

MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA SERUM ANTI-p53 ANTİKORLARININ TÜMÖR p53 PROTEİN OVEREKSPRESYONU İLE KORELASYONU VE KLİNİK ÖNEMİ

THE CORRELATION BETWEEN SERUM ANTI-p53 ANTIBODIES AND THE OVEREXPRESSION OF TUMOUR p53 PROTEIN IN PATIENTS WITH BLADDER TUMOR AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

GÜMÜŞ E.*, GİDEMEZ G.*, ÖZMEN G.*, İNCE Ü.***, YANIKKAYA G.***, MİROĞLU C.*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

** Oruç Patoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

*** Pakize Tarzı Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmamızda mesane tümörlü hastalarda serum anti-p53 antikorlarının tümör p53 protein overekspresyonu ile korelasyonunun yanı sıra klinik ve patolojik verilerle ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

Altmış-sekiz transizyonel hücreli mesane kanserli (17Ta, 28 T1, 23 T2) hasta prospektif olarak değerlendirildi. Serum anti-p53 antikorlar rekombinan wild tip insan p53 ve kontrol proteini kaplı mikrotitre plakları kullanılarak ELİSA yöntemi ile saptandı (pharmacell, Fransa). Tümör p53 protein ekspresyonu formalinde tespit edilmiş parafine gömülmüş materyalde, Streptavidin-Biotin Amplifikasyon ve anti-p53 antikor kullanarak immünohistokimya ile değerlendirildi (Zymed, USA). İstatistiksel analizde Pearson ve Spearman korelasyon testleri ve multivariate stepwise logistic regression analizi kullanıldı. Ortalama takip 27 ay idi.

37 hastada serum anti-p53 antikor pozitifliği saptandı (%38). Bu hastaların 15'i yüksek stage'li tümörler, biri TaG3 tümör, diğerleri ise T1G3 tümörlerdi. Tümör p53 overekspresyonu 37 hastada pozitif bulunurken (%54), 24 hastada serum anti-p53 Ab ve tümör p53 protein overekspresyon birlikteliği vardı (%65). Serum anti-p53 antikorları ile tümör stage, grade, tümör p53 protein overekspresyonu ve ölüm arasında korelasyon vardı. Serum anti-p53 antikor pozitifliği olan hastalar sadece doku p53 protein pozitifliği olan hastalara göre daha kötü survival'a sahipti.

Serum anti-p53 antikorlar tümör p53 proteinden daha kötü bir prognostik değerdir. Serolojik serum anti-p53 antikor analizi, kolay uygulanabilirliği ve spesimen gerektirmemesi ile tümör agresivitesinin ve survival'ın saptanmasında immünohistokimyasal analize tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: p53 protein, Anti-p53 antikor, Mesane Tümörü, ELİSA, İmmünohistokimya

ABSTRACT

In this study, we aimed to assess the correlation between serum anti-p53 antibodies and the overexpression of tumor p53 protein in patients with bladder tumor as well as its relationship with the clinical and pathologic findings.

Sixty-eight patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder (17Ta, 28 T1, 23 T2) were prospectively assessed. Serum anti-p53 antibodies were detected by ELISA using microtitre plates, covered by recombinant wild-type human p53 protein and control protein (Pharmacell, France). The expression of tumour p53 protein was assessed by immunohistochemistry performed on formalin fixed, paraffin embedded material utilising Streptavidin-Biotin Amplification and anti-p53 antibody (Zymed, USA). The correlation tests of Pearson and Spearman, and multivariate stepwise logistic regression analysis were used for statistical analysis. The median follow-up was 27 months.

The positiveness of anti-p53 antibody was detected in 26 patients (38%). Of these, 15 patients had high-stage (T2) tumor, one had TaG3 tumor and others had stage T1G3 tumor. The overexpression of tumor p53 protein was positive in 37 patients (54%), whereas 24 patients had a combination of serum anti-p53 antibody and the overexpression of tumor p53 protein (65%). The survival of the patients who had positive serum anti-p53 antibody was worse than the patients who had positive tumour p53 protein. There was a correlation between the presence of anti-p53 antibody and the tumor stage (p=0.000), grade (p=0.000), the overexpression of tumor p53 protein (p=0.000) and death (p=0.001).

