



Genom koruyucusu olarak da bilinen ve 17. kromozomun kısa kolunda lokalize olan p53 geni normal şartlarda tümör baskılayıcı gen olarak işlev görür. Bu genin ürünü olan p53 proteini 393 aminoasit fosfoproteini olup nükleusta yerleşiktir (13-15). Bu proteinin başlıca biyokimyasal fonksiyonu hücre döngüsünde geç G1 fazından S fazına geçişi etkileyerek genotoksik bir hasar varlığında DNA onarımına olanak sağlamasıdır. Ayrıca p53 gen transkripsiyonu, kromozomal ayrılma ve apoptoziste rol oynamaktadır (15).

Düzenli çalışan p53 geni DNA hasarı karşısında hücreyi apoptozise sokarak anomalinin bir sonraki hücre nesline geçişine engel olur. Eğer bu gen mutasyona uğramışsa, hücrenin kendi kendini yıkım olayı gerçekleşmez ve sonuçta kanserli hücre ortaya çıkar. Normal p53 proteininin yarı ömrü çok kısa olduğundan immunohistokimyasal yöntemle saptanamamaktadır. Öte yandan malign tümörlerde olduğu gibi nokta mutasyonu ile veya bilinmeyen bir şekilde stabilize olduğunda veya aşırı ekspresyonuna bağlı olarak yarı ömrü uzadığında saptanabilir hale gelmektedir (13,14).

Literatürde p53 proteininin aşırı ekspresyonunun foto hasarlanmanın başlıca belirteci olduğuna dair veriler bulunmaktadır (1,17,18). p53 geninin 245 ve 247/248 kodon seviyelerinde oluşan özgül noktasal mutasyonlar sadece UV radyasyon ile oluşmaktadır (18). p53 geninin mutasyonuna bağlı olarak artan protein ekspresyonu neoplastik değişimin moleküler düzeyinde bir zemin oluşturabilir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda sıklıkla güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan ve p53 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen skuamöz hücreli kanser olgularında retrospektif olarak bu proteinin ekspresyonunu ve ekspresyon miktarının tümör yerleşim yeri ve farklılaşma derecesi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

### Materyel ve Metod

Çalışmamızda son 10 yıl içinde U.Ü.T.F. Dermatoloji kliniğine başvurarak klinik ve histopatolojik olarak SHK tanısı konan 38'i erkek, 12'si kadın toplam 50 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların yaş ortalaması 61.38 yıl olup erkek/kadın oranı 3.2:1 idi.

Histopatolojik olarak SHK tanısı önceden konmuş olan preparatlar Broder'in derecelendirme sistemine uygun şekilde farklılaşma derecelerine göre az, orta ve iyi differansiye olarak derecelendirildi. Aynı tümör dokusunun farklı alanlarında farklılaşma dereceleri değişiyorsa saptanan en düşük derece esas alındı.

p53 protein ekspresyonları avidin-biotin kompleks immunperoksidaz metodu ile gösterildi (DO7 monoklonal antikoru, DAKO Corporation, U.S.A.).

Negatif kontrolde antikor kullanılmamıştır. Pozitif kontrol olarak daha önceden p53 pozitifliği bilinen akciğer karsinoma kesitleri alınmıştır. p53 boyalı preparatlarda herbiri için okuler mikrometre yardımı ile üç farklı invazif alanda tümör hücreleri sayıldı ve boyanma gösteren hücrelerin yüzde ortalamaları alındı.

İstatistiksel incelemeler T-testi kullanılarak yapıldı.

### Bulgular

SHK, olguların 26'sında dudakta (25 alt dudak, 1 üst dudak), 21'inde (yanak, çene, dış kulak yolu, burun kanadı, göz kapağı ve kulak arkası) gibi baş ve yüzün diğer bölgelerine, 3 olguda ise diğer vücut bölgelerine (el dorsali, inguinal bölge ve bacak) yerleşik idi (Tablo 1).

