بررسی تظاهر bcl-۲ در انواع مهاجم و غیرمهاجم بازال سل کارسینوما

دکتر پیروز صالحیان دردشتی I

*دکتر الهام امینی II

چکیده

Bcl-۲، ژن شناخته شده ضد آپوپتوز(مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) است که بدون اثر تحریکی بر تکثیر سلولی سبب افزایش مدت زمان حیات سلول می‌شود. تظاهر انکوژن bcl-۲ در انواع مختلفی از بدخیمی‌ها از جمله سرطان‌های با درجه بدخیمی پایین مانند Basal Cell Carcinoma(BCC) گزارش شده است. یافته‌های موجود در مورد تظاهر bcl-۲ در BCC متفاوت بوده و میزان بروزی معادل ٦٧ تا ١٠٠٪ را نشان می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی میزان و شدت تظاهر bcl-۲ در موارد غیرمهاجم BCC یعنی سطحی و محدود(Superficial، Circumscribed) و موارد مهاجم(نفوذ کننده و شبه مورفه‌آ یا Infiltrative، Morphea-like) بوده است. در این پژوهش از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد bcl-۲ برای ارزیابی کمی و کیفی تظاهر پروتئین حاصل از این انکوژن در نمونه‌های بافتی ثابت شده در فرمالین مربوط به ۳۳ مورد BCC استفاده شد. بدین ترتیب که ۲۲ مورد غیرمهاجم و ۱۱ مورد مهاجم مورد بررسی قرار گرفتند. میزان کمی رنگ‌پذیری سلول‌های تومورال برای bcl-۲ در ٤ گروه صفر تا ٢٥٪، ٥٠-٢٦٪، ٧٥-٥١٪، ٢٠٠-٧٦٪ رتبه‌بندی شد. شدت رنگ‌پذیری سلول‌های تومورال برای bcl-۲ به صورت خفیف، متوسط و شدید مورد ارزیابی قرار گرفت. bcl-۲ در تمام موارد BCC تظاهر پیدا کرد اما میزان و شدت تظاهر آن در موارد غیرمهاجم به صورت معناداری از نظر آماری بالاتر از موارد مهاجم بود(P=٠/٠٠١). تظاهر متفاوت bcl-۲ در زیرگروه‌های مختلف مهاجم و غیرمهاجم هیستوپاتولوژیک BCC پیشنهاد کننده این مطلب است که با وجود منشا گرفتن این تومور از سلول‌های قاعده‌ای(بازالویید) و محدود بودن موارد متاستاز تومور، BCC دسته ناهمگونی از تومورها را تشکیل می‌دهد. میزان و شدت رنگ‌پذیری موارد BCC با رشد غیرتهاجمی برای bcl-۲ نسبت به موارد BCC با رشد تهاجمی بیش‌تر است. به عبارت دیگر تظاهر بالای bcl-۲ می‌تواند بیان کننده رفتار مطلوب در تومور بوده و در تعیین پیش‌آگهی آن مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – bcl-۲ ۲ – BCC ۳ – انکوژن ۴ – آپوپتوز

مقدمه

انکوژن bcl-۲ روی کروموزوم ۱۸ قرار گرفته و یک پروتئین ٢٤ کیلودالتونی را کد می‌کند که این پروتئین در غشای هسته، رتیکولوم اندوپلاسمیک و غشای میتوکندری‌ها تظاهر پیدا می‌کند(۱).

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر الهام امینی جهت دریافت درجه دکترای تخصصی آسیب‌شناسی به راهنمایی دکتر پیروز صالحیان دردشتی، سال ۱۳۸۲.
هم‌چنین این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است(شماره ثبت: ۳۲/پ).

I) استادیار گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان هاشمی‌نژاد، خیابان والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.
II) دستیار آسیب‌شناسی، بیمارستان هاشمی‌نژاد، خیابان والی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

میزان بالای تظاهر bcl-۲ با کاهش مراحلی که به مرگ سلول منتهی می‌شوند، موجب افزایش طول عمر سلول از طریق کاهش آپوپتوز(مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) می‌گردد(۲).

بسیاری از انکوژن‌ها از طریق تحریک رشد، اثر خود را اعمال می‌کنند اما خصوصیت منحصر به فرد bcl-۲ آن است که بدون اثر تحریکی بر تکثیر سلولی، سبب افزایش مدت زمان حیات سلول می‌شود(۳).

