)، متوسط (++) و شدید (+++) قرار گرفتند. روش رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی روش مفیدی برای رنگ‌آمیزی مقاطع بافتی از نظر P_{۵۳} است. مزیت این روش بر رنگ‌آمیزی معمولی بافتی (مثلاً H&E) اختصاصی بودن آن می‌باشد. در IHC با استفاده از آنتی‌بادی‌های خاصی که در دسترس، است اجزای خاص داخل سلول که در واقع آنتی‌ژن محسوب می‌شوند مشخص می‌گردد.

رایج‌ترین روش‌های رنگ‌آمیزی IHC غیرمستقیم عبارتند از: ۱) Peroxidase-Antiperoxidase (P.A.P)، ۲) Avidin-Biotin-Conjugate method (ABC) که آنزیم مورد استفاده در آن پراکسیداز است. ۳) Biotin-Streptavidin amplified method که آنزیم مورد استفاده در آن Alkaline Phosphatase بوده و در مطالعه حاضر از آن برای رنگ‌آمیزی نمونه‌ها استفاده شده است.

مراحل رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی در این مطالعه عبارت بود از:

- مرحله اول: از بلوک‌های پارافینی نمونه‌های مورد بررسی برش‌هایی به ضخامت ۳-۵ میکرون تهیه شد (از هر نمونه ۲ برش یکی برای P_{۵۳} و دیگری به عنوان کنترل منفی) و برش‌ها پس از شناور شدن روی سطح آب روی اسلایدهای شیشه‌ای آغشته به L-lysine گذاشته شد و توسط قلم مخصوص محدود گردید.

بیش‌تری (تقریباً ۹۰٪) در سرطان‌های پوستی رخ می‌دهد.^(۱) جهش در ژن P_{۵۳} می‌تواند به صورت تک‌گیر، ارثی و خانوادگی رخ دهد. در مطالعه انجام شده توسط Waranya و همکاران نشان داده شد که میزان مثبت شدن P_{۵۳} در اشکال مهاجم BCC شایع‌تر است^(۴) (P=۰/۰۴). در مطالعه حاضر میزان مثبت شدن در BCC‌های مهاجم ۵۸/۳٪ و در BCC‌های غیرمهاجم ۴۰/۳٪ بوده است. در مطالعه DeRosa و همکاران در سال ۱۹۹۳^(۱) بیان پروتئین P_{۵۳} در اشکال کلینیکوپاتولوژیک مهاجم BCC بالاتر مشاهده شد. از آن جا که P_{۵۳} می‌تواند در رفتار آینده تومور نقش داشته باشد، بررسی تومور از نظر این پروتئین از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. تغییر این پروتئین یکی از مراحل ابتدایی در ایجاد سرطان است که می‌توان آن را در مرحله‌ای که سرطان محدود به اپی‌تلیوم است یا در اشکال دیسپلاستیک، مشخص کرد بنابراین تومورهایی را که خطر بالایی برای پیش‌رفت دارند، ممکن است بتوان حتی قبل از آن که به شکل مهاجم و خطرناک تبدیل شوند پیش‌بینی و مشخص کرد و اقدامات لازم را در مورد آن‌ها به عمل آورد.^(۷) با توجه به مطالب ذکر شده این مطالعه با هدف مقایسه بیان پروتئین P_{۵۳} در اشکال مهاجم و غیرمهاجم کارسینوم سلول بازال انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی، گزارش‌های آسیب‌شناسی مربوط به BCC در تمام بیمارانی که نمونه بیوپسی آن‌ها در فاصله سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۰ به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان رسول اکرم ارجاع شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. تعداد نمونه به دست آمده ۳۳ نمونه بود و اطلاعات مورد نیاز از نظر سن، جنس، محل ضایعه، سابقه وجود رادیوتراپی و ... تا حد امکان جمع‌آوری گردید سپس لام‌های مربوط به این بیماران از بایگانی آسیب‌شناسی گرفته شد و توسط آسیب‌شناس بعد از تعیین نوع BCC، تهاجمی بودن یا نبودن آن تعیین گردید. BCC‌های Circumscribed و سطحی (Superficial) به عنوان BCC‌های غیرمهاجم و BCC‌های

