

## Serviks Kanserlerinde BCL-2 ve BAX Protein Expresyonları ve Prognostik Faktörlerle Korelasyonu

İlyas Tunç, MD\*, Sema Zergeroğlu, MD\*\*, Buğday Hepşen Daylan, MD\*,  
Tuğrul Aydoğdu, MD\*, Leyla Mollamahmutoğlu, MD\*

### ÖZET

**Amaç:** Bax ve Bcl-2 proteinleri apoptosisle ilişkili olan Bcl-2 protein ailesine dahil proteinlerdir. Bu çalışma serviks kanserinde Bax ve Bcl-2 proteinlerinin sentezini ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı.

**Materyal ve Metod:** Servikal dokular hastanemizde serviks kanseri nedeniyle ameliyat edilen 45 hastadan elde edildi. Bu hastalardan 35 tanesi skuamöz hücreli karsinom, 10 tanesi adenokarsinom olarak tanı almıştı. Spesmenler evre, grade, lenfatik tutulum ve tümör büyüklüğü açısından değerlendirildi. Bax ve Bcl-2 protein sentezleri monoklonal antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal boyama yöntemiyle değerlendirildi. Her olgu için birer negatif kontrol kullanıldı.

**Bulgular:** Servikal karsinomlu 22 hasta (%48,9) Bcl-2 ile 29 hasta (%64,4) Bax ile pozitif boyandı. Bcl-2 pozitifliği ile tümör histolojisi, evre veya lenfatik tutulum arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Grade arttıkça Bcl-2 ile boyanma azalmaktaydı. Ayrıca tümör boyutu arttıkça da Bcl-2 ile boyanma azalmaktaydı. Bax pozitifliği ile grade, evre veya lenfatik tutulum arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Adenokarsinom ve skuamöz karsinom arasında Bax ile boyanma açısından belirgin fark bulundu ( $p<0,05$ ). Boyanma skuamöz hücreli karsinomda daha fazlaydı. Ayrıca tümör boyutu arttıkça Bax ile boyanma artmaktaydı.

**Sonuç:** Bcl-2 sentezi iyi prognoz ile ilişkili gibi gözükmemektedir. Fakat Bax ile ilgili sonuçlar tatmin edici değildir ve daha fazla kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Bax, Bcl-2, Serviks Kanseri, İmmünohistokimya.

### GİRİŞ

Serviks kanseri gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında 3. sırada görülmektedir (1). Son yıllarda etkin tarama programları sayesinde görülme sıklığı azalmaktadır. %77'si skuamöz hücreli tümörler,

### ABSTRACT

**Objective:** Bax and Bcl-2 proteins are members of Bcl-2 protein family which are related to apoptosis. This study was designed to investigate Bax and Bcl-2 expression in cervical cancer and their relationship between other diagnostic factors.

**Methods:** Cervical tissues were obtained from 45 patients with cervical carcinoma underwent surgery at our hospital. 35 patients were diagnosed to have squamous carcinoma and 10 were adenocarcinoma. Specimens were investigated for stage, grade, lymphatic metastasis and tumour size. The expression of Bcl-2 and Bax proteins were examined by immunohistochemical staining with monoclonal antibodies using single negative control for each case.

**Results:** 22 (48,9%) cervical carcinomas were Bcl-2 positive and 29 (64,4%) cervical carcinomas were Bax positive. Bcl-2 immunoreactivity did not correlate with tumour histology, tumour stage or presence of lymph node metastasis. In cases of low grade squamous carcinomas there were higher immunochemical staining for Bcl-2. Also Bcl-2 immunoreactivity was higher in cases with smaller tumour size. Bax immunoreactivity did not correlate with grade, stage or lymphatic metastasis. There was significant difference in Bax immunostaining between adenocarcinomas and squamous carcinomas ( $p<0,05$ ). It was higher in squamous carcinomas. Bax immunoreactivity was higher in cases with larger tumour sizes.

**Conclusions:** Bcl-2 expression seems to be associated with better prognosis in cervical carcinomas. Results for Bax expression were unsatisfactory, still more controlled studies are required to document this relationship.

**Key Words:** Bax, Bcl-2, Cervical cancer, Immunohistochemistry.

%11'i adenokarsinomlar, %2,5'i adenoskuamöz kanserler geri kalanı diğer tiplerdir (2,3).