Serum anti-p53 antibodies are poor prognostic marker than tumor p53 protein. As the determination of serum anti-p53 antibody is easy to perform and does not require any specimen, it may be preferred to the immunohistochemical analysis for the determination of survival and tumor aggressiveness.

Key Words: p53 protein, Anti-p53 antibody, Bladder cancer, ELISA, Immunohistochemistry

GİRİŞ

P53 genin mutasyonları insan kanserinde en yaygın genetik bozukluklardan biridir. Bu genin mutasyonu hücre içinde immunohistokimya ile saptanabilen yarılanma zamanı artmış, aşırı non-fonksiyone protein ekspresyonuna neden olur¹. Esrig ve ark. p53 akümülyasyonunun tümör grade, stage ve lenf nod statüsünden bağımsız ölüm ve rekürrens free-survivalın önemli bir preditörü olarak belirlediler².

DNA squencing, PCR-single-strand conformation polymorphism veya immünohistokimya yöntemleri ile p53 gen mutasyonunun araştırılmasında önemli dezavantajlar vardır. Bu yöntemlerde tümör materyali gerekmesi, rutin tanı ve taramada uygulanamaması önemli sorunlardır. Buna karşılık 1982 yılında Crawford ve ark. ilk kez serolojik analiz ile meme kanserli olguların serumlarında anti-p53 antikorları tanımlaması ve 1992'de Davidoff ve ark.'nın yine meme kanserli olgularda serum anti-p53 antikorlarının p53 gen mutasyonunun indirek bir göstergesi olduğunu bildirmesinden sonra günümüze kadar çeşitli tümörlerde yapılan bir çok çalışmada serum anti-p53 antikorların kötü prognostik gösterge olduğu, tanı ve tedavinin moniterizasyonunda kullanılabileceği gösterildi³⁻⁶. Serolojik analizde tümör materyali gerekmemesi, rutin tanı ve taramada kullanılabilirliği ve daha da önemlisi hastalığın prognozu ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde sadece kan örneği ile önemli bilgiler elde edilmesi diğer p53 protein saptama yöntemlerine önemli bir avantaj sağlayabilir. Bu çalışmada prospektif olarak mesane tümörlü hastalarda serum anti-p53 antikorlarının tümör p53 protein overekspresyonu ile korelasyonunun yanı sıra klinik ve patolojik verilerle ilişkisini analiz ettik.

GEREÇ ve YÖNTEM

1998-2000 yılları arasında yaş ortalaması 59 (33-88) olan, 11'i kadın 57'si erkek toplam 68 transizyonel hücreli mesane tümörlü hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tümör stage ve grade TNM klasifikasyon sistemine göre tanımlandı.

17 olgu Ta, 28 olgu T1, 20 olgu T2, 3 olgu ise T3 idi. 13 olgu G1, 29 olgu G2 ve 26 olgu G3 idi. Yüzeysel tümörlü 45 hastadan 11'ine sadece TUR, 34'üne ise TUR+ intravezikal tedavi (Mitomisin C veya BCG), invazif tümörlü 8 hastaya derin TUR+ Kemoterapi (MVAC), 9 hastaya RT, 6 hastaya radikal sistektomi sonrası üriner diversion olarak Mainz pouch II operasyonu uygulandı. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi amacıyla tedavi sonrası en erken 3. ay serum anti-p53 antikor titrasyonlarının yeniden değerlendirilmesi planlandı. Tüm hastalardan cerrahiden bir gün önce 10 ml kan alındı ve kan örneklerinden serum en geç iki saat içinde ayrıldı. Ayrılan serumlar etiketlenerek -20 C de saklandı. Testin çalışma gününden bir gün önce sulandırıcı olarak kullanılan solusyonlar buzdolabından oda ısısına alındı.

