

Ocena stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w raku kolczystokomórkowym i podstawnkomórkowym skóry

Assessment of the degree of expression of oncoprotein p53 in squamous and basal cell carcinomas

Aneta Bąkowska¹, Piotr Czyż², Aleksandra Kaszuba², Beata Miękoś-Zydek², Mariusz Skrzypczyk², Robert Kijowski²

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach,
dyrektor Centrum: dr n. med. Stanisław Góźdz

²Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej II Katedry Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 178–182

Streszczenie

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NNS) należą do najczęstszych nowotworów występujących u ludzi. Szacuje się, że rak skóry rozwija się u ok. 50% populacji powyżej 65. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na 70.–79. rok życia. Uważa się, że rozwój procesu nowotworowego to wynik akumulacji rozłożonych w czasie błędów genetycznych pojawiających się w genomie komórki, w wyniku czego przestaje ona podlegać mechanizmom kontrolującym jej wzrost i różnicowanie, a także proces apoptozy. W rozwoju i progresji NNS istotne znaczenie mają onkogeny i geny supresorowe, których wyrazem jest ekspresja białek p53, bcl-2 czy markera proliferacji Ki-67. Białko p53 w sposób wybiórczy aktywuje transkrypcję wielu genów, a wynikiem tego działania jest zatrzymanie cyklu komórkowego w późnej fazie G1 i wydłużenie czasu naprawy DNA lub wywołanie apoptozy. W pracy dokonano oceny stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w zależności od typu histologicznego NNS u 34 osób (47–87 lat) z rozpoznany rakiem podstawnkomórkowym (BCC) oraz u 10 osób (55–78 lat) z rakiem kolczystokomórkowym (SCC). Do badań histopatologicznych i immunohistochemicznych pobrano próbki tkanek guzów od chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu w Świętokrzyskim Centrum Onkologii. Do oceny ekspresji produktu genu supresorowego p53 w tkance nowotworowej zastosowano metodę immunoperoksydazową z wykorzystaniem systemu wizualizacyjnego LSAB PLUS (Dako – Dania). Wyniki badań opracowano statystycznie przy użyciu analizy wariancji, testu Fishera i testu t-Studenta. Ekspresja onkoproteiny p53, mierzona odsetkiem reaktywnej tkanki, była istotnie wyższa w przypadku raków SCC niż BCC, co potwierdza bardziej agresywny przebieg tych nowotworów skóry.

Słowa kluczowe: rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy, ekspresja p53.

Abstract

Non-melanoma skin cancers (NMSC) are among the most common cancers in people. It is estimated that skin cancers develop in about 50% of the population above 65, with the peak of incidence between 70 and 79. It is thought that development of the neoplastic process is the result of accumulation over a period of time of genetic errors appearing in the cell's genome. As a result it stops being subjected to mechanisms controlling its growth, differentiation and process of apoptosis. Oncogenes and suppressing genes that are expressed by expression of proteins p53, bcl-2 or proliferation marker Ki-67 play a significant role in the development and progression of NMSC. Protein p53 selectively activates the transcription of many genes, which causes arrest of the cell growth cycle in the late G1 phase and prolongation of the DNA-repair time or apoptosis. In the study the assessment of the degree of expression of oncoprotein p53 according to histological type of NMSC in 34 patients (age 47-87) with the diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) and in 10 patients (age 55-78) with squamous cell carcinoma (SCC) was made. The material for histopathology and immunohistochemistry was taken from tumour tissues from the patients after surgical removal in Świętokrzyskie Oncology Centre. The immunoperoxidase method using the visualizing system LSAB PLUS (Dako – Denmark) was used to assess the expression of the product of suppressor gene p53 in neoplastic tissue. The results of the trial were statistically described with variant analysis, Fisher's test and Student's t-test. The expression of oncoprotein p53 measured by percentage of reactive tissue was significantly higher in SCC than in BCC, confirming the more aggressive character of these skin tumours.

Key words: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, p53 expression.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź

Wstęp

Rak kolczystokomórkowy (SCC) i podstawnokomórkowy (BCC) należą do nieczerniakowych nowotworów skóry (NNS) pochodzenia naskórkowego. Mimo iż dokładne dane epidemiologiczne nie są znane, bez wątpienia to najczęstsze nowotwory złośliwe występujące u rasy kaukaskiej [1, 2]. Szczyt zachorowań na NNS przypada na 7. dekadę życia [3], przy czym nieco częściej chorują mężczyźni [4]. Oprócz 2 wymienionych postaci klinicznych od niedawna wyróżnia się także 3 postaci – raka podstawnokolczystokomórkowego, zwanego również rakiem metatypowym [5]. Klinicznie postać ta zbliża się wyglądem do BCC, natomiast histologicznie stanowi połączenie raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego.