Serviks kanserinin prognozunu belirleyen klinikopatolojik faktörler evre, lenfatik metastaz, tümör büyüklüğü, stromal invazyon derinliği, lenfovasküler

aralık invazyonu, yakın cerrahi sınır, pozitif cerrahi sınır ve yaş gibi özelliklerdir. Moleküler prognostik faktörler arasında ise tümör DNA özellikleri, mikro damar sayısı, matrix ve bazal membran degradasyon enzimleri, apoptotik ve antiapoptotik gen proteinleri gibi özellikler vardır (4-5).

Kanserlerin çoğu insan hayatındaki bir takım genetik değişimler sonucu oluşur. Büyüme kontrol eden genler olan onkogenler ve tümör süpresör genlerde malign transformasyon oluşmaktadır. Onkogenler normalde büyüme uyarıcı proteinleri kodlarlar. Aşırı sentezleri, translokasyonları ve mutasyonları sonucu malign transformasyon oluşur (6). Tümör süpresör genler normalde büyüme inhibe eden proteinleri kodlarlar. Delesyonlar, transkripsiyon olmaması ve protein inaktivasyonu ile fonksiyon kaybına uğrarlarsa malign transformasyon oluşabilir (7,8).

Bcl-2 (B-cell lymphoma gene-2) protein ailesi üyeleri hücre ölümünün önemli regülatörleridirler. Bu ailede hem apoptotik hem antiapoptotik üyeler bulunmaktadır. Bcl-2 proteini antiapoptotik proteindir ve mitokondrinin dış membranı, nükleus membranı ve endoplazmik retikulum membranında lokalizedir (9). Bcl-2 geni ilk kez B hücreli foliküler lenfomada klonlanmış bir onkogendir. Aşırı sentezi apoptosisi engelleyerek lenfomaya neden olmaktadır (10). Lenfoma ve lösemiler yanında barsak, meme, akciğer ve deri kanserinde de aşırı sentezi gösterilmiştir (11). Normalde ektoserviks skuamöz epitelinin bazal katında bol miktarda, endoservikal hücrelerde de bir miktar sentezlenmektedir(12). Bcl-2'nin serviks kanserinde normale göre daha az sentezlendiğini bildiren çalışmalar olsa da pek çok çalışmada invaziv kanserde ve yüksek gradeli lezyonlarda daha fazla sentezlendiği gösterilmiştir (13,14). Bu sonuçlar Bcl-2 aşırı sentezinin serviks kanserinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bcl-2'nin serviks kanserinin prognozu ile ilişkisine baktığımızda prognozu etkilemediğini bildiren çalışmalar yanında iyi veya kötü yönde etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (15-18).

Bax; Bcl-2 associated x protein anlamında kullanılmaktadır. Proapoptotik bir proteindir. Bcl-2 ile %43 yapısı aynıdır ve Bcl-2 ile homodimerler ve he-

terodimerler oluşturabilir. Bax predominant olduğunda apoptosisi artmaktadır (19). Hücre ölüm sinyali geldiği durumlarda Bax sentezi artar ve Bcl-2'nin etkisini nötralize ederek apoptosisi artırır (19). Normalde sitozolde lokalizedir; apoptosisi sırasında mitokondri membranına yerleşir (20). İyon kanallarını açarak sitokrom-c salınımına neden olur ve apoptosisi sağlar (21). Bax fonksiyon kaybının bazı lösemi ve kolon kanserlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (22). Servikste Bax sentezini inceleyen az çalışma olmasına karşın bu çalışmaların çoğunda normal ve neoplastik dokuda Bax sentezinin farklı olmadığı gösterilmiştir (23,24). Literatürde Bax proteininin serviks kanserinde prognoza etkisine baktığımızda hemen bütün çalışmalarda Bax pozitifliğinin iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca Bax eksikliğinde serviks kanseri gelişiminin arttığı görülmüştür (25-27).

Bu çalışmada serviks kanserli hastalarda Bcl-2 ve Bax pozitifliği immünohistokimyasal boyama yöntemi ile tespit edilerek Bcl-2 ve Bax pozitifliği ile diğer prognostik faktörler arasındaki ilişki incelendi.