Faktörler	Olgu sayısı (n)	Serum anti-p53 Ab (%)	p değeri
Yaş			
60 y ↓	29	12 (%43)	0.276
60 y ↑	39	14 (%36)	
Tümör evresi			
Ta	17	1 (%6)	0.002
T1	28	10 (%36)	
T2	23	15 (%65)	
Tümör grade			
1	13	0 (%0)	0.004
2	29	10 (%36)	
3	26	16 (%62)	
Tümör Büyüklüğü			
1 cm ↓	17	3 (%18)	0.958
1-3 cm	23	8 (%35)	
3 cm ↑	28	15 (%54)	
Tümör sayısı			
Tek odak	30	14 (%47)	0.353
Çok odak	38	12 (%32)	
Tümör p53 protein			
Pozitif	37	24 (%65)	0.0001
Negatif	31	2 (%6)	

Tablo 1. Olguların özelliklerine göre dağılımı

Serolojik analiz:

Anti-p53 antikorları, rekombinant wild tip insan p53 ve kontrol proteini kaplı microtitre plakları kullanılarak ELİSA (Enzyme Linked

İmmunosorbent Assay) yöntemiyle saptandı. (PharmaCell, İmmunotech, Fransa). Peroksidaz ile konjuge anti human Ig G, anti p53 antikorlarına bağlanmaktadır. Kolorimetrik reaksiyon, özgül p53/ anti-p53/ konjugat kompleksine bir peroksidaz substratı eklenerek ortaya çıkarılmakta; kolorimetrik reaksiyonun miktarı p53 miktarı hakkında bilgi sağlamaktadır.

Nonspesifik etkileşimi tespit etmek için nötral antijenle kaplı wells kontrol için kullanıldı.

Tüm hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan cerrahiden bir gün önce 10'ar ml kan örneği alındı. En geç 2 saat içinde hücreler 800 r/10 dak. hızda sentrifüj ile sedimente edildi. Üstte kalan serum toplandı; tüplere bölündü ve -30 C derecede saklandı. Testin çalışma gününden bir gün önce sulandırıcı olarak kullanılan solusyonlar buzdolabından oda ısısına alındı. Testlerin çalışılacağı gün yıkama solusyonları hazırlandı; serumlar derin dondurucudan çıkarılarak çözündürüldü. Mikroplaktaki uygun kuyucuklara kontrol ve 1/1000'lik serum eklendi. 20-25 C derecede karıştırıcı üzerinde 60 dakika inkubasyon yapıldı. Tekrar 4 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa substrat solusyonundan pipetlendi. 10 dakika oda ısısında 20-25 C derece de karanlıkta inkübe edildi. 10 dakika sonunda tüm kuyucuklara renk reaksiyonu durdurma solusyonu eklendi. Çalkalayıcıda 30 saniye karıştırıldı. Oluşan renk değişimi 450 nm'de ELİSA okuyucuda okutuldu. Elde edilen değerlerden net absorbans ve 'spesifik sinyal' değerleri hesaplandı, bu değerlerden indeks değerleri saptanarak sonuçlar oluşturuldu.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesi postoperatuar 3. ay olarak planlandı.

İmmunohistokimyasal analiz:

Tüm olgularda spesimenin histopatolojik incelemesi ve immunohistokimyasal p53 protein analizi aynı patolog tarafından yapıldı. Formalinde tespit edilmiş parafine gömülmüş materyalden, pozitif şarjli lamlara (superfrost plus, Menzel, Almanya) pozitif kontrolle birlikte 3 mikronlu kesitler alındı. Kesitler suya indirildikten sonra mikrodalga fırında sitrat solusyonu (citrate buffer solution, pH 6.0, Zymed Lab. Inc.,USA) içinde antigen retrieval yapıldı. Preparatlar semiotomatik immunhistokimya boyama cihazında (Sequenza, Shandon, UK), Streptavidin-Biotin Amplifikasyonu (histostain-plus, Zymed, ABD)

kullanılarak hem wild hem de mutant p53 reaksiyona giren anti-p53 antikor (clone: BP53.12; isotype: IgG2a-kappa; Zymed Lab. Inc., ABD) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Renk reaksiyonu aminoethylcarbazole (AEC) kromojeni (AEC substrate system, LAB VİSİON corp. ABD) ile sağlandı. Preparatların değerlendirilmesinde, tümör hücrelerinde sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edilerek, kesitin tamamı incelendi. Boyanma şiddeti, pozitif kontroldeki maksimum boyanan hücreler 'kuvvetli' sayılarak, kuvvetli, orta derecede, zayıf ve yok olarak sınıflandırıldı; boyanan hücrelerin oranı tüm tümör hücrelerine oranlanarak yüzde halinde bildirildi. Pozitivite kriteri olarak %20 boyanma cut-off değer olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz:

