

Bazal Hücreli Karsinom Hastalarında HLA Antijenleri

Melek Kesir Koç*, Nahide Onsun**, Yasemin Balsever Kural**
Fatma Savran Oğuz ***

* SSK Göztepe Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Özet

Bazal hücreli karsinom (BHK), orijinini bazal hücre tabakasının pluripotansiyel primordiyal hücrelerinden alan, özellikle beyaz tenli insanlarda en sık görülen, derinin malin tümörüdür. BHK'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle BHK ile HLA-DR grubu arasında ilişki olabileceği lehinde sonuçlar alınmıştır. Türkiye'de bu yönde yapılmış herhangi bir çalışma olmadığı için biz kendi popülasyonumuzda BHK ile HLA arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Histopatolojik olarak BHK tanısı konulan 40 olguda HLA grupları araştırıldı. Sağlıklı ve akrabalık ilişkisi olmayan 63 kişi kontrol grubu olarak değerlendirildi. HLA-A ve HLA-B antijenleri Terasaki mikrolenfositotoksitesite yöntemi ile HLA-DR ise PCR-SSP "low resolution" ile DNA düzeyinde tiplene yapılarak belirlendi.

Çalışmamızda bu konuda yapılanlar ile uyumlu olarak BHK ile HLA-DR antijenleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca HLA-A ve HLA-B antijenleri ile de pozitif bir ilişki olabileceği yönünde bulgular tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, HLA antijenleri

Koç MK, Onsun N, Kural YB, Oğuz FS. Bazal hücreli karsinom hastalarında HLA antijenleri TÜRKDERM 2004; 38: 271-276

Summary

Basal cell carcinoma (BCC), is a malign skin tumor which originates from pluripotential cells of the basal cell layer and it is most frequently seen among caucasians. The etiology of BCC has not been able to completely known.

In the previous studies, a probable correlation especially between BCC and HLA-DR groups were mentioned. In a BCC series consisted of 40 patents HLA groups was investigated to determine any such relation between BCC and HLA in Turkish people. A control group consisted of 63 healthy individuals, with no blood relation, was used.

HLA-A and HLA-B antigens were determined by Terasaki microlymphocytotoxicity method and HLA-DR antigens were determined by conducting to type at DNA level through with PCR-SSP "low resolution".

In our study which investigates the correlation between BCC and HLA antigens, we found a positive correlation between BCC and HLA-DR antigens, coherent with previous findings. We also found that there might be a positive correlation between HLA-A and HLA-B antigens.

Key Words: Basal cell carcinoma, HLA antigens

Koç MK, Onsun N, Kural YB, Oğuz FS. HLA antigens in basal cell carcinoma patients. TÜRKDERM 2004; 38: 271-276

BHK beyaz tenli insanlarda en sık görülen tümördür. Tanı konulan tüm kanserlerin 1/3' ünü oluşturur; tüm ırklarda görülmekle beraber Asya kökenlilerde, Japonlarda, Çinlilerde ve siyah ırkta oldukça nadirdir¹. BHK'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak pek çok çevresel faktörün predispozan olarak rol oynadığı bilinmektedir.

Ultraviyole bu faktörlerin başında gelmektedir^{1,2}.

İmmün yanıtın genetik kontrolü bir grup gen tarafından yönetilir ve bu genler bireyler arasında farklılıklar gösterir. Bu farklılık genetik polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Genetik polimorfizm immün sistemin

Alındığı Tarih: 23.09.2004 **Kabul Tarihi:** 19.11.2004

Yazışma Adresi: Dr. Melek Kesir Koç, Samanyolu Cad. Çakmak Mah. Atay Sok. Soyak Yenişehir Manolya evleri

A1 Blok D:56 34770 Ümraniye/İstanbul, Fax: 0212 210 56 45, E- mail : melektwin@hotmail.com

kendinden olan ile olmayı ayırımında önemli bir rol üstlenir³. Bu çok önemli ayırım "Major Histocompatibility Complex"(MHC) adı verilen moleküller aracılığıyla yapılabilir⁴. Dolayısıyla MHC olarak da bilinen İnsan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigen, HLA) konağın immun yanıt yeteneğini etkiler ve BHK'nın etyolojisi, prognozu ve potansiyel tedavisi için ipuçları verebilir.