## MATERYAL VE METOD

Son 5 yılda Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji servisinde takip edilen 45 servikal neoplazili hasta çalışma grubu olarak seçildi. Olgulara total abdominal histerektomi (TAH)+bilateral salpingooferektomi (BSO), TAH+BSO+pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu (PPLN diseksiyonu), TAH+BSO+PPLN diseksiyonu+ omentektomi uygulandı. Materyaller patolojide Hematoksilen Eosin boyası ile değerlendirildi. Karsinom tanısı alan olgular lenf nodu reaksiyonu, metastaz, tümör boyutu açısından incelendi. Olgular ayrıca WHO'nun önerdiği grade ve evreleme sistemi esas alınarak sınıflandırıldı. Ayrıca boyasız kesitlere Bcl-2 primer antikoları (Bcl-2 antimaouse [100] monoklonal, Biogenex süpersensitiv kit) ve Bax primer antikoları (Bax antirabbit GPT poliklonal, Biogenex süpersensitiv kit) kullanılarak immünohistokimyasal yöntemle boyama yapıldı. Kromojen olarak AEC kromojen kullanıldı. Her olgu için birer negatif kontrol

kullanıldı. Pozitif kontrol için daha önce boyanma özelliği saptanmış, meme karsinomu lenf nodu preperatı kullanıldı. Işık mikroskopik değerlendirmede 100 tümör hücresi sayılarak boyanma özelliği saptandı. Bcl-2 ve Bax için sitoplazmik boyanma esas alındı. Boyanma gösteren 0-5 tümör hücresi için negatif, 5-15 tümör hücresi için pozitif (+), 15-25 tümör hücresi için (++) , 25 ve üzeri için (+++) olarak değerlendirildi. Her bir (+) boyanma özelliği saptanan olgu pozitif olarak kabul edildi. Olguların istatistiksel analizi için "Pearson Chi-Square, Likelihood Ratio ve Linear-by linear association gibi c<sup>2</sup> testleri kullanıldı. p<0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışma son 5 yıl içinde hastanemizde ameliyat edilen serviks karsinomlu 45 olguda yapıldı. Bu olgulardan 35 tanesi skuamöz hücreli karsinom 10 tanesi adenokarsinomdu.

Çalışmaya dahil edilen 45 hastadan 30 tanesine lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Bu olgulardan 20 tanesinde lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Tümör büyüklüğü dikkate alınarak yapılan incelemede tümörler 2 cm'nin altında ve 2 cm'nin üzerinde olarak olarak ayrıldı. 45 hastadan 24 tanesinin boyu 2 cm'nin üzerinde, 21 tanesinin boyu 2 cm'nin altında idi. 35 skuamöz hücreli karsinomdan 20 tanesinin boyutu 2 cm'nin üzerinde, 15 tanesinin boyutu 2 cm'nin

**Tablo 1.** Hastaların özelliklere göre dağılımı.

	<i>n</i>	%
<b>Servix ca tipleri</b>		
Skvamöz	35	77,8
Adeno	10	22,2
<b>Lenf nodu diseksiyonu</b>		
Yapılan	30	66,6
Yapılmayan	15	33,3
<b>Lenf nodu tutulumu</b>		
Pozitif	20	66,6
Negatif	10	33,3
<b>Tümör büyüklüğü</b>		
>2 cm	24	53,3
<2 cm	21	46,7

altında idi. 10 adenokarsinom olgusundan 4 tanesinin boyutu 2 cm'nin üzerinde, 6 tanesinin boyutu 2 cm'nin altında idi (Tablo 1).

Skvamöz hücreli karsinoma tanısı alan 35 hastadan 15 tanesi evre I (%42,9), 13 hasta evre II (%37,1), 7 hasta evre III (%20,0) olarak tanı almıştı. Adenokarsinomlu hastalardan 3 tanesi evre I (%30,0), 2 tanesi evre II (%20,0), 5 tanesi evre III (%50,0) olarak tanı almıştı (Tablo 2).

Skvamöz hücreli karsinom tanısı alan hastalardan 13 tanesi grade I (%37,1), 12 tanesi grade II (%34,3), 10 tanesi grade III (%28,6) olarak tanı almıştı.

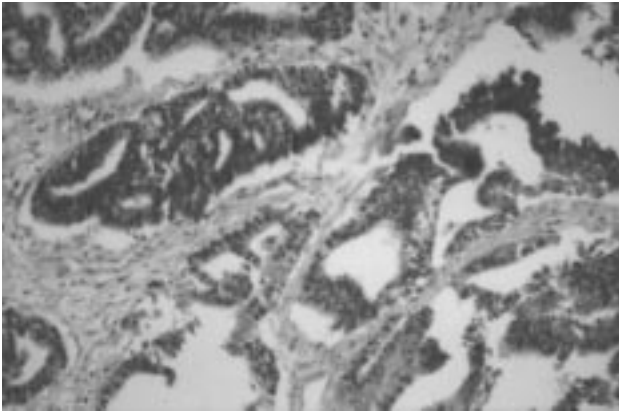
Adenokarsinoma nedeniyle ameliyat edilenlerin 3 tanesi grade I (30,0), 5 tanesi grade II (%50,0), 2 tanesi grade III (%20,0) olarak tanı almıştı (Tablo 3).