مرحله دوم: برش‌های بافتی ابتدا دیپارافینه و بعد آب دهی شدند. با عبور دادن نمونه‌ها از گزلیول، الکل و آب مقطر، بافر phosphate-buffered saline (PBS) به ترتیب زیر شکل گرفت: گزلیول، ۲ تعویض هر بار ۵ دقیقه، الکل ۱۰۰ درجه، ۲ تعویض هر بار ۳ دقیقه، الکل ۹۵ درجه، ۲ تعویض هر بار ۳ دقیقه، آب مقطر، ۵ دقیقه، آب مقطر، ۲ تعویض هر بار ۲ دقیقه، بافر PBC، ۵ دقیقه، $(PH=7/4 \pm 0/2)$.

مرحله سوم: برای از بین بردن فعالیت پراکسیداز آندوژن از Blocking reagent (آب اکسیژنه ۲٪ در متانول) استفاده شد. بدین ترتیب که پس از ریختن آب اکسیژنه ۲٪ روی برش‌های بافتی به مدت ۳۰ دقیقه، این برش‌ها در محفظه مرطوب در حرارت اتاق قرار داده شدند سپس ۳ بار شست‌وشو با بافر phosphate-buffered saline (PBS) صورت گرفت.

مرحله چهارم: برای دستیابی مجدد به آنتی‌ژن، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه تحت امواج مایکروویو قرار گرفتند و پس از سرد شدن با بافر PBS شست‌وشو داده شدند.

مرحله پنجم: آنتی‌بادی مونوکلونال P₅₃ به نمونه‌ها اضافه شد، به طوری که سطح برش‌ها را بپوشاند سپس به مدت ۶ ساعت در محفظه مرطوب در حرارت اتاق قرار داده شد. در این مرحله به نمونه‌های کنترل منفی PBS اضافه شد و ۳ نوبت شست‌وشو با بافر PBS انجام گردید.

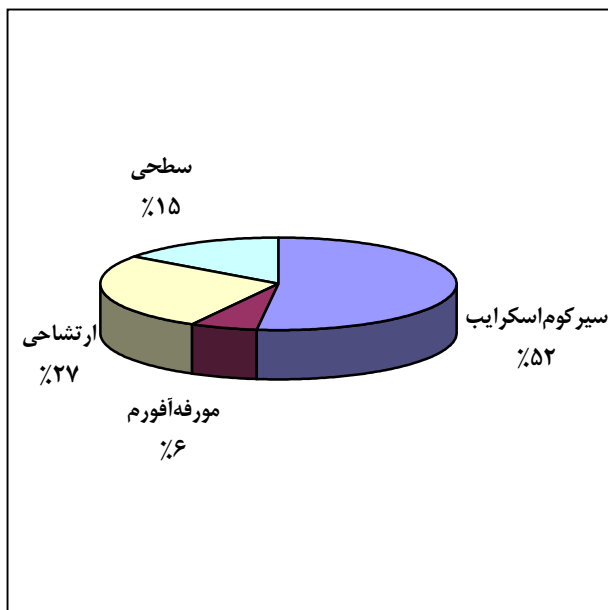
مرحله ششم Linking reagent (آنتی‌بادی ثانویه حاوی بیوتین): در این مرحله پس از اضافه شدن آنتی‌ایمونوگلوبولین حاوی بیوتین به نمونه، ۳۰ دقیقه در محفظه مرطوب در حرارت اتاق قرار گرفت سپس ۳ نوبت شست‌وشو با بافر PBS انجام شد.