تغییرات عملکردی در آنزیم‌های میتوکندریایی، مانند افزایش تظاهر گلوتاتیون پراکسیداز یا تغییر در ورود کلسیم به داخل میتوکندری به عنوان مکانیسم‌های پیشنهادی مطرح شده‌اند(٤). علاوه بر آن bcl-۲ عملکرد interleukin-1-β-Converting enzyme(یک سیستئین پروتئاز پیش برنده آپوپتوز) را تنظیم می‌کند(٥).

پروتئین bcl-۲ عضوی از خانواده پروتئین‌های تنظیم کننده آپوپتوز است که BAX و BCL-X را هم شامل می‌شود(٦).

هومودیمرهای Bax موجب افزایش آپوپتوزیس می شود در حالی که هترودیمرهای bax/bcl-۲ موجب مهار آپوپتوزیس می‌شود.

bax/bcl-۲ توسط p٥۳ که یک ژن سرکوب کننده تومور است، تحت نظارت قرار دارد. پدیده تظاهر بالای bcl-۲ در B-Chronic lymphocytic leukemia cells(B-CLL)(۷)، Lymphoma Follicular center cell(FCC)(۲) در سرطان‌های B-Cell با درجه بدخیمی بالا(۸)، در سرطان‌های ملانوسیت‌ها(۹) و هم چنین در فهرست رو به افزایشی از سرطان‌های اپی‌تلیال، شامل بدخیمی‌های ریوی(Small cell and non-small cell)(۱۰)، بدخیمی نازوفارنژیال در ارتباط با ویروس اپشتین بار(۱۱) و بدخیمی پروستات(۱۲) نشان داده شده است.

اولین بار ژن bcl-۲ در محل جابجایی کروموزومی کروموزوم‌های ١٤ و ١٨،(t١٤:١٨) در لنفوم FCC پیدا شد(۱۳) اما بعدها در غیاب این جابجایی در تومورهای FCC نیز دیده شد(۸).

bcl-۲ در تعدادی از بافت‌های طبیعی انسان، از جمله در ریشه موهای رویانی که شباهت‌های ریخت‌شناسی با بازال سل کارسینوما(BCC) دارد، تظاهر پیدا می‌کند(١٤). bcl-۲ در پوست، در کراتینوسیت‌های لایه بازال نشان داده شده است(۱٥).

یافته‌های موجود در مورد تظاهر bcl-۲ در بازال سل کارسینوما متفاوت بوده و میزان بروزی معادل ٦٧ تا ١٠٠٪ را نشان می‌دهد(۲۱-١٦).

با توجه به همانندی‌های زیست شناختی بین بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو با درجه بدخیمی پایین و BCC غیر مهاجم و شباهت ظاهری بین BCC غیرمهاجم با ریشه موهای رویانی و فولیکول مو که به نظر می‌رسد BCC از آن جا منشا می‌گیرد(۲۲)، این فرضیه که ممکن است bcl-۲ در موارد غیرمهاجم BCC (سطحی، محدود) بیش از موارد مهاجم(نفوذ کننده، شبه‌مورفه‌آ)، تظاهر پیدا کند مطرح شد.

هر چند مطالعاتی در تأیید این فرضیه در خارج از ایران انجام شده، هنوز مطالعه‌ای در این رابطه در ایران صورت نگرفته است. بدین منظور از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد پروتئین bcl-۲ برای ارزیابی کمی و کیفی تظاهر آن استفاده شد. هدف از این مطالعه بررسی میزان و شدت ظاهر bcl-۲ در موارد غیرمهاجم BCC(سطحی، محدود) و موارد مهاجم(نفوذ کننده، شبه مورفه‌آ)، بوده است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی تحلیلی روی نمونه‌های مربوط به بیمارانی که در سال‌های ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) مراجعه کرده بودند و گزارش آسیب‌شناسی تومور پوستی آن‌ها بازال سل کارسینوما بود، صورت گرفت. بدین منظور بلوک‌های پارافینی نمونه‌های بیماران از بایگانی بخش آسیب‌شناسی خارج شد و از هر کدام از نمونه‌ها برش‌های رنگ‌آمیزی شده هماتوکسیلین و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

ائوزین(H&E) تهیه گردید سپس توسط میکروسکوپ نوری از نظر وجود شکل‌های مختلف هیستوپاتولوژیک سطحی (Superficial)، محدود (Circumscribed)، نفوذکننده (Infiltrative) و شبه مورفه‌آ (Morphea-like)مورد بررسی قرار گرفت.

BCC سطحی به صورت تکثیر سلول‌های قاعده‌ای آتیپیکال که در ارتباط با سطح زیرین اپیدرم و همراه با جمع شدگی (Retraction) در استرومای اطراف سلول‌های تومورال می‌باشد، تعریف می‌شود.