**Tablo 2.** Hastaların evrelere göre dağılımı.

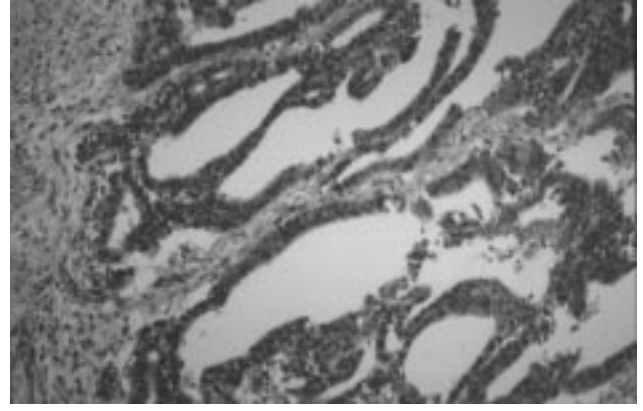
	<i>Skvamöz</i>		<i>Adeno</i>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Evre 1	15	42,9	3	30,0
Evre 2	13	37,1	2	20,0
Evre 3	7	20,0	5	50,0

**Tablo 3.** Hastaların gradelere göre dağılımı.

	<i>Skvamöz</i>		<i>Adeno</i>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Grade 1	13	37,1	3	30,0
Grade 2	12	34,3	5	50,0
Grade 3	10	28,6	2	20,0



**Resim 1:** Grade II Bcl-2 ile pozitif boyanan olgumuza örnek (İmmün boyanma x 200).



**Resim 2:** Aynı olgumuzda Bax proteini ile pozitif boyanma (İmmün boyanma x 200).

Çalışmaya katılan 45 hasta içinde toplam 22 tanesi Bcl-2 ile (%48,9) pozitif boyandı (Resim 1). 29 tanesi ise (%64,4) Bax ile pozitif olarak boyandı (Resim 2) (Tablo 4).

Bcl-2 pozitifliği ile skuamöz hücreli karsinomun grade'i arasındaki ilişkiye baktığımızda grade I 13 hastadan 8 tanesi (%61,5), grade II 12 hastadan 4 tanesi (%33,3), grade III 10 hastadan 3 tanesi (%30) Bcl-2 ile pozitif boyandı. Buna göre grade arttıkça Bcl-2 ile boyanma azalmaktadır ( $p=0,09$ ).

Bax pozitifliği ile grade arasındaki ilişkiye bakıldığında 35 skuamöz hücreli karsinomlu hastadan grade I olan 13 tanesinden 10 tanesi (%76,9), grade II olan 12 tanesinden 7 tanesi (%58,3), grade III olan 10 tanesinden 7 tanesi (%70,0) Bax ile pozitif olarak boyandı. Buna göre Bax pozitifliği ile grade arasında ilişki yoktur ( $p>0,05$ )(Tablo 5).

Tümör tipi ile Bax arasındaki ilişkiye baktığımızda skuamöz karsinomlu 35 hastanın 25 tanesi (%71,4), adenokarsinomlu 10 hastadan 3 tanesi (%30,0) pozitif olarak boyandı. skuamöz karsinomda Bax pozitifliği adenokarsinoma göre belirgin olarak daha fazladır ( $p<0,05$ ).

Skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda evrelere göre Bcl-2 pozitifliğini incelediğimizde evre I 15 has-

**Tablo 4.** BCL-2 ve BAX proteinleri ile pozitif boyanma durumu.

Protein	+	-
Bcl-2	22 (% 48,9)	23 (% 51.1)
Bax	29 (% 64.4)	16 (% 35.6)

**Tablo 5.** Skuomöz karsinomda Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri ile grade arasındaki ilişki.

Grade	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
I	8(%61,5)	5(%38,5)	10(%76,9)	3(%23,1)
II	4(%33,3)	8(%66,7)	7(%58,3)	5(%41,7)
III	3(%30,0)	7(%70,0)	7(%70,0)	3(%30,0)

**Tablo 6.** Skuamöz karsinomda Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri ile evre arasındaki ilişki.

Grade	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
I	8(%53,3)	7(%46,7)	11(%73,3)	4(%36,7)
II	5(%38,5)	8(%61,5)	8(%61,5)	5(%38,5)
III	4(%57,1)	3(%42,9)	5(%71,4)	2(%28,6)

**Tablo 7.** Adenokarsinomda Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri ile evre arasındaki ilişki.

Grade	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
I	1(%33,3)	2(%66,7)	1(%33,3)	2(%66,7)
II	2(%100)	0	1(%50,0)	1(%50,0)
III	1(%20,0)	4(%80,0)	3(%60,0)	2(%40,0)

**Tablo 8.** Lenf nodu tutulumu ile Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri arasındaki ilişki.

Lenf Nodu	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
+	9(%45,0)	11(%55,0)	11(%55,0)	9(%45,0)
-	11(%44,0)	14(%56,6)	16(%64,0)	9(%36,0)

**Tablo 9.** Skuamöz hücreli karsinomda tümör boyutu ile Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri arasındaki ilişki.

Tümör boyutu	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
2 cm üzerinde	5(%20,0)	15(%80,0)	14(%70,0)	6(%30,0)
2 cm altında	11(%73,3)	4(%26,7)	7(%46,6)	8(%53,3)

**Tablo 10.** Adenokarsinomda tümör boyutu ile Bcl-2 ve Bax pozitiflikleri arasındaki ilişki.

Tümör boyutu	Bcl-2(+)	Bcl-2(-)	Bax(+)	Bax(-)
2 cm üzerinde	2(%50,0)	2(%50,0)	3(%75,0)	1(%25,5)
2 cm altında	1(%16,0)	5(%84,0)	2(33,3)	4(%66,7)

tadan 8 tanesi (%53,3), evre II 13 hastadan 5 tanesi (%38,5), evre III 7 hastadan 4 tanesi (%57,1) Bcl-2 ile pozitif boyandı. Buna göre evreler arasında Bcl-2 ile boyanma arasında fark yoktur ( $p>0,05$ )(Tablo 6).

Adenokarsinomlu hastalardan evre I 3 hastadan 1 tanesi (%33,3), evre II 2 hastadan 2 tanesi (%100,0), evre III 5 hastadan 1 tanesi (%20,0), Bcl-2 ile pozitif

boyandı. Adenokarsinomda evreler ile Bcl-2 ile boyanma arasında ilişki yoktur ( $p>0,05$ )(Tablo 7).

Skuamöz hücreli karsinomlu evre I 15 hastadan 11 tanesi (%73,3), evre II 13 hastadan 8 tanesi (%61,5), evre III 7 hastadan 5 tanesi (%71,4) Bax ile pozitif boyandı. Skuamöz hücreli karsinomda evre ile Bax pozitifliği arasında ilişki yoktur ( $p>0,05$ )(Tablo 6).

Adenokarsinomlu evre I 3 hastadan 1 tanesi (%33,3), evre II 2 hastadan 1 tanesi (%50,0), evre III 5 hastadan 3 tanesi (%60,0) Bax ile pozitif boyandı. Adenokarsinomda evre ile Bax pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0.05$ )(Tablo 7).

Lenf nodu tutulumu olan 20 olgudan 9 tanesi (%36,0), lenf nodu tutulumu olmayan 25 olgudan ise 11 tanesi (%44,0) Bcl-2 ile pozitif olarak boyandı. Bcl-2 boyanması ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Lenf nodu tutulumu olan 20 hastadan 11 tanesi (%55,0), lenf nodu tutulumu olmayan 25 olgudan 16 tanesi (%64,0) Bax ile pozitif boyandı. Lenf nodu tutulumu ile Bax pozitifliği arasında ilişki yoktur ( $p>0,05$ )(Tablo 8).

35 skuamöz hücreli karsinoma olgusundan tümör boyutu 2 cm'nin üzerinde olan 20 tanesinden 5 tanesi (%20,0), boyutu 2 cm'nin altında olan 15 tanesinden 11 tanesi (%73,3) Bcl-2 ile pozitif olarak boyandı. Skuamöz hücreli karsinomda tümör boyutu arttıkça Bcl-2 ile boyanma azalmaktadır (Tablo 9).