مرحله هفتم Peroxidase labeled Ultra (Streptavidine): پس از افزودن Labeling reagent (ماده نشان‌دار) به نمونه‌ها، به مدت ۳۰ دقیقه در محفظه مرطوب در حرارت اتاق قرار داده شدند و پس از آن ۳ بار شست‌وشو با بافر PBS صورت گرفت.

مرحله هشتم: ماده کروموژن DAB به نمونه‌ها اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در محفظه مرطوب در حرارت اتاق

نتایج

در این مطالعه ۳۳ نمونه مورد بررسی قرار گرفت که ۷۸/۸٪ مرد و ۲۱/۲٪ زن بودند. محدوده سنی بیماران ۴۸-۷۸ سال و میانگین سنی آن‌ها $63/9 \pm 8/03$ سال بود. فراوانی انواع BCC در این مطالعه عبارت بود از: ۱۵٪ موارد نوع سطحی، ۵۲٪ موارد Circumscribed، ۶٪ موارد مورفه‌آفرم و ۲۷٪ موارد ارتشاحی (نمودار شماره ۱).

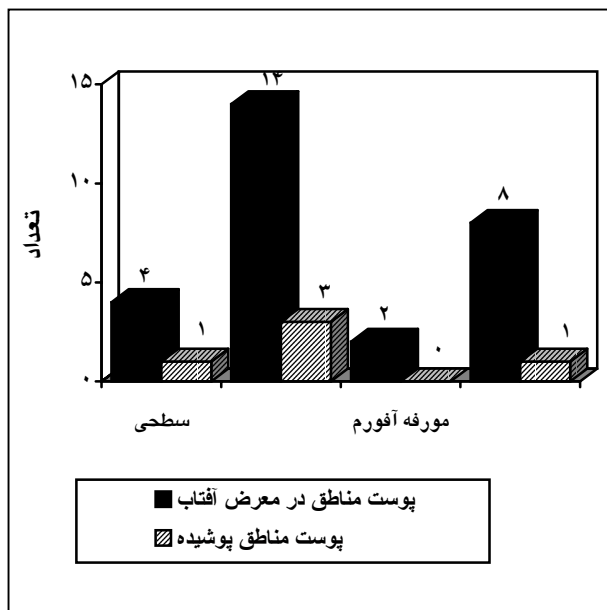


نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی BCC در افراد تحت مطالعه

در این مطالعه ۶۶/۷٪ موارد بررسی شده غیرمهاجم و ۳۳/۳٪ موارد مهاجم بودند و از نظر فراوانی محل ضایعات، ۲۱٪ در ناحیه بینی، ۱۵٪ در ناحیه گونه، ۱۵٪ در سر، ۹٪ در پیشانی، ۹٪ در گوش، ۹٪ در چین نازولیبیال، ۹٪ در کانتوس داخلی، ۶٪ در ناحیه تمپورال و ۶٪ در تنه مشاهده شدند. در ۸۴/۸٪ موارد BCC در نواحی در معرض آفتاب و در ۱۵/۱٪ در نواحی که در معرض آفتاب نبودند ایجاد شده بود (نمودار

میزان تظاهر پروتئین P₅₃ به طور کلی در ۳۰٪ موارد در گروه صفر تا ۲۵٪، ۳۶٪ موارد در گروه ۲۶-۵۰٪، ۳٪ موارد در گروه ۵۱-۷۵٪ و ۳۰٪ موارد در گروه ۷۶-۱۰۰٪ برحسب تهاجم تومور مشاهده شد (نمودار شماره ۴).

