

# Prostat Adenokarsinomlarında p53 İmmunreaktivitesi İle Prostat Spesifik Antijen, Gleason Skoru ve Evre İlişkisi

## THE CORRELATION OF THE IMMUNOREACTIVITY p53 WITH PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN, GLEASON SCORE AND STAGE IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA

Nihal KILINÇ\*, Mehmet YALDIZ\*\*, Fahri YILMAZ\*\*, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM\*, Ali Kemal UZUNLAR\*\*, Adem ARSLAN\*\*\*, Mehmet ÖZAYDIN\*\*\*

\* Uz.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

\*\*\* Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, DİYARBAKIR

### Özet

Bu çalışmada, prostat adenokarsinomu tanısı alan 40 olgu incelendi ve immunohistokimyasal olarak pozitif p53 immunoreaktivitesi oranları ile prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve evre ilişkisi araştırıldı. 40 olgunun 6'sında (%15) pozitif p53 immunoreaktivitesi izlendi. Gleason skoru 2-4 olan 11 olguda negatif p53 immunoreaktivitesi, 5-7 olan 17 olgunun 2'sinde (%11.7), 8-10 olan 12 olgunun 4'ünde (%33) pozitif p53 immunoreaktivitesi izlendi. 40 olgudan 22'sinde PSA değeri hakkında veri bulundu. Bu olgulardaki PSA ile p53 arasındaki ilişki; PSA'sı 0-4 ng/ml olan 5 olgunun hepsinde negatif p53 immunoreaktivitesi, 4-10 ng/ml olan 6 olgunun 2'sinde (%33.3), PSA'sı 10 ng/ml'den büyük olan 11 olgunun 4'ünde (%36.3) pozitif p53 immunoreaktivitesi bulundu. PSA değerleri bilinen 22 olgudan lokalize evredeki (evre A,B,C) 7 olgunun 2'sinde (%28.5), metastatik evredeki (evre D) 15 olgunun 4'ünde (%26.6) pozitif p53 immunoreaktivitesi bulundu. Tümör diferansiyasyon derecesi ile pozitif p53 immunoreaktivitesi arasındaki ilişki anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Pozitif p53 immunoreaktivitesi iyi diferansiyasyon ve kötü diferansiyasyon tümörleri arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ). Tümör p53 immunoreaktivitesi ile PSA ve evre arasındaki ilişki anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Prostat, Adenokarsinom, p53, Gleason, Grade, Skor

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:315-319

### Summary

In this study, we examined 40 cases diagnosed as prostatic adenocarcinoma and investigated immunohistochemically the relationship between the mutant p53 with prostate-specific antigen (PSA), Gleason score and stage. Of 40 cases p53 was observed to be positive in 6 (15 %); p53 was negative in all of 11 cases whose Gleason score was 2-4, while p53 was observed to be positive in 2 of 17 (11.7%) cases with Gleason score 5-7 and in 4 of 12 (33 %) cases with Gleason score 8-10. PSA results were found in 22 of 40 cases. As to the relationship between PSA and p53 in 22 cases, p53 was observed to be negative in all of 5 cases, whose PSA was 0-4 ng/ml, while it was positive in 2 of 6 (33.3%) cases with PSA 4-10 ng/ml and in 4 of 11 (36.3%) cases whose PSA was above 10ng/ml. p53 was also determined to be positive in 2 of 7 (28.5%) cases in localized stage (stage A,B,C) and in 4 of 15 (26.6%) cases in metastatic stage (stage D). As a result, the relationship between the p53 positivity and tumor differentiation degree was meaningful ( $p < 0.05$ ). There was a meaningful difference between well and low differentiated tumors in view of p53 positivity ( $p < 0.05$ ). The relationship between tumor immunoreactivity and PSA, stage was not significant ( $p > 0.05$ ).