Adenokarsinomda tümör boyutu arttıkça Bcl-2 ile boyanma artmaktadır (Tablo 10).

35 skuamöz hücreli karsinoma olgusundan boyutu 2 cm'nin üzerinde olan 20 olgudan 14 tanesi (%70,0), boyutu 2 cm'nin altında olan 15 olgudan 7 tanesi (%46,6) Bax ile pozitif boyandı. Skuamöz hücreli karsinomda tümör boyutu arttıkça Bax ile boyanma artmaktadır fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ )(Tablo 9).

10 adenokarsinoma olgusundan boyutu 2 cm'nin üzerinde olanlardan 3 tanesi (%75,0), boyutu 2 cm'nin altında olanlardan 2 tanesi (%33,3) Bax ile pozitif boyandı. Adenokarsinomda tümör boyutu arttıkça Bax ile boyanma artmaktadır ( $p<0,05$ )(Tablo 10).

## TARTIŞMA

Özellikle p53 geninin ve Bcl-2 ailesinin bulunmasından sonra bu proteinlerin kanser gelişimi üzerine etkileri incelenmiş ve pek çok kanserde rol oynadıkları

bulunmuştur. Son yıllarda ise bu proteinler ile kanserlerin prognozu arasındaki ilişkiler incelenmekte ve bu proteinlerin prognoz tahminindeki önemleri araştırılmaktadır.

Bcl-2 proteini Bcl-2 ailesinin antiapoptotik üyelerinden birisidir ve normalde insan vücudunda pek çok dokuda sentez edilmektedir (10). Görevi apoptosise engellemektir ve aşırı sentezi sonucu özellikle B hücreli kronik lenfositik lösemi olmak üzere bazı malignansilerde rol oynamaktadır (11). Son zamanlarda Bcl-2'nin servikal karsinomdaki rolü araştırılmış ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Kanserli servikste daha az sentezlendiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi daha fazla sentezlendiğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (13,14,24). Prognoza etkisi konusunda da farklı sonuçlar bildirilmiştir. Etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi iyi veya kötü yönde etkilediğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (15-18,28-33). Literatürde Bcl-2'nin erken evre serviks kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu söyleyen ilk çalışma 1997'de Tjalma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (28). Bu çalışmada primer olarak hem radyoterapi hem de cerrahi ile tedavi edilenlerde Bcl-2'nin iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Bax proteini Bcl-2 ailesinden proapoptotik bir proteindir. Görevi apoptosise neden olmaktır (19). Tümör süpresör gen olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Bax protein fonksiyon kaybının bazı lösemilerde ve kolon kanserinde rol oynadığı gösterilmiştir (22). Servikste Bax sentezine ait henüz az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çoğu çalışma Bax sentezinin normal ve malign doku arasında farklı olmadığını göstermiştir (23,24,34). Prognoza etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar yanında iyi ve kötü yönde etkilediğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (25-27,35).

Çalışmamıza dahil edilen 35 skuamöz hücreli karsinom 10 adenokarsinomlu serviks kanserli hastada evre, grade, lenf nodu metastazı ve tümör büyüklüğü

durumuna bakıldı ve bu durumların Bax ve Bcl-2 proteinleri ile ilişkisi incelendi.

Grade arttıkça Bcl-2 ile boyanma azalmaktadır. Bu sonuç Pillai ve Crawford'un yaptığı çalışmaları desteklemektedir (29,31). Bu sonuç bize Bcl-2 sentezinin serviks kanserinde erken bir olay olduğunu düşündürmektedir. Saegusa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CIN 3 olgularında Bcl-2 sentezinin invaziv kansere göre çok daha belirgin olduğu görülmüştür ki bu da bu sonucu desteklemektedir (36).

Skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda grade ile Bax boyanmasında fark yoktur fakat her grade'de Bax'ın yüksek oranda boyanması invaziv serviks kanserlerinde Bax sentezinin arttığını düşündürmektedir ki bu da Kakava ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir (34). Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda Bax sentezinin adenokarsinoma göre belirgin olarak yüksek boyandığını bulduk. Bu Kokawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın tersi bir sonuçtur. Fakat çalışmamıza dahil edilen adenokarsinom vakalarının sayısının çok az olduğu düşünüldüğünde bu sonucu yorumlamak zordur (34).

Hem skuamöz hücreli karsinom hem de adenokarsinomda evreler ile Bcl-2 boyanması arasında fark bulunmadı. Bu sonuç Tjalma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir (28).