Serum p53 antikor varlığı ile tümör p53 proteini overekspresyonu arasındaki ilişki ve stage, grade ve survi arasındaki ilişki araştırılmıştır. İstatiksel değerlendirilmelerin tümü Windows 98 altında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 7.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde Pearson ve Spearman korelasyon testi ve Multivariate Stepwise Logistic Regresyon Analiz testi kullanıldı. Survival eğrileri Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı ve Long-Rank test ile karşılaştırıldı. Ortalama takip süresi 27 (3-36) ay idi.

BULGULAR

26 hastada serum anti-p53 antikor pozitifliği saptandı (%38). Ta tümörlerinde sadece 1 (%6) olguda, T1 tümörlerde ise 10 (%36) olguda serum anti-p53 antikor pozitifliği bulundu. Serum anti-p53 ab pozitifliği saptanan bu yüzeyel tümörlerin tümü G3 idi. Grade 1 hiçbir tümörde serum anti-p53 ab gözlenmezken, G2 grubunda 10 (%36), G3 grubunda ise 16 (%62) olguda serum anti-p53 ab belirlendi (Tablo-1). Serum anti-p53 antikorlar ile tümör stage ve grade arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla p=0.002, 0,004). Tümör büyüklükleri 1 cm altında 3 olguda (%18), 1-3 cm 8 olguda (%35), 3 cm üzeri 15 olguda (%54) serum anti-p53 ab pozitifliği saptandı ancak tümör volümü ile artan bu değerler arasında korelasyon gözlenmedi (p=0,958). Tek tümürlü olguların 14'ünde (%47), iki veya daha fazla tümürlü olguların 12'sinde (%32) serum anti-p53 ab saptandı ancak tümör sayısı ile serum

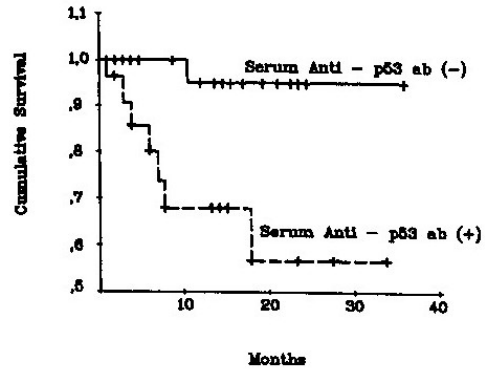
anti-p53 ab arasında da korelasyon gözlenmedi ($p=0,353$).

Tümör p53 protein overekspresyonu 37 olguda (%54) saptandı. Bu olguların 24'ünde (% 65) serum anti-p53 ab birlikteliği gözlemlendi. Serum anti-p53 ab ile tümör p53 protein overekspresyonu arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($p=0,0001$). Tümör p53 protein negatif sadece 2 olguda (%6) serum anti-p53 ab saptandı ve bu olgular postoperatuar 3 ay içinde kaybedildi. Tümör p53 protein overekspresyonu ile tümör stage ve grade arasında geçerli bir korelasyon vardı ($p=0,00$, $p=0,0001$). Serum anti-p53 antikörler ile ölüm arasında korelasyon saptanırken ($p=0,03$), tümör p53 protein ile ölüm arasında benzer bir korelasyon gözlenmedi ($p=0,74$). Sadece tümör p53 overekspresyonu pozitif hiçbir olguda ölüm gözlenmedi. Serum anti-p53 antikörlerin, p53 protein overekspresyonundan daha kötü bir prognostik gösterge olduğu belirlendi. Serum anti-p53 antikör ve tümör p53 protein pozitif ve negatif hastalar arasında survival farklılıkları grafik 1 (a-b) ve grafik 2 (a-b)'de görülmektedir. Serum anti-p53 antikör ve tümör p53 protein overekspresyonu ile nüksler arasında korelasyon izlenmedi ($p=0,17$, $p=0,8$). Serum anti-p53 antikör pozitif 7 olguda tedavi sonrası 3.ay serum anti-p53 antikör titrasyonları yeniden ölçüldü. Radikal sistektomi yapılan 2 olgu, derin TUR+ MVAC kemoterapisi yapılan 2 olgu olmak üzere invazif mesane tümörlü toplam 4 olguda ve BCG immunoterapisi uygulanan bir T1G3 olgusunda tedavi sonrası 3. ay serum anti-p53 antikör titrasyonları negatif bulundu. Bu olgularda ortalama 16 aylık takip boyunca nüks veya progresyon gözlenmedi. Tedavi sonrası serum anti-p53 antikör pozitifliği devam eden 2 olguda (T2G3 - MVAC) progresyon gelişti ve bu olgular ortalama 6 ay içinde kaybedildi.