Yurtdışında BHK ile HLA ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda HLA-A, B, C antijenleri ile istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır. Fakat HLA-DR antijenleri ile ilişki olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. HLA-DR1'de önemli artış, HLA-DR4'de ise azalma bildirilmiştir. Czarnecki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-DR1 için rölatif risk 2,1; Myskowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise rölatif risk 4.08 olarak bulunmuştur. HLA-DR ile multipl BHK arasındaki birliktelik ekvator bölgesinden uzakta yaşayan hastalarda daha zayıf gözlenmiştir^{5,6}.

Türkiye'de bu yönde yapılmış bir çalışma olmadığı için, biz kliniğimizde BHK ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 2000-Ekim 2001 tarihleri arasında başvuran yaşları 39 ile 88 arasında değişen (ortalama 62.65 ± 11.15) 31 erkek, 9 kadın toplam 40 hasta ile yaşları 10 ile 66 arasında değişen (ortalama 34.20 ± 5.64) 35 erkek, 28 kadın toplam 63 rastgele seçilmiş sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Hastalarda klinik olarak düşünülen BHK tanısı, çalışma öncesi biyopsi alınarak histopatolojik olarak doğrulandı. Başka bir tipte deri tümörü ve immünsüpresyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubunun HLA doku tipleri tayini Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında, HLA-A ve HLA-B antijenleri Terasaki mikrolenfositotoksiste yöntemi ile HLA-DR ise PCR-SSP "low resolution" ile DNA düzeyinde tiplene yapılarak belirlendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde toplam oranına dayalı t – testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubundaki hastaların yaşları 39 ile 88 arasında (ortalama 62.65 ± 11.15) değişmekteydi. Hastalar 31'i erkek, 9'u kadın olmak üzere BHK tanısı almış toplam 40 kişiden, kontrol grubu ise sağlıklı rastgele seçilmiş yaşları 10 ile 66 arasında değişen (ortalama 34.20 ± 5.64) 35'i erkek, 28'i kadın toplam 63 kişiden oluşmaktaydı.

HLA-A doku tiplerinden HLA-A1 hasta grubunda % 32.5, kontrol grubunda ise %15.8 saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yine HLA-A 25'de hasta grubunda % 7.5, kontrol grubunda ise % 0 gözlemlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.027$). Buna karşın HLA-A 24 ise hasta grubunda % 12.5, kontrol grubunda % 34.9 saptanarak istatistiksel olarak anlamlı derecede az tespit edildi ($p=0.011$). Diğer HLA-A doku tipleriyle BHK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu HLA-A doku tiplerinin istatistiksel değerleri Tablo I'de gösterildi.

HLA-B doku tiplerinden HLA-B 62 hasta grubunda % 15, kontrol grubunda % 3.1 saptanarak anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.029$). HLA-B 50 doku tipi ise hasta grubunda % 2.5, kontrol grubunda % 14.2 saptanarak anlamlı olarak daha az tespit edildi ($p=0.05$). Diğer HLA-B doku tipleriyle BHK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu HLA-B doku tiplerinin istatistiksel değerleri Tablo II'de gösterildi.

HLA-DR doku tipinde ise, HLA-DR 3 hasta grubunda %10, kontrol grubunda % 0 saptanarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0.010$). Diğer HLA-DR doku tipleriyle BHK arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Hasta ve kontrol grubu HLA-DR doku tiplerinin istatistiksel değerleri Tablo III'de gösterildi.

Tartışma

Bazal hücreli karsinom beyaz tenli insanlarda en sık görülen tümördür. Tanı konulan tüm kanserlerin 1/3'ünü oluşturur. BHK'nın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ultraviyole başta olmak üzere iyonize radyasyon, genetik faktörler, arsenik gibi pek

çok çevresel faktörün predispozan rol oynadığı bilinmektedir.

HLA'nın BHK ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. HLA birlikteliği gösteren hastalıklar genellikle nedeni ve fizyopatolojik mekanizması bilinmeyen, herediter patern gösteren ancak zayıf penetransı olan ve immünolojik anomalilerin olduğu bozukluklardır⁴. HLA ilişkisi bildirilen hastalıklar heterojen bir gruptur. Olasılıkla birden fazla mekanizma ile hastalık ortaya çıkmaktadır.