BCC محدود به صورت پیش‌رفت لبولار سلول‌های قاعده‌ای آتیپیکال به داخل درم رتیکولار دیده می‌شود.

در BCC شبه مورفه‌آ سلول‌های قاعده‌ای تومورال به صورت رشته‌های باریکی در زمینه‌ای از استرومای فیبروزه فراوان مشاهده می‌گردد.

BCC نفوذ کننده، ظاهری بین شکل‌های محدود و شبه مورفه‌آ دارد بدین معنی که سلول‌های تومورال هم به صورت رشته‌ها و هم تجمعات کوچک و نامنظم در زمینه‌ای از استروما که تا حدودی دسموپلاستیک می‌باشد، نفوذ می‌کنند(۲۳).

شکل‌های هیستوپاتولوژیک محدود و سطحی رشد غیرتهاجمی و شکل‌های نفوذ کننده و شبه مورفه‌آ رشد تهاجمی در بافت دارند(۲۳).

ـ رنگ‌آمیزی bcl-۲: جهت رنگ‌آمیزی bcl-۲ ابتدا برش‌هایی به ضخامت ۳ میکرومتر از بلوک‌های پارافینی تهیه شد سپس برش‌ها بر سطح آب شناور شده و روی اسلایدهای شیشه‌ای آغشته به Poly-L lysine قرار گرفت. پس از آن نمونه‌ها پارافین‌زدایی شد و جهت از بین بردن فعالیت پراکسیداز اندوژن از Blocking reagent(آب اکسیژنه ۳٪ در متانول) استفاده گردید. پس از آن برای دست‌یابی مجدد به آنتی‌ژن(Antigen retrieval)، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه تحت تاثیر امواج میکروویو قرار گرفتند.

برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد bcl-۲ موش Anti human bcl-2 Oncoprotein mouse monoclonal antibody, IgG(antibody prediluted, clone 124; Signet, Dedham, MA, USA.), Level 2 Ultrastreptavidin Detection System(Signet, Inc.) که از روش Peroxidase labelled ultrastreptavidin-biotin همراه با DAB(3,3',Diaminobenzidine) به عنوان کروموژن بهره می‌گیرد، استفاده شد.

برای تشخیص اتصال‌های غیراختصاصی، از نمونه کنترل منفی استفاده گردید. بدین منظور مرحله اول رنگ‌آمیزی یعنی افزودن آنتی‌بادی مونوکلونال ضد bcl-۲ حذف شد.

برای کنترل مثبت از برش بافت لوزه انسان استفاده گردید. ضمایم پوستی، لایه قاعده‌ای اپیدرم و لنفوسیت‌های درم به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شدند.

وجود پروتئین bcl-۲ در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به صورت ایجاد رنگ قهوه‌ای در سیتوپلاسم سلول‌ها مشخص می‌شد. میزان کمی رنگ‌پذیری در سلول‌های تومورال در ٤ گروه صفر تا ۲۵٪، ۵۰-۲۶٪، ۷۵-۵۱٪ و ۱۰۰-۷۶٪ رتبه‌بندی شد.

شدت رنگ‌پذیری سلول‌های تومورال در نمونه‌ها به صورت خفیف، متوسط و شدید ارزیابی گردید. برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه نتایج به دست آمده، آزمون مربع کای Chi-Square به کار برده شد.

نتایج

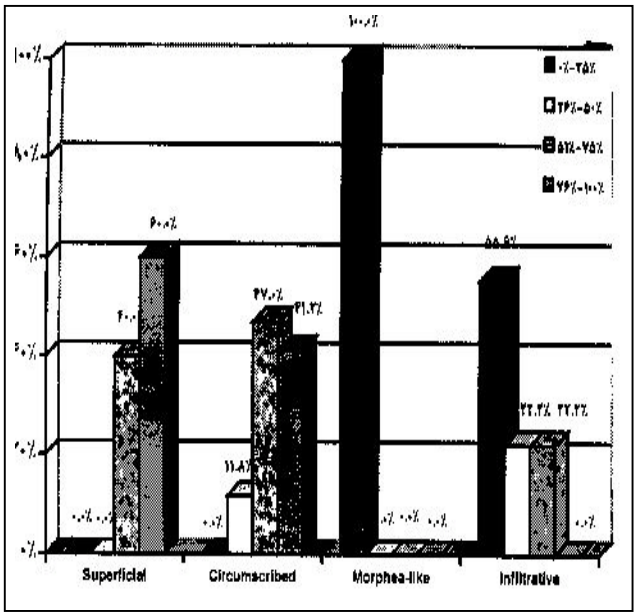
این مطالعه توصیفی تحلیلی با هدف بررسی میزان تظاهر bcl-۲ در انواع مهاجم و غیرمهاجم بازال سل کارسینوما روی نمونه‌های مربوط به بیمارانی که در سال‌های ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان رسول اکرم(ص) مراجعه کرده بودند و گزارش آسیب‌شناسی تومور پوستی بازال سل کارسینوما بود، صورت گرفت.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

از ۳۳ مورد بررسی شده، ۷ نفر زن و ۲۶ نفر مرد بودند.