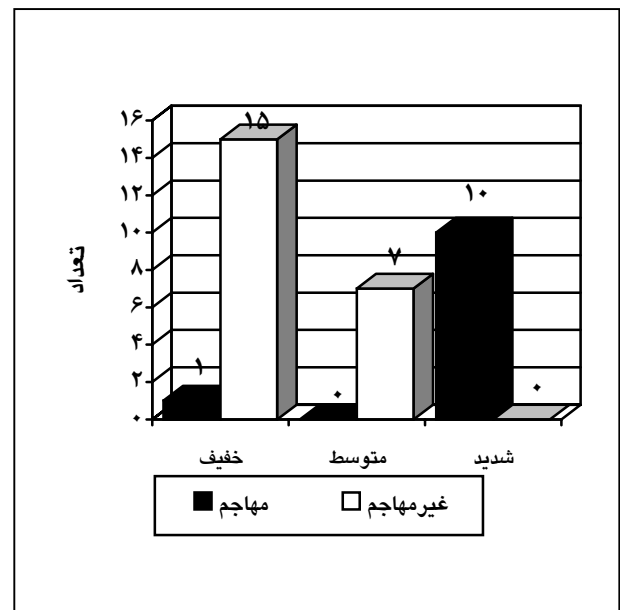
مقایسه میزان بروز پروتئین P₅₃ در بین تومورهای مهاجم و غیرمهاجم نشان داد که پروتئین P₅₃ در تومورهای مهاجم یعنی شکل‌های ارتشاحی و مورفه آفرم نسبت به اشکال غیرمهاجم یعنی شکل‌های Circumscribed و سطحی به میزان بیشتری تظاهر می‌یابد و اختلاف به دست آمده از نظر آماری معنی‌دار بود (Chi²P<۰/۰۵).



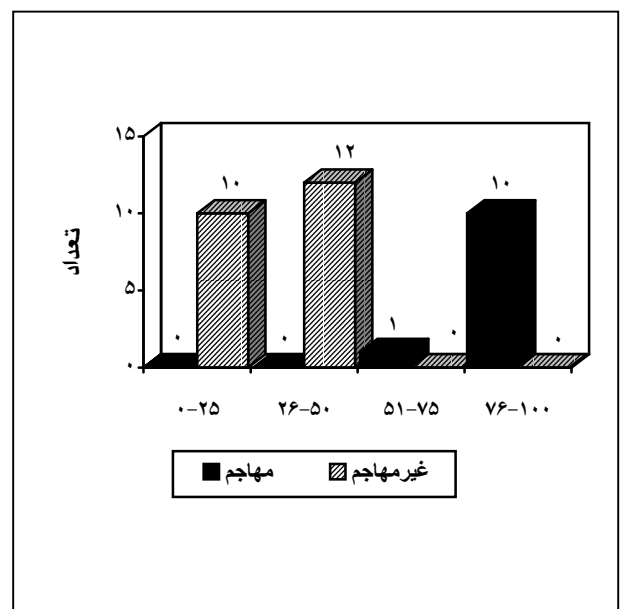
نمودار شماره ۴- توزیع فراوانی BCC براساس قرار گرفتن در معرض آفتاب

مقایسه شدت رنگ‌پذیری بافت بین تومورهای مهاجم و غیرمهاجم، نشان داد که شدت رنگ‌پذیری در تومورهای مهاجم بیشتر از تومورهای غیرمهاجم می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار بود (chi²P<۰/۰۵) (تصویر شماره ۱). رابطه میزان بروز P₅₃ با سن و جنس بیماران، از نظر آماری معنی‌دار نبود. در بررسی ارتباط بین میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ و سابقه رادیوتراپی مشخص شد که میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ در بیماران با سابقه رادیوتراپی

شماره ۲). در ۱۲/۱٪ موارد سابقه رادیوتراپی وجود داشت و در ۸۷/۹٪ موارد، بیماران سابقه‌ای از رادیوتراپی نداشتند. شدت رنگ‌آمیزی بافت برای پروتئین P₅₃ برحسب تهاجمی بودن تومور عبارت بود از: ۴۸/۳٪ موارد رنگ‌پذیری ملایم، ۲۱٪ موارد رنگ‌پذیری متوسط، ۳۰/۷٪ موارد رنگ‌پذیری شدید (نمودار شماره ۳).