Klas 1 HLA antijenleri ve BHK arasındaki ilişkiyi araştırmak için Czarnecki ve arkadaşlarının yaptığı 74 hastalık çalışmaya göre, BHK ile klas 1 HLA antijenleri arasında sadece HLA-B17 ve HLA-Cw3'de kontrol grubuna göre biraz artış saptanmasına rağmen diğer çalışmalarda bu doğrulanmamıştır^{5,6}.

Rompel ve arkadaşlarının yaptığı HLA ve multipl BHK (5 veya daha fazla BHK olan olgular) ilişkisini araştıran 49 hastalık çalışmada ise HLA-Cw7'deki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır⁷.

Kageshita ve arkadaşları cerrahi olarak çıkarılmış 27 BHK lezyonunda immünperoksidaz boyama yöntemi ile antijen profilini analiz etmişler ve BHK hücrelerinin klas 1 ve klas 2 antijenlerini düşük oranda eksprese ettiklerini belirlemişlerdir. HLA klas 1 antijenlerinin monomorfik determinantlarının değişik şekilde eksprese edildiğini ve BHK hücrelerinin HLA-A antijenlerinin, HLA-B antijenlerinden daha az ekspresyona uğradığını göstermiştir⁸.

Bizim yaptığımız çalışmada HLA-A doku tiplerinden HLA-A1 ve HLA-A25 hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi. HLA-A1 hasta grubunda % 32.5, kontrol grubunda %15.8 ($p < 0.05$) iken HLA-A 25'de hasta grubunda % 7.5, kontrol grubunda ise % 0 bulundu ($p=0.027$). Buna karşın HLA-A 24 ise hasta grubunda % 12.5, kontrol grubunda % 34.9 saptanarak istatistiksel olarak anlamlı derecede az tespit edildi ($p=0.011$). Diğer HLA-A doku tipleriyle BHK arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi.

Çalışmamızda HLA-B doku tiplerinden HLA-B 62 hasta grubunda % 15, kontrol grubunda % 3.1 saptanarak anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.029$). HLA-

Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-A doku tipleri ve istatistiksel değerleri.

HLA-A ALT GRUPLARI	% HLA A POZİTİFLİĞİ		t DEĞERİ (SD=101)	p DEĞERİ
	HASTA GRUBU (n=40)	KONTROL GRUBU (n=63)		
HLA-A 1	32.5	15.8	1.994	<0.05
HLA-A 2	47.5	41.2	0.616	0.539
HLA-A 3	22.5	22.5	0.331	0.741
HLA-A 11	7.5	7.9	0.080	0.936
HLA-A 21	2.5	0	1.259	0.211
HLA-A 23	15	7.9	1.127	0.262
HLA-A 24	12.5	34.9	2.578	0.011
HLA-A 25	7.5	0	2.238	0.027
HLA-A 26	12.5	9.5	0.473	0.638
HLA-A 28	12.5	12.6	0.029	0.977
HLA-A 29	2.5	1.5	0.324	0.746
HLA-A 30	2.5	1.5	0.324	0.746
HLA-A 31	5	11.1	1.066	0.289
HLA-A 32	0	7.9	1.838	0.069
HLA-A 33	2.5	3.1	0.197	0.845

B 50 doku tipi ise hasta grubunda % 2.5 , kontrol grubunda % 14.2 saptanarak anlamlı olarak daha az gözlemlendi ($p=0.05$). Diğer HLA-B doku tipleriyle BHK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Klas 1 HLA antijenleri ile BHK arasındaki çalışma sonuçlarının daha önce yapılan çalışmalardan farklılık göstermesinin nedeni, farklı etnik gruplarının farklı HLA profili göstermesiyle ilişkili olabilir. Bilin-

Tablo II: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-B doku tipleri ve istatistikî değerleri.