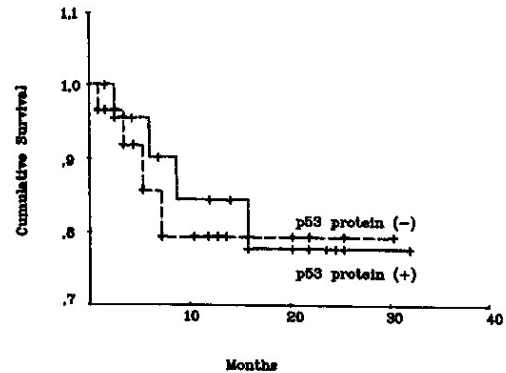
TARTIŞMA

İnsan ürolojik kanserlerde serum p53 antikörlerini değerlendiren ilk çalışmada Lang ve ark. 72 mesane tümörlü hastada serum anti-p53 antikör prevalansını %10 olarak saptamışlardır⁷. Tümör p53 protein korelasyon çalışması yapılmayan bu çalışmada serum p53 antikörlerin mesane tümörlerinde bağımsız prognostik faktör olabileceği vurgulanmıştır. Morita ve ark. 100 olguluk retrospektif araştırmalarında mesane tü-

mörlü hastalarda serum anti-p53 antikör prevalansını %12 olarak saptadılar ve serum anti-p53 antikörler ile tümör p53 protein arasında önemli bir korelasyon olduğunu saptadılar. Ayrıca serum anti-p53 antikör pozitifliğinin ölüm riskini artırdığını ancak multivariate analizde bağımsız bir prognostik değer olmadığını vurguladılar⁸. Wunderlich ve ark. da 32 mesane tümörlü hastada % 12,5 oranında serum anti-p53 antikör pozitifliği saptadılar. Bu çok az bir hasta grubunda yapılan çalışmada serum anti-p53 antikörler ile tümör p53 protein arasında güçlü bir ilişki gözlemlendi. Yazarlar, 26 aylık takiplerinde serum anti-p53 antikörlerin unfavorable tümör spesifik gidişin bir göstergesi olduğunu bildirdiler⁹. Carbayo ve ark. 59 mesane tümörlü hastada serum anti-p53 antikör prevalansını %23 olarak bildirdiler. Bu çalışmada serum anti-p53 antikör pozitif olan hastalarda survival, tümör p53 protein pozitif, serum anti-p53 protein negatif veya tümör p53 protein negatif hastalardan daha kısaydı¹⁰.



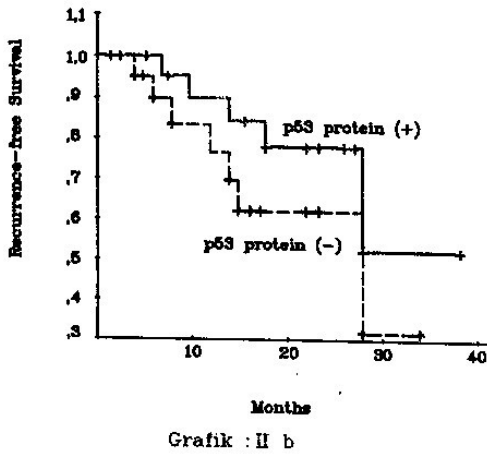
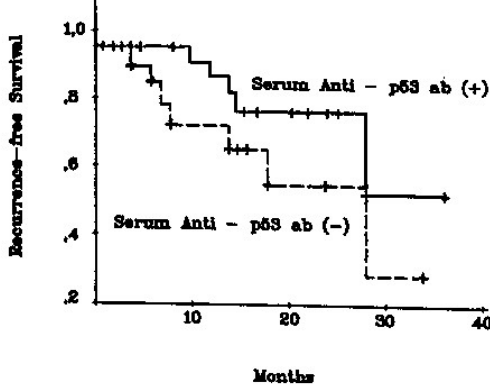
Grafik :1 a