**Key Words:** Prostate, Adenocarcinoma, p53, Gleason, Grade, Score

T Klin J Med Sci 1999, 19:315-319

**Geliş Tarihi:** 03.02.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Nihal KILINÇ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD, DİYARBAKIR

Son yıllarda prostat adenokarsinomu gelişimi ve ilerlemesinde etkili olan moleküler genetik çalışmalarla hastalığın biyolojik davranışı saptanmaya çalışılmaktadır. İlk defa 1979 yılında David

Lane tarafından tariflenen p53 geni 17. kromozomun kısa kolu üzerinde (17p13.1 bölgesine) yerleşir (1). Hücresel çoğalmayı düzenleyen p53 geni, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde fonksiyon gören bir fosfoproteini kodlar (2). Tümör baskılayıcı genlerden p53 geninin sadece mutant formunun anormal hücre büyümesinde rol oynadığı, normal p53 geninin ise tümör oluşumunu baskıladığı anlaşılmıştır. p53 tümör baskılayıcı geni insan kanserlerinin yarısından fazlasında sorumlu tutulan, malign transformasyon, apoptozis, genomik DNA tamiri ve hücre ölümü gibi olaylarla ilişkilendirilmiş bir gen dir (3). p53 tümör baskılayıcı geni ile ilgili prostat adenokarsinomu vakalarında yapılan çalışmaların çoğunluğu p53 mutasyon sıklığının düşük olduğunu (%2-17) göstermektedir. (2,4)

Çalışmamızda, prostat adenokarsinomunda immünohistokimyasal olarak pozitif p53 immunreaktivitesinin; Gleason skoru, evre ve prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ile arasındaki ilişkiyi araştırdık.

### Materyel ve Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, 1995-1997 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı alan 40 olgu çalışmaya alındı. Olgularımızın % 10'luk formalin tespitli hematoksilen-eozin ile boyanmış parafin kesitleri retrospektif olarak ışık mikroskobu ile yeniden incelendi. 40 kanser olgusunun 22'sinde PSA değeri ve evre ile ilgili bilgiler dosyalarından alındı. Her olgu Gleason'a göre skorlandı.

İmmünohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan 4 mikron kalınlığındaki kesitler poly-L-lysine (Dako) kaplanmış lamlara alındı. Rutin işlemlerden sonra (Zymed Histostatin SP kit ile) anti p53 antikoru (Zymed Laboratories Inc. South San Francisco, CA 94080) damlatılan dokular nemli ortamda bir gece bekletildi. Avidin biotin kompleks immünoperoksidaz sistemindeki reaktivitenin görülmesi için AEC (Zymed Histostatin SP Kit) kromojen olarak, hematoksilen zıt boya olarak kullanıldı.

Mutant p53 hücrelerinin %15'den fazlası yoğun olarak homojen ve heterojen nukleer boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Mutant p53 ile Gleason skoru, PSA ve evre arasındaki ilişki olgu

sayısı dikkate alınarak ki-kare testi ve Fisher exact test ile analiz edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Materyallerimizin 25'i (%62.5) iğne biyopsi, 5'i (%12.5) transüretal rezeksiyon (TUR), 8'i (%20) transvezikal prostatektomi (TV-P) ve 2'si (%5) radikal prostatektomiden oluşmaktadır. Olgularımızın yaş ortalaması 67 (50-85) idi. 40 olgunun Gleason skoru dağılımı; 2-4'de 11 (%27.5), 5-7'de 17 (%42.5), 8-10'da 12 (%30) olgu şeklindedir.

Evrelemesi yapılan 22 olgudan lokalize evredeki (evre A,B,C) 13 olgunun 9'unda (%69.2) Gleason skoru düşük (0-7) iken, 4'ünde (%30.8) Gleason skoru yüksek (8-10) olarak bulunmuştur. Metastatik evrede (evre D) 9 olgunun 5'inde (%55.5) Gleason skoru 0-7, 4'ünde (%44.5) Gleason skoru 8-10 olarak bulundu.