Skuamöz ve adenokarsinomlu hastalarda evre ile Bax pozitifliği arasında ilişki bulunmadı. Bu da Mozetti ve Giarnieri'nin çalışmalarını desteklemektedir (23,24).

Lenf nodu tutulumu ile Bax ve Bcl-2 boyanması arasında fark bulunmadı. Bu da Tjalma ve Giarnieri'nin yaptıkları çalışmaları desteklemektedir (23,28).

Skuamöz hücreli karsinomda tümör boyutu büyüdükçe Bcl-2 ile boyanma azalmaktadır. Bu da Bcl-2 pozitif olan erken evre kanserlerin daha az agresif seyrettiğini düşündürmektedir ki bu sonuç Bcl-2'nin iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Craw-

ford ve arkadaşları ile Dimitrakakis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da Bcl-2'nin iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamız da bu sonuçları desteklemektedir (31,32).

Adenokarsinomda tümör boyutu arttıkça Bcl-2 ile boyanma artmaktadır. Bu sonucu yorumlamak adenokarsinom vakalarının sayısının az olmasından dolayı zordur. Fakat bu sonuç aynı zamanda Bcl-2'nin invaziv kanserde daha fazla sentezlendiğini düşündürmektedir ki bu da kötü prognostik faktör olduğu sonucuna varan çalışmaları da desteklemektedir (18,37,38).

Hem skuamöz hem de adenokarsinomda tümör boyutu arttıkça Bax ile boyanma artmaktadır. Bu özellik adenokarsinomda daha belirgindir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaya rastlamadık. Bu sonuç Bax pozitif olan serviks kanserli hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiğini ve Bax sentezinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bcl-2 ile ilgili özelliklere baktığımızda Bcl-2 boyanmasının grade ile ters ilişkili olduğunu, evre ile ilişkisiz olduğunu, lenf nodu metastazı ile ilişkisiz olduğunu ve tümör büyüklüğü ile ters ilişkili olduğunu bulduk. Bcl-2 ile ilgili bulduğumuz sonuçlar Bcl-2 sentezinin serviks kanserinde erken bir olay olduğunu ve iyi prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç literatürdeki bilgileri de desteklemektedir. Bcl-2'nin apoptosisi engelleyici bir protein olmasına rağmen neden böyle bir sonuca yol açtığı henüz açık değildir. Bunu açıklamak için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Bax ile ilgili özelliklere baktığımızda Bax boyanmasının grade, evre ve lenf nodu tutulumu ile ilişkisiz olduğunu sadece tümör boyutuyla doğru ilişkili olduğunu gördük. Bu bize kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürse de tek sonuçla bunu söylemek zordur. Literatürde genellikle Bax iyi prognozla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak Bax ve Bcl-2 ile serviks kanseri arasındaki çalışmalar son 5 yıla aittir. Yakın gelecekte Bcl-2 iyi prognostik faktör olarak kullanıma girebilir. Fakat Bax ile ilgili sonuçlar tatmin edici değildir ve daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