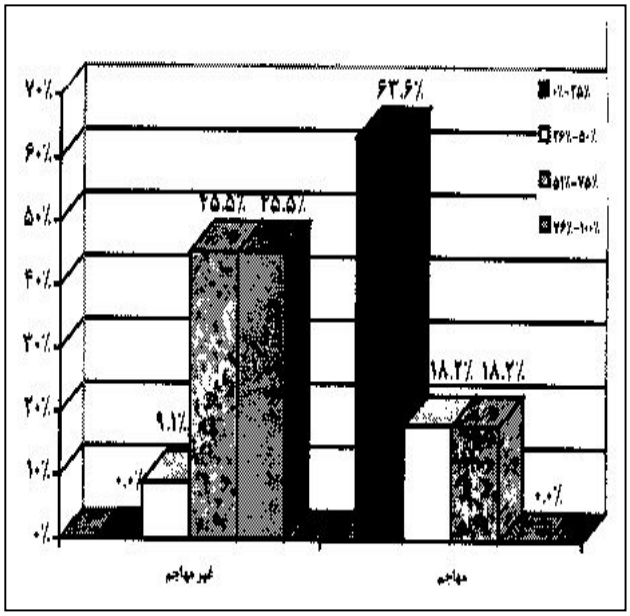
ضایعات در ۲۸ مورد در مناطقی از پوست بدن که در معرض تابش نور آفتاب قرار گرفته بودند و ۵ مورد در مناطقی از پوست بدن که در معرض تابش نور آفتاب نبودند ایجاد شده بود.

از نظر کمی بیش‌ترین میزان رنگ‌پذیری برای bcl-۲ به ترتیب در زیر گروه سطحی با بالاترین میزان و پس از آن زیر گروه محدود و به میزان کم‌تری در زیر گروه نفوذ کننده و با کم‌ترین میزان رنگ‌پذیری در زیر گروه شبه مورفه‌آ مشاهده شد($P=۰/۰۰۴$)(نمودار شماره ۱).



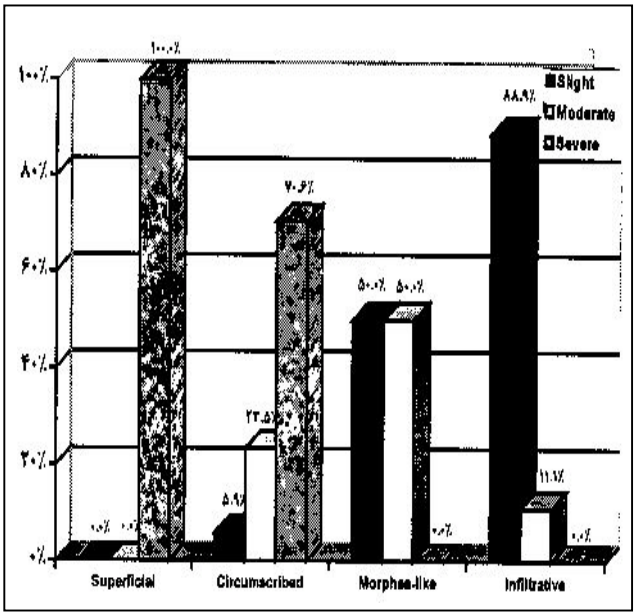
نمودار شماره ۱- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی زیرگروه‌های BCC به تفکیک میزان تظاهر bcl-۲

با توجه به غیرتهاجمی بودن زیر گروه‌های سطحی و محدود و تهاجمی‌بودن زیر گروه‌های نفوذ کننده و شبه مورفه‌آ تظاهر پروتئین bcl-۲ در موارد غیرمهاجم بیش تر از موارد مهاجم بازال سل کارسینوما بود($P=۰/۰۰۱$)(نمودار شماره ۲).