PSA değerleri bilinen 22 olgumuzdan 5'inde (%22.7) 0-4 ng/ml, 6'sinde (%27.2) 4-10 ng/ml, 11'inde (%50) ise 10 ng/ml'den yüksek bir PSA değerinin olduğu tesbit ettik. 22 olgunun evre dağılımı; evre A'da 3, evre B'de 2, evre C'de 4, evre D'de 13 şeklindedir. Evrelemesi yapılan 22 olgudan lokalize evredeki (evre A,B,C) olguların ortalama serum PSA değeri 11.0 ng/ml, metastatik evredeki (evre D) olguların ortalama serum PSA değeri ise 34.9 ng/ml olarak bulundu.

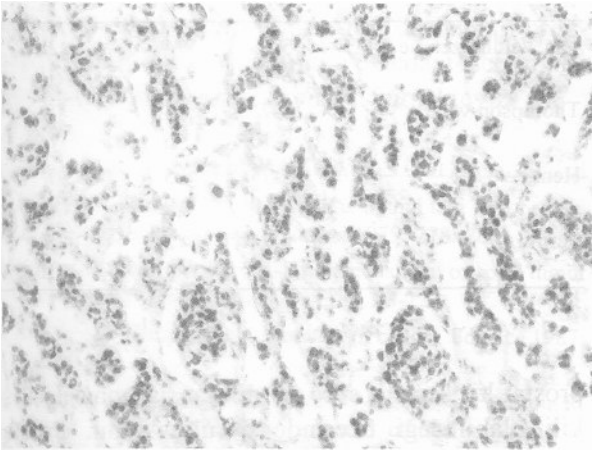
Olgularımızda pozitif p53 immunoreaktivitesi diferansiyasyon derecelerine göre; Gleason skoru 2-4 olan 11 olguda pozitif p53 immunoreaktivitesi izlenmedi, Gleason skoru 5-7 olan 17 olgunun 2'sinde (%11.7) pozitif p53 immunoreaktivitesi, Gleason skoru 8-10 olan 12 olgunun 4'ünde (%33.3) pozitif p53 immunoreaktivitesi izlendi. (Tablo 1) (Şekil 1).

Tümör diferansiyasyon derecesi ile pozitif p53 immunoreaktivitesi arasında ilişki anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). p53 pozitifliği açısından kötü diferansiye ve iyi diferansiye tümörler arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Olgularımızın PSA'sı 0-4 ng/ml olan 5 olguda pozitif p53 immunoreaktivitesi izlenmezken, 4-10 olan 2 (%33) olguda, 10'dan yüksek olan 4 (%36) olguda pozitif p53 immunoreaktivitesi tesbit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olgularımızın pozitif p53 immunoreaktivitesi ile Gleason skoru PSA ve evre arasındaki ilişki

	p53		Toplam
	(+)	(-)	
Gleason			
2-4	0	11	11
5-7	2	15	17
8-10	4	8	12
Serum PSA			
0-4	0	5	5
4-10	2	4	6
>10	4	7	11
Evre			
Lokalize	2	5	7
Metastatik	4	11	15

**Şekil 1.** Anti-p53 antikoruna ile belirgin intranükleer boyama gösteren tümör hücreleri (İmmunoperoksidaz x160).

Olgularımızdan lokalize evredeki 2 (%28.5) olguda, metastatik evrede 4 (%26.6) olguda pozitif p53 immunoreaktivitesi saptandı. Tümör p53 immunoreaktivitesi ile evre arasında ilişki anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Gleason skoru 0-7 olan 2 (%7.1) olguda, Gleason skoru 8-10 olan 4 (%33.3) olguda pozitif p53 immunoreaktivitesi izlendi. Tümör p53 immunoreaktivitesi ile Gleason skoru arasında ilişki anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

### Tartışma

Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık malignitedir. Erkeklerde kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer

almaktadır. Prostat adenokarsinomu seyrinde belirgin farklılıklar dikkati çekmektedir. Bu nedenle prostat adenokarsinomunda prognozu belirleyecek parametreler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır (5).