HLA-B ALT GRUPLARI	% HLA B POZİTİFLİĞİ		t DEĞERİ (SD=101)	p DEĞERİ
	HASTA GRUBU (n=40)	KONTROL GRUBU (n=63)		
HLA-B 7	7.5	9.5	0.351	0.726
HLA-B 8	5	7.9	0.572	0.568
HLA-B 13	0	3.1	1.134	0.259
HLA-B 14	5	1.5	0.999	0.320
HLA-B 15	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 18	20	7.9	1.808	0.074
HLA-B 21	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 27	2.5	7.9	1.144	0.255
HLA-B 35	37.5	34.9	0.263	0.793
HLA-B 37	2.5	1.5	0.324	0.746
HLA-B 38	7.5	6.3	0.224	0.823
HLA-B 39	2.5	4.7	0.574	0.567
HLA-B 40	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 41	2.5	1.5	0.324	0.746
HLA-B 44	10	9.5	0.079	0.937
HLA-B 45	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 49	7.5	3.1	0.991	0.324
HLA-B 50	2.5	14.2	1.987	0.05
HLA-B 51	25	36.5	1.217	0.227
HLA-B 52	5	4.7	0.054	0.957
HLA-B 53	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 55	0	3.1	1.442	0.152
HLA-B 56	2.5	0	1.259	0.211
HLA-B 57	7.5	6.3	0.224	0.823
HLA-B 58	2.5	0	1.259	0.211
HLA-B 60	5	4.7	0.054	0.957
HLA-B 62	15	3.1	2.216	0.029
HLA-B 63	0	1.5	0.795	0.428
HLA-B 65	2.5	0	1.259	0.211
HLA-B W6	2.5	0	1.259	0.211

diği üzere Behçet Hastalığında da Akdeniz ülkeleri ve Japonya'daki hastalarının HLA ekspresyonları, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'deki hastaların HLA ekspresyonlarından farklı bulunmuştur. Ülkemizde daha önceden böyle bir araştırma yapılmadığından verilerimizi ülkesel veriler ile karşılaştıramadık.

Klas 2 HLA antijenleri ve BHK arasındaki ilişkiyi araştırmak için Czarnecki ve arkadaşlarının yaptığı 74 hastalık çalışmaya göre HLA-DR 1 istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde fazla, HLA-DR 4 ise daha az bulunmuştur. Diğer HLA-DR doku tipleriyle BHK arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır⁶.

Myskowski ve arkadaşları ile Cerimelle ve arkadaşlarını yaptığı çalışmalarda da Czarnecki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak BHK ile HLA-

DR 1 arasında anlamlı ilişki saptanmışken, HLA-DR 4 ile BHK arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır⁹.

Bavinck ve arkadaşlarının Tropik Saba Adalarında yaptığı bir çalışmada ise HLA-DR 7 antijeni, BHK'lu 124 hastanın % 95'inde saptanmış, bunun yanında deri kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olan deri tipinin, BHK ve HLA doku tipi arasındaki ilişkiyi değiştirmedeği belirlenmiştir¹⁰.

Rompel ve arkadaşlarının yaptığı HLA ve multipl BHK (5 veya daha fazla BHK olan olgular) ilişkisini araştıran 49 hastalık çalışmada BHK hastalarında HLA-DR 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır⁷.

Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada BHK'nın sadece HLA-DR doku tipiyle güçlü

Tablo III: Hasta ve kontrol gruplarının HLA-DR doku tipleri ve istatistiki değerleri.

HLA-DR ALT GRUPLARI	% HLA DR POZİTİFLİĞİ		t DEĞERİ (SD=101)	p DEĞERİ
	HASTA GRUBU (n=40)	KONTROL GRUBU (n=63)		
HLA-DR 1	10	3.1	1.442	0.152
HLA-DR 3	10	0	2.620	0.010
HLA-DR 4	15	23.8	1.077	0.284
HLA-DR 5	2.5	0	1.259	0.211
HLA-DR 7	7.5	17.4	1.438	0.154
HLA-DR 8	2.5	4.7	0.574	0.567
HLA-DR 9	0	1.5	0.795	0.428
HLA-DR 10	0	1.5	0.795	0.428
HLA-DR 11	40	50.7	1.066	0.289
HLA-DR 12	2.5	0	1.259	0.211
HLA-DR 13	20	26.9	0.800	0.425
HLA-DR 14	10	9.5	0.079	0.937
HLA-DR 15	20	12.6	0.992	0.324
HLA-DR 16	7.5	14.2	1.042	0.300
HLA-DR 17	7.5	6.3	0.224	0.823
HLA-DR 24	5	0	1.803	0.074
HLA-DR 27	2.5	0	1.259	0.211
HLA-DR 31	2.5	0	1.259	0.211

bir ilişkisi olduğu, diğer HLA tipleriyle anlamlı ilişkisinin olmadığı bulunmuştur¹¹.