Grafik :1 b

Grafik 1a, 1b. Mesane kanser hastalarında serum anti-p53 antikör ve tümör p53 overekspresyon durumuna göre klümü-

latif survival eğrileri; Kaplan Meier metodu ile saptandı. Karşılaştırma için Log-Rank test kullanıldı ($p < 0.05$, $p > 0.05$).



Grafik 2a, 2b. Mesane kanser hastalarında serum anti-p53 antikor ve tümör p53 overekspresyon durumuna göre rekürrens free survival eğrileri; Serum anti-p53 antikorları ve tümör p53 protein overekspresyonu ile nüksler arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda, mesane tümörlerinde serum anti-p53 antikor prevalansı %33 olarak saptadık. Wunderlich ve ark. serum anti-p53 antikor pozitifliği ile tümör grade ve stage arasında bir ilişki gözlemezlerken, Morita ve ark. serum anti-p53 antikorlar ile tümör grade ve stage arasında önemli bir korelasyon saptadılar. Bizde serum anti-p53 antikorlar ile stage ve grade arasında önemli bir korelasyon saptadık. Mesane tümörlerinde ve çeşitli organ tümörlerinde yapılan serum anti-p53 antikor çalışmalarında (hepatocellüler kanserli hastalarda %7-32, kolorektal kanserli hastalarda %25-68, over kanserlerinde %25-37.5 gibi), aynı tümörde serum anti-p53 antikor oranlarında farklı sonuçların bildirilmesinde seçilen

tümör gruplarında yüksek stage ve grade tümör olgularının azlığı yada fazlalığı etkili olabilir¹¹⁻²². Morita ve ark. retrospektif çalışmalarında, p53 protein overekspresyonlu mesane tümörlerinin çok küçük bir grubunda saptanan serum anti-p53 antikorların klinik bir önemi olmadığını iddia ettiler. Ancak bizim çalışmamızda, Carboya ve ark.'nın da vurguladıkları gibi, serum anti-p53 antikorlar tümör p53 proteinden daha kötü prognostik bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör p53 protein ile ölüm arasında korelasyon gözlemedik. Ancak serum anti-p53 antikor pozitifliği ile ölüm arasında güçlü bir korelasyon saptadık. Sadece tümör p53 protein pozitif hastalar (13, %19) sadece serum anti-p53 antikor pozitif (2 olgu, %6) yada kombine serum anti-p53 antikor ve tümör p53 protein pozitif (24, %65) hastalara göre daha iyi prognoza sahipti ve bu olgularda ortalama 27 aylık takip boyunca rekürrens veya ölüm gözlenmedi. Hastaları sadece tümör p53 protein pozitif, sadece serum anti-p53 antikor pozitif veya kombine tümör p53 protein ve serum anti-p53 antikor pozitif olarak üç farklı grupta incelediğimizde en iyi prognoza sadece tümör p53 protein pozitif hastalar sahip gibi görünmektedir.

Serum anti-p53 antikorların oluşum mekanizması bilinmemekle birlikte, serum anti-p53 antikor oluşumu için nükleusunda antijenik p53 protein içeren tümör hücrelerinin kana geçerek immün sisteme prezente edildiği iddia edilerek serum anti-p53 antikorların kan yolu ile sistemik yayılımın indirek bir göstergesi olabileceği vurgulanmaktadır (Soussi). Bu iddia çalışmamızda serum anti-p53 antikor pozitif hastalarda survival'ın sadece tümör p53 protein pozitif hastalardan daha kötü olmasının esas nedeni olabilir.