Olgularımızın yaş ortalaması 67'dir. Değişik serilerdeki yaş ortalaması Van Veldhuizen ve ark.(6) 68, Losi ve ark.(7) 68, Thompson ve ark.(8) 71, Mc Donnell ve ark.(9) 63 bulmuşlardır.

Olgularımızın evreye göre dağılımına bakıldığında %9 evre A, %18 B, %31.1 C, %40.9 D bulundu. Bu oranlar değişik serilerde sırasıyla; Van Veldhuizen ve ark. (6) %4, %15, %35, %46, Losi ve ark.(7) %6, %18, %32, %44, Thompson ve ark. (8) %4, %36, %28, %32, Mc. Donnell ve ark. (9) %24, %46, %13, %17 şeklinde bulmuşlardır.

Materyalimizde pozitif p53 immunoreaktivite oranı %15 olarak bulundu. Bu oran değişik serilerde; Veldhuizen ve ark. (6) %79, Thomson ve ark. (8) %17, Visakorpi ve ark. (11) %6, Mellon ve ark. (12) %17, Brooks ve ark. (13) %18 şeklinde bulmuşlardır. Van Veldhuizen ve ark.'da (6) boyanma oranının yüksek çıkmasının nedeni sitoplazmik boyanmayı kriter olarak almalarıdır, nükleer boyanmadan söz etmedikleri görülüyor (Tablo 2).

Prostat kanserinde p53'ün rolü hakkında yayınlarda p53 immunoreaktivitesi sıklığı %2-79 arasında değişen geniş bir aralıkta seyretmektedir (6,23,24). Bizim değerimiz %15 olup orta sıralarda yer aldığı görülmektedir. Taze dokudaki frozen kesitlerinde ise p53 pozitifliği oranı %79 bulunmuştur (6). Farklı sonuçlar kullanılan antikora, doku tesbit süresine ve p53 immunoreaktivitesinin değerlendirilmesine bağlı olabilir.

Serum PSA düzeyi ileri evre prostat kanseri için güvenilir ve pratik bir tümör belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Tümör hacimindeki artışa

**Tablo 2.** Değişik serilerde p53 boyanma oranları

Araştırmacılar	% p53
Van Veldhuizen ve ark. <sup>6</sup>	79
Thompson ve ark. <sup>8</sup>	17
Visakorpi ve ark. <sup>11</sup>	18
Mellon ve ark. <sup>12</sup>	6
Brooks ve ark. <sup>13</sup>	17
Serimiz	15

paralel olarak PSA düzeyinde artış olduğu ve metastatik evredeki hastalarda lokalize tümöre sahip hastalara oranla daha yüksek PSA düzeyi olduğu bildirilmektedir (14,15,16). Brawer ve ark. (17) ortalama PSA düzeyi lokalize evredeki hastalarda 13.12 ng/ml, metastatik evredeki hastalarda 36.73 ng/ml bulunmuştur. Peterson ve ark. (14) ortalama PSA düzeyini sırasıyla 15.28 ng/ml, 42.74 ng/ml. Van Veldhuizen ve ark. (6) ortalama PSA düzeyi sırasıyla 30.04 ng/ml, 87.23 ng/ml bulmuşlardır. Çalışmamızda ortalama PSA düzeyi lokalize evredeki hastalarda 11.02 ng/ml bulunurken, metastatik evredeki hastalarda 34.87 ng/ml bulunmuştur (Tablo 3). Aradaki farkın anlamlı olması serum PSA düzeyinin metastatik evredeki prostat kanseri için iyi bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