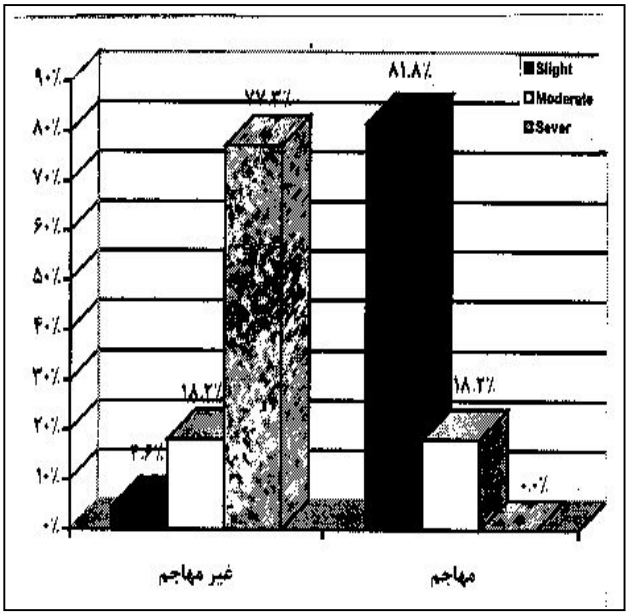
نمودار شماره ۲- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی انواع مهاجم و غیرمهاجم BCC به تفکیک میزان تظاهر bcl-۲

از نظر شدت رنگ‌پذیری، سلول‌های تومورال در زیر گروه‌های غیرمهاجم بازال سل کارسینوما با شدت بیش‌تری نسبت به موارد مهاجم رنگ گرفته بودند($P=۰/۰۰۱$)(نمودار شماره ۳و ٤).

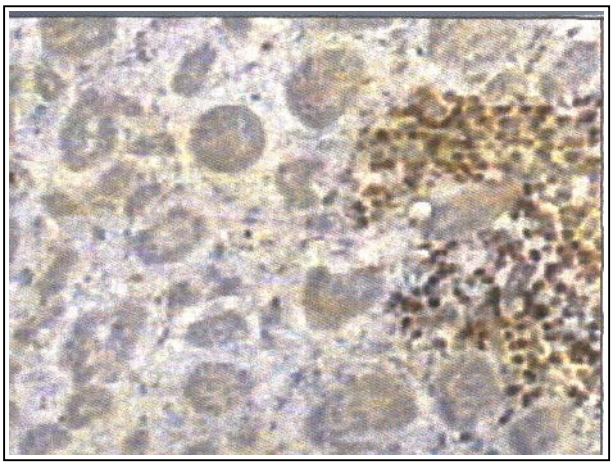


نمودار شماره ۳- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی زیرگروه‌های BCC به تفکیک شدت تظاهر bcl-۲

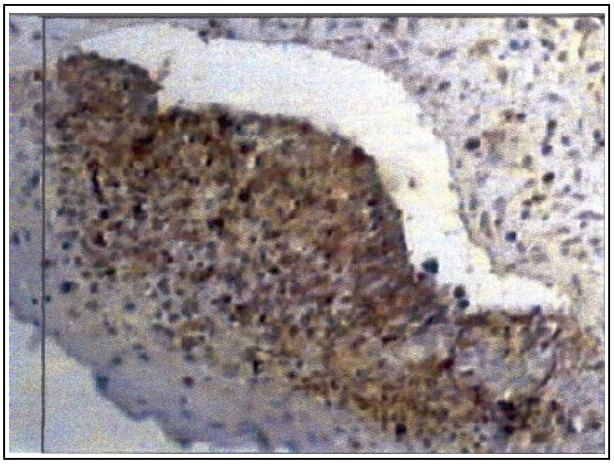
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]



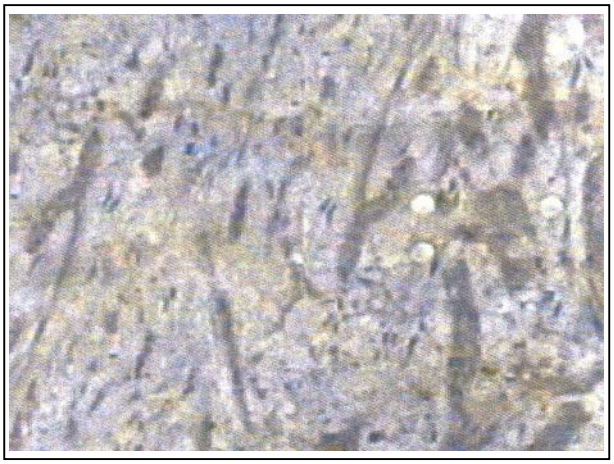
نمودار شماره ۴- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی انواع مهاجم و غیرمهاجم BCC به تفکیک شدت تظاهر bcl-۲