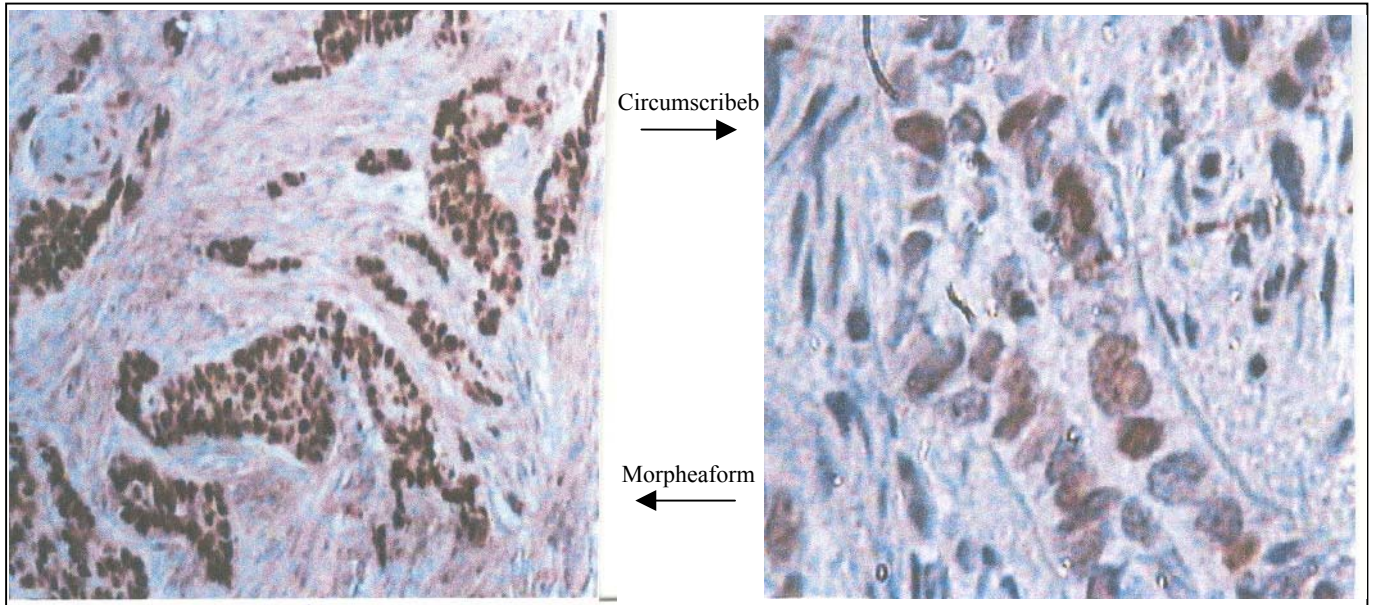
نمودار شماره ۲- توزیع فراوانی شدت رنگ‌پذیری پروتئین P₅₃ در نمونه‌های تهاجمی و غیرتهاجمی BCC



نمودار شماره ۳- میزان بروز پروتئین P₅₃ در نمونه‌های تهاجمی و غیرتهاجمی BCC

میزان بیان پروتئین P₅₃ را در شکل‌های کلینیکوپاتولوژیک مهاجم BCC بالاتر گزارش کرده‌اند. در مقایسه‌ای که از نظر شدت رنگ‌پذیری پروتئین P₅₃ بین تومورهای مهاجم و غیرمهاجم انجام شد، شدت رنگ‌پذیری

بیش‌تر از بیماران بدون سابقه رادیوتراپی است و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود ($\chi^2 P = 0.001$). در بررسی ارتباط بین میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ و قرار گرفتن در معرض آفتاب رابطه معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت.