P53 genindeki mutasyonlar stabilizasyon ve overekspresyonla sonuçlanabilmesine rağmen Davidoff ve ark. nın yaptığı çalışmada yalnız p53 ve bir 70 kDa heat shock protein komplekslerine sahip olan tümörlerin p53 antikorlarını gösterdiğini saptamışlardır. Bu kompleksler primer olarak 5 ve 6. Exonlarında mutasyon olan p53 içeren tümörlerde bulunurlar. Bunun yanında p53 antikor bulunmayan tümörlü hastalarda 7 ve 8. Exonlarda mutasyonlar izlenmiştir. Bu bulgu p53 overekspresyonu olan tümörlere sahip bazı hastalardaki düşük p53 antikor frekansını açıklamaya

yardımcı olur⁴. P53 antikor pozitifliği ve mesane kanserindeki kötü prognozu belirleyen faktörler arasında görülen ilişki göstermektedir ki intrasellüler p53 birikiminin humoral bir yanıt oluşabilmesi için yeterli olmadığını fakat free p53 proteinin immun sisteme sunulmasının şart olduğunu kanıtlamaktadır.

Bu çalışmada immunohistokimyasal boyama ile saptanan tümör p53 protein overekspresyonu %45,5 idi. Mesane tümörlerinde tümör p53 overekspresyonunun prevalansı %29-78 gibi geniş bir aralıkta görülmektedir. Çeşitli çalışmalar immünohistokimyasal tetkik ile saptanan tümör p53 proteinin önemli prognostik bilgi sağladığını iddia ederken, diğerleri ise stage, grade gibi geleneksel prognostik faktörlerle ilişkisini gösterememişlerdir. Çalışmamızda tümör p53 protein ile stage ve grade arasında korelasyon izlenmiştir. Morita ve ark. tümör p53 proteinin ölüm riskini artırdığını vurgularken, çalışmamızda tümör p53 protein ile ölüm arasında ilişki gözlenmedi. Sonuçlardaki bu farklılıklar immunohistokimyasal analizde standardizasyon problemine ve hastaların aldığı tedavilere bağlanabilir.

Zalcman ve ark.ları p53 otoantikorlarının akciğer kanserinde tedaviye yanıtı kontrol etmede bir araç olabileceğini ve relapsların klinik olarak ortaya çıkmadan önce monitörize edilmesinde kullanılabileceğini söylemişlerdir²³. Serum anti-p53 antikorların, mesane tümörlerinde de, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve özellikle klinik saptanamayan relapsların monitörizasyonunda noninvaziv bir markır olarak kullanımı sorgulanmalıdır. Bu düşünce ile 7 hastada tedavi sonrası en erken 3. ay olmak koşulu ile serum anti-p53 ölçümleri yapıldı. Tedavi sonrası serum anti-p53 antikor pozitifliği devam eden 2 olgu ortalama 6 ay içinde kaybedildi. 5 olguda tedavi sonrası serum anti-p53 antikor negatif bulundu. Bu olguların ortalama 16 aylık takiplerinde nüks ve progresyon gözlenmedi. Ancak bu konuda daha doğru sonuçlar için geniş olgu sayısına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, serum anti-p53 antikorlar tümör p53 protein ile korele ancak tümör p53 proteinden daha kötü bir prognostik markır olarak görünmektedir. P53 antikorlarının varlığı kötü prognozlu alt grupların belirlenmesinde yardımcı olur ve tümörlerin erken evrede yakalanarak ek