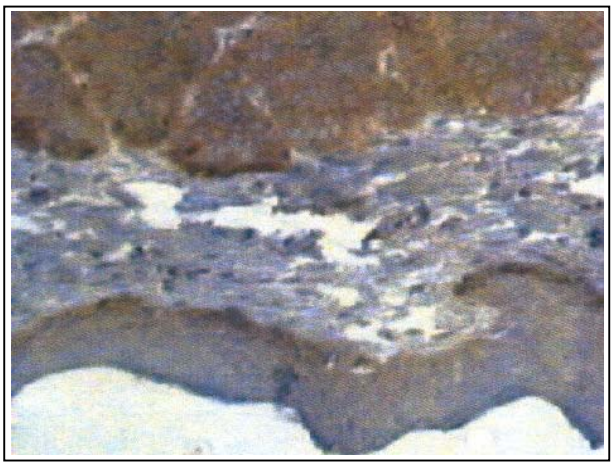
تصویر شماره ۱- BCC مهاجم: نمای نفوذکننده(Infiltractive) رنگ‌پذیری پایین برای bcl-۲ لنفوسیت‌ها با رنگ‌پذیری برای bcl-۲ در سمت راست



تصویر شماره ۲- BCC غیرمهاجم: نمای سطحی(superficial) رنگ‌پذیری بالا برای bcl-۲



تصویر شماره ۳- BCC مهاجم: نمای شبه مورفهآ (Morphea-Like). رنگ‌پذیری پایین برای bcl-۲



تصویر شماره ۴- BCC غیرمهاجم: نمای محدود (Circumscribed). رنگ‌پذیری بالا برای bcl-۲

بحث

تومورهای پوستی با منشا کراتینوسیت‌ها از شایع‌ترین تومورهای انسانی محسوب می‌شوند. با وجود این پاتوژنز مولکولی آن‌ها هنوز به خوبی مشخص نشده است(۱۶).

bcl-۲ به طور طبیعی روی غشای داخلی میتوکندری، در بافت‌های جنینی و بالغ تظاهر پیدا می‌کند اما آپوپتوز و عمل bcl-۲ ارتباطی با فعالیت تنفسی میتوکندری ندارد(۲۴). تظاهر پروتئین bcl-۲ در تمام بافت های اپی‌تلیالی، محدود به سلول‌های قاعده‌ای بوده و در سلول‌های سطحی‌تر که تمایز یافته‌اند دیده نمی‌شود. در نتیجه این مسئله مطرح می‌شود که bcl- ۲ در تداوم حیات سلول‌های پایه‌ای دخالت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

دارد و از طرفی مانع تجمع بیش از حد سلول‌های تمایز یافته می‌شود. در پوست هم bcl-۲ در لایه قاعده‌ای اپیدرم و فولیکول مو وجود دارد(۱۸و ۲۱). تظاهر bcl-۲ در BCC نشانه منشا گرفتن آن از سلول‌های پایه‌ای اپیدرم یا از سلول‌های بنیادین در برآمدگی فولیکول مو می‌باشد(۱۸و ۲۰). در مطالعه‌ای که Verhaegh و همکارانش روی تظاهر bcl-۲ در سرطان‌های پوستی غیر ملانومی انجام دادند تمام موارد BCC برای bcl-۲ رنگ‌پذیری داشتند اما تفاوتی در تظاهر bcl-۲ بین زیر گروه‌های مختلف BCC مشاهده نشد(۱۸). از سوی دیگر Crowson و همکارانش تظاهر متفاوت bcl-۲ را بین زیر گروه‌های غیرمهاجم و مهاجم BCC با ارجحیت تظاهر bcl-۲ در زیرگروه‌های غیرمهاجم گزارش کردند. رنگ‌پذیری سلول‌های تومورال برای bcl-۲ به میزان کم‌تر از ۲۵٪، در ۳ مورد از ۱٤ مورد Superficial BCC، تا ٤ مورد از ۱۳ مورد Circumscribed و ٦ مورد از ۱۰ مورد infiltrative و ۱ مورد از ۱ مورد Morpheaform و metatypical افزایش نشان داده بود(P=۰/۰۲۸)(۱۹).