Olguların 3'ünde az differensiyasyon, 14'ünde orta derecede ve 33'ünde iyi derecede differensiyasyon saptandı (Tablo 2). Az differansiye olgularda ortalama p53 boyanma yüzdesi %86.5 iken, orta derecede differansiye olgularda bu oran %76.9, iyi derecede differansiye olgularda %58.7

**Tablo 1.** SHK olgularının yerleşim yerlerine göre dağılımı

| Yerleşim       | No.       |                      |           |
|----------------|-----------|----------------------|-----------|
| <b>Dudak</b>   | <b>26</b> | <b>Baş-Boyun</b>     | <b>21</b> |
|                |           | Çene                 | 2         |
| Alt dudak      | 25        | Yanak                | 14        |
| Üst dudak      | 1         | Burun kanadı         | 1         |
| <b>Diğer</b>   | <b>3</b>  | Burun dorsali        | 1         |
| El dorsali     | 1         | Dış kulak yolu       | 1         |
| Inguinal bölge | 1         | Göz kapağı           | 1         |
| Bacak          | 1         | Post aurikular bölge | 1         |

**Tablo 2.** SHK olgularımızın farklılaşma derecelerine göre dağılımı ve p53 protein boyanma yüzdesi ortalamaları

| No | Farklılaşma derecesi | Boyanma (% ,ort) |
|----|----------------------|------------------|
| 3  | Az                   | 86.5             |
| 14 | Orta                 | 76.9             |
| 33 | İyi                  | 58.7             |

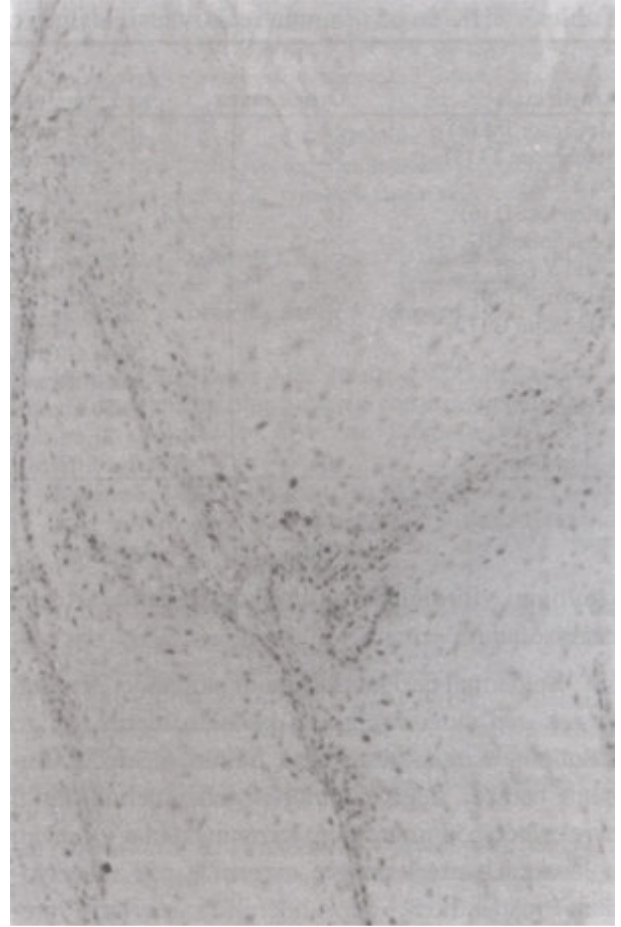
idi (Tablo 2). Tüm olgulardaki ortalama boyanma yüzdesi ise %65.5 olarak saptandı.

p53 boyanma yüzdeleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Lezyonların hemen hemen tümü güneş gören bölgelerden alındığından güneş görmeyen yer sayısı istatistiki olarak karşılaştırma yapabilmek için yeterli olmamakla birlikte güneş görmeyen bir yer olan inguinal bölgede p53 boyanma yüzde ortalamasının 20, erkek bacak bölgesinde 31 olarak bulunması güneş görmeyen bölgelerde daha az boyanma olduğu izlenimini uyandırmıştır.

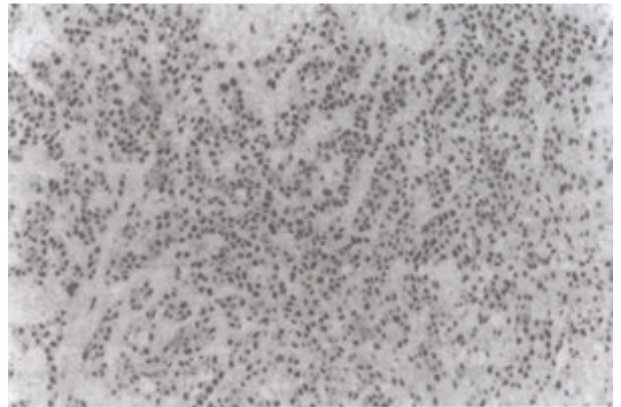
Farklılaşma derecesi ile p53 boyanma yüzdesi karşılaştırıldığında ise farklılaşma arttıkça anlamlı olarak p53 boyanma oranının azaldığı bulundu ( $p<0.05$ ). Az differansiye preparatlarda tümöral alanda yaygın p53 boyanması izlenirken, iyi differansiye olanlarda sadece fokal alanlara yerleşik olarak gözlemlendi (Şekil 1,2).