### KAYNAKLAR

1. Devasa SS, Young JI, Brinton LA, et al. Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer* 1988; 64:2184-190.
2. Schwartz SM, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the united states, *Am J Epidemiol* 1986; 124(6): 1045-7.
3. Peters RK, Chao A, Mock TM, Thomas D, Bernstein L, Henderson BE. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986;76(3):423-8.
4. Peipert JF, Wells CK, Schwartz PE, Feinstein AR. Prognostic value of clinical variables in invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 746-51.
5. Alitalo K, Schwab M. Oncogene amplification in tumor cells. *Adv. Cancer Res* 1986;47:235-81.
6. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-48.
7. Levine AJ. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 623-51.
8. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10914-21.
9. Goping IS, Gross A, Lavoie JN, et al. Regulated targeting of BAX to mitochondria. *J Cell Biol* 1998;143: 207-15.
10. Vaux DL, Gry S, Adame JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1998;335:440-2.
11. T.J.McDonnell, Beham A, Sarkiss M: Importance of the Bcl-2 in cell death regulation. *Experientia*. 1996;52:1008-17.
12. Mc Cluggage G, Mc Bride H, Maxwell P. Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 proteins in neoplastic and non-neoplastic endocervical glandular lesions. *Hum Pathol* 1997; 28:309-15.
13. Ferrandina G, Mozetti S, Marone M. Bcl-2, Bax, bcl-x expressions in neoplastic and normal cervical tissue. *Cancer Lett* 2000 ; 155(1):19-27.
14. Bryhova S, Brychta T, Kotrsova L. Expression of Bcl-2 in dysplastic and neoplastic cervical lesions in relation to cell proliferation and HPV infection. *Neoplasma* 2000; 47(3):143-7.
15. Jain D, Srinvasaon R, Patel FD, Kuman J: Evaluation of p53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical cancer stage I/II patients treated by radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2003;88(1):22-8.
16. Graflund M, Sorbe B, Karlson M. Immunohistochemical expression of p53, Bcl-2 and p21 in early cervical cancer. Correlation with clinical outcome. *Int J. Gynecol Cancer* 2002 ;12(3):290-8.
17. Rajkuman T, Rajan S, Baruah RK. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 protein expression in stage IIB and IIIB squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(6):556-60.
18. Harima Y, Oka A, Napata K. Bax and Bcl-2 expression predict response to radiotherapy human cervical cancer. *Gan To Kogaku Ryoha* 1998 ;25(9): 1273-7.
19. Oltvai ZN, Miliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74:609-19.
20. Gross A, Jockel J, Wei MC. Enforced dimerization of Bax results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *EMBO J* 1998;17:3878-85.
21. Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q: Bax directly induces release of cytochrome C from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4997-5002.
22. Majerink JP, Mensink EJ, Wang K et al. Hematopoietic malignancies demonstrate loss-of-function mutations of Bax. *Blood* 1998;91:2991-7.
23. Giarnieri E, Monchi R, Pisani T. Msh-2, Mlh-1, Fhit, p53, Bcl-2, Bax expressions in invasive and in situ squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res* 2000;6(9):3600-6.
24. Mozetti S, Ferrandina G, Morore M. Expression of Bcl-2, Bax and bcl-xl in endometrial and cervical tissue. *Cancer Detect Prev.* 2000;24(6):536-41.
25. Harima Y, Harima K, Shikata N. Bax and Bcl-2 expression predict response to radiotherapy in human cervical cancer. *J. Cancer Res Clin* 1998;124(9):503-10.
26. Chung TK, Cheung TH, Low K. Expression of apoptotic regulators and their significance in cervical cancer. *Cancer Lett.* 2002 ;180(1):63-8.
27. Harima Y, Nagata K, Harima K. Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical cancer. *Cancer* 2000;88(1):132-8.
28. Tjalma W, Weyler J, Goovaets G: Prognostic value of Bcl-2 expression in patients with operable cancer of the uterine cervix. *J. Clin Pathol* 1997;50(1):33-6.
29. Pillai MR, Jayaprakashi PG, Nair MK: Bcl-2 immunoreactivity but not p53 accumulation associated with tumour response to radiotherapy in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125(1):55-60.
30. Yehara T, Kuwashima Y, Izuma T. Expression of the Bcl-2 in uterine cervical squamous cell cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16(69):453-60.



31. Crawford RA, Codwell C, Iles RK. Prognostic significance of the Bcl-2 apoptotic family of proteins in primary and recurrent cervical cancer. *Br. J. Cancer* 1998;78(2):210-4.
32. Dimitrakakis C, Kymionis G, Diakomonalis E. The possible role of p53 Bcl-2 expression in cervical cancer and their premalignant lesions. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):129-36.
33. Liang XH, Mungal S, Ayscue A: Bcl-2 protooncogene expression in cervical cancer lines. Containing inactive p53. *J. Cell Biochem* 1995;57(3):509-21.
34. Kakava K, Shikone T, Otani T. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell cancer and adenocancer of the uterine cervix. *Cancer* 1999; 15:85(8):1799-809.
35. Cheung TH, Chung TK, Lo KW: Apoptosis-related proteins in CIN and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2002 ;86(1): 14-8.
36. Saegusa M, Takano Y, Hashimura M. The possible role of Bcl-2 expression in the progression of tumours of the uterine cervix. *Cancer* 1995 ;76:2297-303.
37. Özalp SS, Yalçın OT, Tanir HM. Bcl-2 expression in preinvasive and invasive cervical lesions. *Eur J. Gynecol Oncol* 2002;23(5):419-28.
38. Ciavathini A, Luconni G, Castaldi g. Bcl-2 expression in CIN. *Anticancer Res* 1999; 19(68) 5463-7.