tedavi yöntemlerinin göz önüne alınmasına olanak sağlar. Gelecekte serum anti-p53 antikorlar mesane tümörlerinde tedaviye cevabın monitörizasyonunda veya klinik saptanamayan relapsların belirlenmesinde kullanılabilecektir. Serum anti-p53 antikor tayini ucuz, kolay uygulanabilirliği, spesimen gerektirmemesi ve hızlı sonuç vermesi ile mesane tümörlü hastalarda survival ve tümör agresivitesi tayininde immunohistokimyasal analize tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Saez GT et al:** p53 mutations in human bladder cancer: Genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Cancer*, 56: 347-53, 1994
- 2- **Esrig D, Spruck CH, Nichols PW, et al:** p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 143:1389-97, 1993
- 3- **Crawford LW, Pim DC, Bulbrook RD:** Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer*, 30: 403-8, 1982
- 4- **Davidoff AM, Iglehart JD, Marks JR:** Immune response to p53 is dependent upon p53/HSP70 complexes in breast cancers. *Proc Natl Acad Sci*, 89: 3439-42, 1992
- 5- **Mack U, Ukene D, Montenarh M, Sybrecht GW:** Serum anti-p53 antibodies in patients with lung cancer. *Oncol Rep*, 7(3): 669-74, 2000
- 6- **Saffroy R, Lelong JC, Azoulay D, Salvucci M et al:** Clinical significance of circulating anti-p53 antibodies in European patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 79: 604-10, 1999
- 7- **Lang C, Unteregger S, Kartarius S, Günther J:** p53 autoantibodies in patients with urological tumors. *Br J Urol*, 82: 721-26, 1998
- 8- **Morita T, Tachikawa N, Kumomaru T, Nukui A:** Serum anti-p53 antibodies and p53 protein status in the sera and tumors from bladder cancer patients. *Eur Urol*, 37: 79-84, 2000
- 9- **Wunderlich H, Hindermann W, Hüller M, Reichelt O:** The correlation of p53 protein overexpression and p53 antibodies in serum of patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Int*, 64: 13-17, 2000
- 10- **Carbayo M, Chulia MT, Niveiro M, Aranda I:** Autoantibodies against p53 protein in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Anticancer Res*, 19(1C): 3531-7, 1999
- 11- **Ralhan R, Arora S, Chattopadhyay TK, Shukla NK, Mathur M:** Circulating p53 antibodies, p53 gene mutational profile and product accumu-

- lation in esophageal squamous-cell carcinoma in India. *Int J Cancer*, 85: 791-5, 2000
- 12- **Hagiwara N, Onda M, Miyashita M, Sasajima K:** Detection of circulating anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients. *J Nippon Med Sch*, 67(2): 110-7, 2000
 - 13- **Shiota G, Kishimoto Y, Suyama A, Okubo M:** Prognostic significance of serum anti-p53 antibodies in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 27(4): 661-8, 1997
 - 14- **Saffroy R, Lelong JC, Azoulay D, Salvucci M:** Clinical significance of circulating anti-p53 antibodies in European patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 79: 604-10, 1999
 - 15- **Shiota G, Ishida M, Noguchi N, Oyama K, Takano Y, Okuba M:** Circulating p53 antibody in patients with colorectal cancer: Relation to clinicopathologic features and survival. *Dig Dis Sci*, 45(1): 122-8, 2000
 - 16- **Shibata Y, Kotanagi H, Andoh H, Koyama K, Itoh H:** Detection of circulating anti-p53 antibodies in patients with colorectal carcinoma and the relation to clinical factors. *Dis Colon Rectum*, 39(11): 1269-74, 1996
 - 17- **Takeda A, Nakajima K, Shimada H, Imaseki H:** Clinical significance of serum p53 antibody de? On chemosensitivity assay in human colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 71(2): 112-6, 1999
 - 18- **Barbati A, Mariani L, Porpora MG, Anceschi M, Collini P:** Serum evaluation of p53 protein in patients with gynaecological cancer. *Anticancer Res*, 20(2A): 1033-5, 2000
 - 19- **Abendstein B, Marth C, Muller-Holzner E, Widschwendter M:** Clinical significance of serum and ascitic p53 autoantibodies in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 88(6): 1432-7, 2000
 - 20- **Gadducci A, Ferdeghini M, Buttitta F, Cosio S:** Serum anti-p53 antibodies in the follow-up of patients with advanced ovarian carcinoma. *Anticancer Res*, 18(5B): 3763-5, 1998
 - 21- **Zalcman G, Tredaniel J, Schlichtholz B, Urban T, Milleron B:** Prognostic significance of serum p53 antibodies in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 89(1): 81-6, 2000
 - 22- **Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley HL, Caron G:** Anti-p53 antibodies in sera from patients with chronic obstructive pulmonary disease can predate a diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res*, 2(10): 1767-75, 1996
 - 23- **Zalcman G, Schlichtholz B, Tredaniel J, Urban T:** Monitoring of p53 autoantibodies in lung cancer during therapy: Relationship to response to treatment. *Clin Cancer Res*, 4(6):1359-66,1998