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Ramdial و همکارانش در مورد تظاهر پروتئین bcl-۲ در زیرگروه‌های غیرمهاجم و مهاجم BCC صورت گرفت تظاهر قابل توجه این انکوپروتئین در زیرگروه‌های مهاجم مشاهده شد(P<۰/۰۱)(۲٦). در مطالعه حاضر تظاهر bcl-۲ در تمام موارد BCC مطرح کننده این مطلب است که این انکوپروتئین سبب تجمع تعداد زیادی از سلول‌های نئوپلاستیک که از سلول‌های پایه‌ای اپیدرم یا فولیکول مو منشا می‌گیرند شده و سبب ایجاد زیر گروه‌های غیرمهاجم BCC می‌گردد. پروتئین bcl-۲ طول عمر سلول‌های نئوپلاستیک را در زیر گروه‌های غیرمهاجم افزایش می‌دهد در نتیجه آن‌ها را در معرض مداوم عوامل سرطان‌زای پوستی که مهم‌ترین آن‌ها اشعه ماورای بنفش خورشید است قرار می‌دهد. این امر می‌تواند موجب افزایش موتاسیون در این سلول‌ها شده و آن‌ها را به سمت ایجاد زیر گروه‌های مهاجم BCC سوق دهد(۱۹). یکی از این موارد می‌تواند ایجاد موتاسیون در ژن p٥۳ در اثر اشعه ماورای بنفش خورشید باشد(۱۹). تظاهر متفاوت bcl-۲ در زیرگروه‌های مختلف مهاجم و غیرمهاجم هیستوپاتولوژیک BCC به نفع آن است که با وجود منشا گرفتن این تومور از سلول‌های قاعده‌ای و محدود بودن موارد متاستاز تومور، BCC دسته ناهمگونی از تومورها را تشکیل می‌دهد.

موارد BCC با رشد غیرتهاجمی(سطحی، محدود) با میزان و شدت بیش‌تری برای bcl-۲ رنگ می‌پذیرند در حالی که موارد BCC با رشد تهاجمی(نفوذکننده، شبه مورفه‌آ) رنگ‌پذیری کم‌تری را برای bcl-۲ نشان می‌دهند. با توجه به نتایج مطالعه حاضر و هم‌چنین مطالعات قبلی به نظر می‌رسد که تعیین تظاهر bcl-۲ در افتراق انواع مهاجم از غیر مهاجم BCC به خصوص در موارد مشکوک و در ارزیابی پیش‌آگهی تومور کمک کننده باشد. مطالعه‌ای دیگر با حجم نمونه بیش‌تر می‌تواند در این زمینه مفید واقع گردد.

منابع

1- Hockwnbery D., Nunez G., Milliman C. Bcl.2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death, Nature, 1990, 348: 334-336.

2- Vaux DL., Cory S., Adams JM. Bcl-2 gene promotes haematopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells, Nature, 1988, 335: 440-442.

3- Baer R. Bcl-2 breathes life into embryogenesis, Am J Pathol, 1994, 145: 7.

4- Lam M., Dubyak C., Chen L. Evidence that bcl-2 represses apoptosis by regulating endoplasmic reticulum-associated Ca2+ fluxes, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 6569-6573.

5- Oltvai ZN., Korsmeyer SJ. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes, Cell, 1994, 79: 189-192.

6- Vincent T., Devita JR., Samuel Hellman., Steven A. Rosenberg. Cancer, principles and practice of oncology, 6 th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins,2001,vol 2,PP: 2221.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

7- Schena M., Larsson L-G., Gottardi D. Growth and differentiation associated expression of bcl-2 in B-chronic lymphocytic leukemia cells, Blood, 1992, 79: 2981-2989.

8- Pzella F., Gatter KC., Mason DY. Bcl-2 protein expression in follicular lymphomas in absence of t 14; 18 translocation, Lancet, 1990, 336: 1510-1511.

9- Cerroni L., Soyer HP., Kerl H. Bcl-2 protein expression in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic nevi, m J Dermatopathol, 1995, 17: 7-11.

10- Ben-Ezra JM., Kornstein MJ., Grimes MM. Sall cell carcinomas of the lung express the Bcl-2 protein, Am J Pathol, 1994, 145: 1036-1040.

11- Lu QL., Elia G., Lucas S. Bcl-2 proto-oncogene expression in Epstein-Barr virus associated nasopharyngeal carcinoma, Int J Cancer, 1993, 53: 29-35.

12- McDonnell TJ., Tronocoso P., Brisbay SM. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with the emergence of androgen-independent prostate cancer, Cancer Res 1992, 52: 6940-6944.

13- Ngan B-Y., Chen-Levy Z., Weiss LM. Expression in non Hodgkin's lymphomas of the bcl-2 protein associated with the t(14:18) chromosomal translocation, N Engl J Med, 1988, 318: 1638-1644.