### Tartışma

p53 immun boyanması çoğunlukla bu gendeki mutasyonu göstermekle birlikte farklı bir mutant gen varlığında da (örneğin "ras" gibi) immun boyanma görülebilir (19). Bu durumlarda ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçlar bile p53 geninde farklı mekanizmalarla ortaya çıkan stabilizasyonu ve dolayısıyla fonksiyon bozukluğunu gösterebileceğinden anlamlı kabul edilmelidir (4). Mc Gregor ve ark. (4) bir çalışmalarında keratoakantoma, Bowen hastalığı ve bazal hücreli karsinoma gibi değişik epidermal tümörlerde farklı oranlarda p53 pozitifliği saptamışlar ve bu mutasyonun birçok epidermal kanserde önemli bir basamak olabileceğini bildirmişlerdir. Shimizu ve ark. (20) iyi differansiye SHK'de Ki-67 immunboyaması da kullanılarak yaptıkları çalışmalarında p53 protein



**Şekil 1.** İyi differansiye SHK'de fokal alanlarda nadir p53 immun boyanma



**Şekil 2.** Az differansiye SHK'de yaygın p53 immun boyanma

**Tablo 3.** SHK'de p53 immün reaktivitesi ile ilgili çalışmalar

| Araştırmacı        | Örnek sayısı | p53 immünboyanma sonuçları   |
|--------------------|--------------|--|
| McGregor JM (4)    | 22           | İyi differensiye %36, Orta differensiye %66, Az differensiye %50   |
| Stephenson TJ (5)  | 59           | İyi differensiye %36, Orta differensiye %53, Az differensiye %77   |
| Ro YS (8)          | 27           | %56 boyanma; histopatolojik derece ile ilişkili bulunmamış   |
| Helander SD (6)    | 16           | %44 boyanma; histopatolojik derece ile ilişkisine bakılmamış   |
| Kerschmann RL (24) | 40           | İyi differensiye %60, Orta differensiye %67, Az differensiye %33   |
| Oram Y (29)        | 27           | İyi differensiye %75, Orta differensiye % 45, Az differensiye % 66   |
| Shimizu T (20)     | 68           | İyi differensiye %7.95, Orta differensiye % 26.7, Az differensiye % 38.3   |
| Fabbrocini G (12)  | 58           | İyi differensiye intermediate tabakaya kadar<br>Orta differensiye tüm epitel boyunca<br>Az differensiye tüm epitel boyunca boyanma (semikantitatif analiz) |
| Seçkin D (27)      | 18           | %80 transplantlı hastalarda<br>%71.4 transplantla ilişkisiz hastalarda   |
| Çalışmamız         | 50           | İyi differensiye %58.7, Orta differensiye % 76.9, Az differensiye % 86.7   |

ekspresyonun proliferatif aktivite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Stabilize olmuş veya mutant p53 proteini mitozun G1 noktasında kontrol etme özelliğini yitirdiğinden mitotik aktivitenin artışına sebep olabilir.

Epidermal deri kanserlerinin moleküler genetiği ve tek gen mutasyonlarının keratinositlerin malign fenotipine katkısı tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, değişik tümörler gelişimlerinin farklı evrelerinde p53 mutasyonu kazanmaktadır. Örneğin, kolorektal kanserlerin geç evresinde p53 mutasyonuna rastlanırken, germ-hücreli kanserlerin pre-invazif dönemlerinde saptanmaktadır (21,22). Solar keratoz ve Bowen hastalığı gibi premalign epidermal tümörlerde de p53 mutasyonuna rastlanmasına rağmen bunların azında malignite gelişmesi farklı mutasyonların da bu sürece katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (2,5,9,11,23).

Literatürde SHK'de p53 boyanma yüzdesi ile ilgili veriler %0-72 arasında değişmektedir (2,4-8,10,12). Bu çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %65.5 olarak bulundu. Stephenson ve ark. (5) 1992 yılında keratoakantomalarla karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada, farklılaşma derecesi arttıkça azalan şekilde p53 boyanması saptadıklarını bildirmiş ve p53 ekspresyonuna dayanarak aralarında bir ayırım yapılamayacağı sonucuna varmışlardır. Ardından Kerschmann ve ark. (24) benzer bir çalışmalarında p53 geninin keratoakantomada görülen regresyonda doğrudan

bir rolü olmadığını bildirmişlerdir.