تصویر شماره ۱- میزان بروز P₅₃ در ۲ نوع مختلف از BCC با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی

پروتئین P₅₃ در تومورهای مهاجم بیش از تومورهای غیرمهاجم بوده است که از نظر آماری معنی‌دار بود ($\chi^2 P < 0.05$) و با نتیجه مطالعه Waryana در سال ۲۰۰۰ مطابقت داشت.^(۴) میزان بروز پروتئین P₅₃ در بیماران با سابقه رادیوتراپی نیز به طور معنی‌داری بیش‌تر بوده است ($\chi^2 P < 0.05$). در مطالعه حاضر بین میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ و تماس با اشعه UV رابطه معنی‌داری از نظر آماری به دست نیامد که این مطلب می‌تواند ناشی از کم بودن تعداد نمونه‌های مربوط به نواحی دور از آفتاب و کم بودن تعداد نمونه‌های تومورهای مهاجم باشد، زیرا این موضوع ثابت شده است که اشعه UV در جهش ژن P₅₃ نقش دارد. از محدودیت‌های طرح می‌توان به هزینه‌های بالای آزمایشگاهی مطالعه اشاره کرد که سبب شد تا مطالعه در یک مقطع زمانی کوتاه و در یک ناحیه جغرافیایی خاص صورت گیرد. با وجود این توزیع سنی در افراد تحت مطالعه به صورت

بحث

مطالعات مختلف جهش در ژن P₅₃ را در تومورهای پوستی مختلف از جمله کراتوزهای آفتابی، کراتوآکانتوم، BCC، SCC، تریکوپاپی‌لیوما نشان داده‌اند.^(۹ و ۸) براساس مطالعات مختلف، میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ در BCC که شایع‌ترین تومور بدخیم پوست می‌باشد صفر تا ۹۲٪ گزارش شده است. تمام نمونه‌ها در مطالعه حاضر از نظر وجود پروتئین P₅₃ مثبت بودند اما از نظر میزان مثبت شدن، یک محدوده وسیع (۹۵-۱۲٪) به دست آمد.

مقایسه‌ای که در زمینه میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ بین تومورهای مهاجم و غیرمهاجم انجام شد، نشان داد که میزان مثبت شدن پروتئین P₅₃ در تومورهای مهاجم بیش از تومورهای غیرمهاجم می‌باشد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($\chi^2 P < 0.05$). این مطلب با مطالعات مشابه مانند مطالعه Waranya در سال ۲۰۰۰^(۴) و مطالعات Derosa در سال ۱۹۹۳^(۱) مطابقت دارد. این مطالعات نیز

protein accumulation in keratoacanthomas. Am J Dermatopathol 1995; 17: 335-8.

طبیعی بوده و قابل گسترش به گروه‌های سنی مشابه می‌باشد.

منابع

- 1- Kent A. Arndt, Philip E. Leboit, June K. Robinson, Bruce U. Wintroub. Cutaneous medicine and surgery, 1st ed. USA: WB Saunders; 1996. P. 1387-1402.
- 2- R.H. Champion, J.L. Burton, D.A. Burton, S.M. Breathnach. Rook text book of dermatology. 8th ed. UK: Black well science; 1998. P. 1679-84.
- 3- Irwin M. Freed berg, Arthur Z. Eisen, Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Thomas B. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. P. 857-64.
- 4- Waranya Boonchai, Michael Walsh, Margaret Cummings. Expression of P₅₃ in arsenic-related and sporadic basal cell carcinoma. Arch Dermatol 2000; 136: 165-98.
- 5- Ramzis Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia; WB. Saunders Company; 1999. P. 275-300.
- 6- De Rosa, Staibano S, Donofrio V, Bara E. P₅₃ protein in aggressive and non aggressive basal cell carcinoma. J Cutaneous pathology 1993; 20: 429-34.
- 7- Ivan Damjanov, James Linder. Anderson's pathology. 10th ed. USA: Lippincott Company; 1996. P. 16-162.
- 8- S. CHO, J-H. HAHM, Y-S. HONG. Analysis of P₅₃ and BAX mutations, loss of heterozygosity, P₅₃ and BCL₂ expression and apoptosis in basal cell carcinoma in korean patients. British Journal of Dermatology 2000; 144: 841-8.
- 9- Borkowski A, Bennett WP, Jones RT, Borkowski P. Quantitative image analysis of P₅₃