14- Lu QL., Poulsom R., Wong L. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues, J Pathol,1993,169:431-437.

15- Hockenbery D., Zutter M., Hichey W. Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death, Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88: 6961-6965.

16- Nakagawa K., Yamamura K., Maeda S., Ichihashi M. Bcl-2 expression in epidermal keratinocyte diseases, Cancer, 1994, 74: 1720.

17- Cerroni L., Kerl H. Aberrant bcl-2 protein expression provides a possible mechanism of neoplastic cell growth in cutaneous basal cell carcinoma, J Cutan Pathol, 1994, 21: 398.

18- Verhaegh MEJM., Sanders CJG., Arends JW., Neumann HAM. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in non-melanoma skin cancer, Br J Dermatol, 1995, 132: 740.

19- Crowson AN., Magro CM., Kadin ME., Strans M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma, Hum Pathol, 1996, 27: 355.

20- Mooney EE., Ruis Peris JM., O'Neill A., Sweeney EC. Apoptotic and mitotic indices in malignant melanoma and basal cell carcinoma, J Clin Pathol, 1995, 48: 242.

21- Morales-Ducret CRJ., Van de Rijn M., Lebrun DP., Smoller BR. Bcl-2 expression in primary malignancies of the skin, Arch Dermatol, 1995, 131: 909.

22- Ponten F., Ren Z., Nister M. Epithelial-stromal interactions in basal cell cancer. The PGDF system, J Inv Dermatol, 1994,102: 304-309.

23- David Elder., Rosalie Elenitsas., Christine Jaworsky., Bernett Johnson JR., Lever's Histopathology of the skin, 8 th edition,Newyork, Lippincott-Raven, 1997, PP: 719-731.

24- Craig RW. The bcl-2 gene family, Cancer Biol,1995, 6: 35.

25- Chang C-H., Tsai R-K., Chen G-S., Yu H-S., Chai C-Y. Expression of bcl-2, p53 and ki67 in arsenical skin cancers, J Cutan Pathol, 1998, 25: 457.

26- Ramdial Pratistadevi K., Madaree Anil., Reddy Roshilla., Chetty Runjan. Bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas, J cutan Pathol, 2000, 27: 283-291.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]

Evaluation of Bcl-2 Expression in Aggressive and Non-aggressive Basal Cell Carcinomas

P. Salehian Dardashti, MD [I] ****E. Amini, MD*** [II]

Abstract

Bcl-2, a well-known anti-apoptotic gene, promotes cell viability without cell proliferation. Expression of the bcl-2 oncogene is reported in certain low grade neoplasms including Basal Cell Carcinomas(BCCs). Bcl-2 expression in BCCs is contradictory, with 67-100% immunopositivity being reported. The purpose of this study was to evaluate bcl-2 expression in the indolent variants of BCC, namely superficial and circumscribed subtypes and their aggressive counterparts; infiltrative and morphea-like subtypes. Anti-human bcl-2 monoclonal antibody was used to identify its protein product in formalin-fixed tissue from 33 BCCs. 22 histophathologically non-aggressive and 11 aggressive subtypes were investigated. Quantity of decoration of tumor cells for bcl-2 was graded in the following fashion: 0 to 25%, 26% to 50%, 51% to 75%, 76% to 100%. Intensity of decoration was evaluated as slight, moderate and intense. Bcl-2 expression was observed in all of the BCCs, but high bcl-2 expression was statistically a significant feature of non-aggressive BCCs(P=0.001). Different bcl-2 expression in various non-aggressive and aggressive histopathological subtypes of BCCs suggests that despite the common derivation of these tumors from a primitive basaloid stem cell and a limited potential for metastasis, they form a heterogeneous group of tumors. While the superficial and circumscribed BCCs are indolent slow-growing tumors with high bcl-2 labeling, the aggressive BCCs are infiltrative and morphea-like tumors with low bcl-2 labeling. High expression of bcl-2 may indicate a more favorable prognosis in BCCs.

Key Words: 1) Bcl-2 2) BCC 3) Oncogene 4) Apoptosis

This article is a summary of the thesis by E.Amini, MD for the degree of specialty in Pathology under supervision of P. Salehian Dardashti, MD in 2002. It has also been conducted under financial support of undersecretary of research of Iran University of Medical Sciences and Health Services.(No.P/32)

I) *Assistant Professor of Pathology. Hashemi Nejad Hospital, Vali-Nejad Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

II) *Resident of Pathology. Hashemi Nejad Hospital, Vali-Nejad Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-10-09]