Bizim yaptığımız çalışmada ise HLA-DR 3 hasta grubunda %10, kontrol grubunda %0 saptanarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0.010$). Diğer HLA-DR doku tipleriyle BHK arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuçların birbirlerine çok benzememesine rağmen BHK ile özellikle klas 2 antijeni arasında pozitif bir ilişki olabileceği, klas 1 antijenleriyle önemli bir ilişki olmadığı çalışmaların ortak sonucu gibidir. Hastalıklar ve HLA antijenleri arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda genellikle HLA-DR antijenleri ile daha kuvvetli ilişki olduğu gözlenmiştir. HLA-DR ile ilişkisi saptanan hastalıkların çoğunun otoimmün hastalıklar olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak BHK ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda bu konuda daha önce yapılanlar ile uyumlu olarak BHK ile HLA-DR antijenleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bunun dışında bizim çalışmamızda HLA-A ve HLA-B antijenleri ile de pozitif bir ilişki olabileceği yönünde bulgular elde edildi. Bunun diğer çalışmaların çoğunda saptanmamasının nedeni, bizim hasta sayımızın diğer çalışmalardaki hasta sayılarına göre daha az olmasından kaynaklanabilir.

BHK ile HLA-DR arasındaki anlamlı ilişki, değişik çalışmalarda farklı olmak üzere HLA-DR 1, HLA-DR 3, HLA-DR 4 ve HLA-DR 7 arasında bulunmuştur. Sonuç olarak hiçbir HLA antijeni ile hastalıkların kesin bir ilişkisinin olmadığı hastalıkların ortaya çıkabilmesi

için bazı ek faktörlerin gerektiği söylenebilir. Ayrıca HLA ilişkisinin yokluğu, hastalığın etyolojisinde genetik bir komponentin olmadığını göstermemektedir.

Kaynaklar

1. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews' Disease of the Skin. Clinical Dermatology. 9.baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 820 – 829.
2. Miller SJ: Biology of basal cell carcinoma (part 1). J Am Acad Dermatol 1991; 24: 1-13.
3. Nepom BS, Nepom GT: Immunogenetics and the rheumatic diseases. Textbook of Rheumatology. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. 4.baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 986-987.
4. Schwartz BD: The human major histocompatibility, human leukocyte antigen (HLA) complex. Basic Human Immunology. Ed. Stites DP, Terr AI. USA, Prentice-Hall International Inc, 1991; 97-99.
5. Myskowski PL, Pollack MS, Dupont BO ve ark: HLA association in basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 997-1000.
6. Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I ve ark: Multipl basal cell carcinomas and HLA frequencies in southern Australia. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 559-561.
7. Rompel R, Petres J, Kaupert K ve ark: HLA and multipl basal cell carcinomas. Recent Results Cancer Res 1995; 139: 297-302.
8. Kageshita T, Ono T, Hirai S ve ark: Ganglioside, adhesion molecule and HLA antigen expression cell carcinoma lesions. Cancer Res 1992; 52(11): 3201-3207.
9. Cerimelle D, Contu I, Carcassi C: HLA antigens in 16 families with xeroderma pigmentosum. Tissue Antigens 1997; 9:167-170.
10. Bavinck JN, Bastiaens MT, Marugg ME ve ark: Further evidence for an association of HLA-DR7 with basal cell carcinoma on the tropical island of Saba. Arch Dermatol 2000; 136 (8): 1019-1022.
11. Nakamura T, Kageshita T, Hirai S ve ark: Basal cell carcinoma and HLA-DR. Nippon Hifuka Gakkai Tasshi 1990; 100:1431-1435.