Genel olarak diğer malignitelerde olduğu gibi, prostat kanserinde de tümör derecesinin önemli bir parametre olduğu bildirilmektedir (14,17-19). Bu çalışmada, prostat kanserinde yaygın olarak kullanılan Gleason derecelemesi, olguların histolojik derecesinin belirlenmesinde kullanılmış ve tümörlerin Gleason skorları hesaplanmıştır. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda Gleason skorunun iyi bir prognostik parametre olduğuna dikkat çekilmektedir (14,17,18). Materyalimizde Gleason skoru 2-4 olan 11 olguda p53 pozitifliği izlenirken, 5-7 olan 2 (%11.7) olguda ve 8-10 olan 4 olguda (%33.3) p53 pozitifliği bulundu. Değişik serilerde; Van Veldhuizen ve ark. (6) Gleason skoru 5-7 olan olgularında %12, 8-10 olanlarda %18, Thompson ve ark.(8) Gleason skoru 5-7 olan olgularda %5, 8-10 olanlarda %8, Henke ve ark. (10) Gleason skoru 5-7 olan olgularda %7, 8-10 olanlarda %12 oranında pozitif p53 immunoreaktivitesi bulmuşlardır. Gleason skoru düşük (0-7) olgularda düşük, Gleason skoru yüksek olan (8-10) olgularda yüksek pozitif p53 immunoreaktivitesi izlenmektedir (Tablo 4).

Son yıllarda moleküler patolojideki gelişmelerle birlikte prostat kanseri gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan genetik değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır. Prostat kanserinde rolü olan moleküler olayların anlaşılması ile tanı, prognoz ve tedaviye yönelik önemli bilgiler sağlanacağı açıktır. Karsinogenez çok basamaklı kompleks bir olaydır (5,19,21). Spesifik genetik değişikliklerin

**Tablo 3.** Değişik serilerde ortalama serum PSA'nın evreye göre dağılımı

Araştırmacılar	Lokalize evre Ortalama Serum PSA (ng/ml)	Metastatik evre Ortalama Serum PSA (ng/ml)
Brawer ve ark. <sup>17</sup>	13.12	36.73
Peterson ve ark. <sup>14</sup>	15.28	42.74
Van Veldhuizen ve ark. <sup>6</sup>	30.04	87.23
Serimiz	11.02	34.87

**Tablo 4.** Değişik serilerde Gleason skoru ile pozitif p53 immunoreaktivite ilişkisi

Araştırmacılar	Gleason skoru	p53 (+) n	%
Van Veldhuizen ve ark. <sup>6</sup>	5-7	4	12
	8-10	12	18
Thompson ve ark. <sup>8</sup>	5-7	4	5
	8-10	6	8
Henke ve ark. <sup>10</sup>	5-7	5	7
	8-10	9	12
Serimiz	5-7	2	5
	8-10	4	10

prostat kanserinin evre ve diferansiyasyonu ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Prostat tümörlerinde 8,10 ve 16. kromozomlarda allel kaybı sık olarak saptanmaktadır. Bulgular, prostat neoplazisinde bir şekilde onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (13).

Belirgin nükleer pozitiflik dikkate alındığında, prostat kanserlerinde %6-23 oranında pozitif p53 immunoreaktivitesi ve bu pozitifliğin tümör derecesi, DNA ploidi ve hücre proliferasyonu ile ilişkisi bildiriliyor (7). p53 birikimi prostat kanser hücrelerinin proliferasyon avantajı elde etmesi anlamını taşır ve oldukça malign seyirli kanser popülasyonunu temsil ederler (7). Pozitif p53 immunoreaktivitesi tümörlerin yüksek proliferasyonu yanısıra, bazı p53 negatif tümörlerde de gözlenen yüksek proliferasyon oranları, proliferasyonu etkileyen p53 den başka faktörlerin de olduğunu gösteriyor. Bütün p53 mutasyonlarının, p53 protein birikimine neden olmadığı da biliniyor. Prostat

kanserlerinde p53 pozitiflik oranlarının düşük olması, prostat epitel hücrelerinin neoplastik transformasyonunda p53 birikimine yol açan p53 gen mutasyonlarının sık olmadığını gösteriyor (22).