Wikonkal ve ark.(25) nonmelanoma deri kanserlerinde p53, bcl-2 ve apoptozisi inceledikleri araştırmalarında bazal hücreli kanserde p53 ile bcl-2 ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon gözlerken SHK'de böyle bir ilişkiye rastlamamışlardır. Bu tümörlerde spontan apoptozis ve p53 seviyelerinin ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir.

Nagano ve ark. (7) solar keratozlar da dahil olmak üzere UV-ilişkili olarak SHK'de farklılaşma ile azalan oranlarda p53 protein ekspresyonu saptadılar. Aynı yıl Ro ve ark. (8) benign ve malign deri tümörlerinde p53 mutasyonunun araştırdıkları benzer çalışmalarında hem bazal hücreli hem de skuamöz hücreli kanserde p53 ekspresyonuna rastlanması, metastaz özelliği olan malign melanomda görülmemesi üzerine p53 gen mutasyonunun metastatik potansiyel ile ilişkisi olmadığı kanaatine varmışlardır. Bolshakov ve ark. (26) agresif SHK'de %38 ve nonagresif SHK'de %50 oranında p53 mutasyonuna rastlamışlar ve bundan dolayı SHK'in agresif karakterinin diğer genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Transplant hastaları ve transplant durumu olmayan hastalarda SHK'in p53 prevalansının incelendiği bir çalışmada, her iki grupta yüksek p53 immün reaktivitesi saptanmış fakat aralarında farklılık bulunmamıştır (27).

Yakın bir zamanda yapılmış çok merkezli bir çalışmada ise, Fabbrocini ve ark.(12) alt dudakta

yerleşik SHK olgularını incelemişler ve kronik güneş hasarına bağlı olarak ve hücre farklılaşması azaldıkça artan oranda p53 boyanması gözlediklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak p53 boyanma oranının SHK'de farklılaşma derecesi ile ters orantılı ve istatistiksel anlamlı olarak artış olduğu saptanmıştır. Stern ve ark.'nın (28) psoralen+ultraviöle A tedavisi gören hastalarda nonmelanoma deri kanseri gelişiminde ultraviöle-A kaynaklı p53 mutasyonlarının önemli bir rol oynadığını gösterdikleri çalışma bu mutasyonunun diğer karsinojenik olaylarla (Ultraviöle-B) birlikte kanser gelişimini tetiklediğini düşündürmektedir.

Literatürde yer alan ve SHK'de p53 boyanmasını araştıran çalışmalarda kullanılan immün boyalara, çalışılan tümörler ve örneklerin boyutlarına bağlı olarak değişik sonuçlar verildiği görülmektedir. SHK'de görülen p53 mutasyonu UV ışığına maruziyetle ilişkilendirilmekle birlikte, Oram ve ark. (29) da bildirdiği gibi bu durum güneş görmeyen bölgelere yerleşik SHK'in p53 boyanmasını açıklamamaktadır. Çocukluk döneminde yüksek dozda UV ışığına maruz kalma p53 mutasyonlarına sebep olabilir veya hızlı üreyen neoplastik hücrelerde p53 proteini birikebilir (4).

SHK'de farklılaşma arttıkça mutant p53 ekspresyonunda görülen azalma, farklılaşma sinyalinin veya bilinmeyen bazı faktörlerin mutant p53 protein ekspresyonunu baskılayarak farklılaşmaya sebep olmasına bağlanabilir. Çalışmamızın sonucunda ve literatür verilerinin ışığında edindiğimiz izlenim, p53 protein ekspresyonunun neoplastik olsun ya da olmasın hücrelerin farklılaşma ve çoğalma aktivitelerini gösterdiğiidir. Bu ekspresyon artışının epidermal karsinogenez sürecinin hangi aşamasında yer aldığıının, hangi karsinojenik olaylarla etki-leştiğinin ve kesin rolünün açıklığa kavuşabilmesi için moleküler genetik çalışmalarına gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, ve ark. A role for sunlight in skin cancer:UV induced p53 mutation in squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:10124-8.
2. Nelson MA, Enspahr JG, Alberts DS, Baalfour CA, Wymer JA, Welch KI, ve ark. analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. Cancer Lett 1994; 85:23-9.
3. De Rosa G, Staibano S, Barra E, Danofria V, Salvatore G, Vessecchia G ve ark. p53 protein in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma. J Cutan Pathol 1993; 20:429-34.
4. McGregor JM, Yu CC, Dublin EA, Levson DA, MacDonald DM. Aberrant expression of p53 tumour suppressor protein in non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol 1992; 127:463-9.
5. Stephonson TJ, Royds J, Silcocks PB, Bleeheh SS. Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 1992; 127:566-70.
6. Helander SD, Peters MS; Pittelkow MR. Expression of p53 protein expression in benign and malignant epidermal pathologic conditions. J Am Acad Dermatol 1993; 29:741-8.
7. Nagano T, Ueda M, Ichihashi M. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. Arch Dermatol 1993; 129:1157-1161
8. Ro YS, Cooper PN, Lee JA, Quinn AG, Harrison D, Lane D ve ark. p53 protein expression in benign and malignant skin tumours. Br J Dermatol 1993; 128:237-241
9. Einspahr J, Alberts DS, Aickin M, Welch K, Bozza P, Gragon T, ve ark. Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent , normal appearing and non sun-exposed human skin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:583-7.
10. Wrone-Smith T, Bergstrom J, Quevedo ME, Reddy V, Gutierrez-Steil c, Nickoloff BJ. Differential expression of cell survival and cell cycle regulatory proteins in cutaneous squamoproliferative lesions. J Dermatol Sci 1999; 19:53-67.
11. Shimizu T, Oga A, Murakami T, Muta M. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. Dermatology 1999; 199:113-8.
12. Fabrocini G, Russo N, Pagliuca MC; Delfino M, Stabibano S, Molea G, ve ark. P53, cyclin D1, PCNA, AgNOR expression in squamous cell cancer of the lip: a multicenter study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2000; 16:172-7.
13. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene.Nature 1991; 351:453-6.
14. Lane DP. P53 guardian of the genome.Nature 1992; 358:15-16.
15. Shaulsky G, Goldfinger N, Yosky MS, Leivne AJ, Rotter V. Nuclear localization is essential for the activity of p53 protein. Oncogene 1991; 6:2055-65.
16. Huang LC, Clarkin KC, Wahl GM. Sensitivity and selectivity of the DNA damage sensor responsible for activating p53 dependent G1 arrest. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:4827-32.

17. Soehnle H, Quhtit A, Ananthaswamy HN. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Frontiers Biosci* 1997; 2:d538-551.
18. Ziegler A, Jonasson AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma JJW, Kimmelman J. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372:773-6.
19. Wynford-Thomas D. P53 in tumour pathology: can we trust immunocytochemistry? *J Pathol* 1992; 166:329-30.
20. Shimizu T, Muto M, Murakami T, Furumoto H, Mogami S, Asagami C. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity as evaluated by Ki-67 immunostaining in well differentiated squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatology* 1997; 195:224-7.
21. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK ve ark. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50:7717-22.
22. Bartkova J, Bartek J, Lukas J, Vojtesek B, Staskova S, Rejthar A ve ark. p53 protein alterations in human testicular cancer including pre-invasive intratubular germ-cell neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 49:196-202.
23. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses. The case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115:649-55.
24. Kerschmann RL, McCalmont H, LeBoit PE. P53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoakanthoma and skuamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1994; 130:181-6.
25. Wikonkal NM, Berg RW, van Haselen C, Horkay I, Remenyik E, Begany A ve ark. bcl-2 and p53 protein ekspresyon and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol* 1997; 133:599-602.
26. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A ve ark. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1):228-34.
27. Seçkin D, Demirhan B, Karakayalı H, Akgün S, Erdal R, Turan M. Immunohistochemical expression of p53, bcl-2, bax and Fas proteins in squamous cell carcinomas from immunosuppressed renal transplant recipients and immunocompetent individuals. *Transplant Proc* 2002; 34(6):2139-40.
28. Stern RS, Boshakov S, Nataraj AJ, Anathaswamy HN. P53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet A treated patients: evidence for heterogeneity and field cancerization. *J Invest Dermatol* 2002; 119:522-6.
29. Oram Y, Orenge I, Baer SC, Ocal T. p53 protein ekspresyon in squamous cell carcinomas from sun-exposed and non-sun-exposed sites. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:417-22.

---

**Geliş Tarihi:** 26.05.2003

**Yazışma Adresi:** Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD,  
Görükle 16059 BURSA  
ezbaskan@ttnet.net.tr

*§XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (3-7 Eylül 2002, Kapadokya).*