Serum PSA düzeyi, prostat kanserinde önemli bir prognostik parametredir. Serum PSA düzeyi yüksek dereceli, ileri evre prostat kanserli olgularda yüksek, düşük dereceli ileri evre olgularda düşük düzeyde bulunmaktadır. Gleason derecesi, lokalize evre prostat kanserinde düşük bulunurken, metastatik evredeki prostat kanserlerinde yüksek bulunmuştur. Evre, prostat kanserinde en önemli ve bağımsız prognostik parametredir. Nükleer p53 birikimi yüksek Gleason skorlu ve ileri evre tümörlerde daha yüksek bulunmaktadır.

Sonuç olarak; prostat adenokarsinomlarında pozitif p53 immunoreaktivitesi ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki olması p53'ün önemli prognostik bir marker olduğunu ve tedavi seçiminde etkin bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 26.
- Kelley MJ, Johnson BE. Genetic mechanism of solid tumor oncogenesis. *Adv Int Med* 1994; 39: 93-122.
- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305.
- Thomas DJ, Robinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J et al. p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 778.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Male genital system: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 1007.
- Van Veldhuizen PJ, Sadasivan R, Garcia F, Austenfelt MS, Stephens RL. Mutant p53 expression in prostate cancer. *Prostate* 1993; 22: 23.
- Losi, L., Brausi, M., Fante, R., Hurlimann, J. Expression of p53 protein prostate cancers of different histologic types. *Path Res Pract* 1994; 190, 384-8.
- Thompson S, Mellon K, Charlton G, Marsh C. p53 and ki-67 immunoreactivity in human prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69: 609.
- Mc Donnell TJ, Navone MN, Louis L. Expression of p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 1997; 157,569-74.
- Henke RP, Ayhan N, Hurland H. Immunohistochemical detection of p53 protein in human prostatic cancer. *J Urol* 1994; 152, 1297-1301.
- Visakorpi T, Koivula T, Isola J. Highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 883.
- Mellon K, Thompson S, Marsh C, Harris A, Horne CWH. p53, c-erbB-2 and the epidermal growth factor receptor in the benign and malign prostate. *J Urol* 1992; 147: 496.
- Brooks JD, Bova GS, Ewing CM, Piantadosi S, Carter BS, Robinson JC, Epstein JI, Isacs WB. An uncertain role for p53 gene alterations in human prostate cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3814-22.
- Peterson RO. Prostate and seminal vesicles. Urologic pathology, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 575.
- Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 906.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. Cancer: 3th ed. New York: Garland Publishing, 1994: 1255.
- Brawer MK, Bostwick DG. Invasion in prostate cancer. *J Urol* 1993; 146: 788-93.
- McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redvine EA, Freeiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; 11: 60.
- Duesberg PH: Activated Proto-oncogenes: Sufficient or necessary for cancer? *Science* 1985; 228: 669.
- Salamon DJ, Dekernion JB, Verma IM, Cline MJ. Expression of cellular oncogenes in human malignancies. *Science* 1984; 224: 256.
- Land H, Parada FL, Weinber RA. Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science*. 1983; 222: 771.
- Özdemir E, Kakehi Y, Okuno H, Okada Y, Yoshida O. Strong correlation of basement membrane degradation with p53 inactivation and/or mdm2 overexpression in superficial urothelial carcinomas. *J Urol* 1997; 158: 206-11.
- Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, Sharkey F, Alked DC. p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. *Cancer Res* 1993; 53: 33-69.
- Meyers FJ, Chi S-G, Fishman JR, White RWD, Gumerlock PH. p53 mutations in benign prostatic Hyperplasi. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1856.