Raka podstawnokomórkowego charakteryzuje tzw. miejscowa złośliwość, związana z brakiem lub rzadką skłonnością do tworzenia przerzutów oraz powolny wzrost. Nieczęsto stwierdza się typ guza określonego mianem agresywnego BCC, który głęboko nacieka, osiąga zazwyczaj duże rozmiary, daje wznowy, lecz nadal sporadycznie przerzutuje [6, 7].

Raka kolczystokomórkowego cechuje skłonność do wzrostu naciekającego, tworzenia przerzutów, zwłaszcza do węzłów chłonnych, co decyduje o znacznie wyższej złośliwości SCC niż BCC.

Obecnie postuluje się, iż kancerogeneza jest wynikiem kumulujących się, rozłożonych w czasie błędów genetycznych, pojawiających się w genomie prawidłowej komórki. Tak zmieniona komórka, z zachwianymi mechanizmami kontrolującymi jej wzrost i różnicowanie, może być punktem wyjścia rozwoju klonu komórek o pełnym fenotypie nowotworowym [8, 9].

Badania prowadzone nad genetycznymi podstawami rozwoju nowotworów, włączając w to raki skóry, wskazują na dużą rolę onkogenów i genów supresorowych jako przyczynę rozwoju i progresji guzów. Najczęściej badanym i najlepiej poznany przedstawicielem genów supresorowych jest gen P53. Znajduje się on na krótkim ramieniu chromosomu 17 w pozycji 13.1 i składa się z 12 eksonów (sekwencji kodujących białka), przedzielonych intronami (sekwencjami niekodującymi). Gen ten koduje fosfoproteinę jądrową, białko zbudowane z 393 aminokwasów o krótkim czasie półtrwania – 5–20 min [10, 11]. Prawidłowe białko angażuje się w mechanizmy kontrolne proliferacji komórkowej oraz nadzór nad naprawą uszkodzeń DNA [12]. Ekspozycja komórek na promieniowanie UV prowadzi do uszkodzenia DNA i jednocześnie wzmacnia ekspresję białka p53 [12–16]. Białko p53, poprzez wiązanie się ze ściśle określoną sekwencją DNA, w sposób wybiórczy aktywuje transkrypcję innych genów P21, GADD45 i MDM2 [9, 11, 13]. Wynikiem tego działania jest:

- zatrzymanie cyklu komórkowego w późnej fazie G1, co wydłuża tym samym czas na naprawę DNA przed jego replikacją [12–14]; z tego powodu p53 nazywa się *strażnikiem genomu* [9, 12, 15];

- jeśli proces reparacyjny zawiedzie, p53 poprzez aktywację genu bax wywołuje apoptozę (białko bax działa antagonistycznie w stosunku do białka bcl-2 odpowiedzialnego za hamowanie apoptozy) [13, 14, 17, 18].

Mutacje genu P53 powodują utratę aktywności kodowanej proteiny [12], traci ona zdolność specyficznego wiązania się z DNA, przez co nie może pełnić funkcji regulatora transkrypcji. Wynikiem mutacji genu P53 jest także zanik zdolności komórek do apoptozy, w rezultacie czego komórki stają się *nieśmiertelne* i mogą proliferować w sposób nieograniczony [9]. Nieaktywne produkty białkowe mają znacznie przedłużony czas półtrwania, nawet do 12 godz. [9], co powoduje ich nagromadzenie w jądrze komórkowym i stwarza możliwość wykrycia w badaniach immunohistochemicznych [11, 19, 20].

Mutacje genu P53 stwierdza się prawie w 50% wszystkich nowotworów ludzkich [13]. Wysoki odsetek mutacji w genie P53 wykryto w raku płuca [21], sutka [10] i jajnika [22]. Mutacje genu P53 pojawiają się w ponad połowie przypadków NNS [1, 23]. Poszczególne nowotwory różnią się co do spektrum mutacyjnego P53, co może być spowodowane ekspozycją na różne kancerogeny. Ostatnie badania jasno wskazują, że mutacje związane z promieniowaniem UV w BCC i SCC dotyczą sekwencji pirymidyna-pirymidyna (Pyr-Pyr), w 68% jest to tranzycja cytozyna-tymina (C→T), a w 20% występują zmiany podwójne CC→TT [10]. Ten typ mutacji jest charakterystyczny dla działania promieniowania UV i stanowi *odcisk palców sprawcy*, tym bardziej że rzadko występuje w innych typach uszkodzeń DNA [12, 14, 24, 25].

Udział genu P53 w skórnej kancerogenezie jest niezaprzeczalny. Świadczy o tym mutacja P53 w skórze niezmięnionej, ale nieustannie poddanej działaniu UV [1, 17, 26], jak również mutacja P53 w zmianach o typie *keratosis actinica* (KA) w 60% przypadków [12, 14, 27]. Obserwacje sugerują, że mutacja ta odgrywa zasadniczą rolę w kolejnych fazach kancerogenezy.

W procesie inicjacji dochodzi pod wpływem UV do pojedynczej mutacji protoonkogenu P53, a w procesie promocji do klonalnego wzrostu komórek przednowotworowych. Klinicznie obserwuje się zmiany o charakterze *keratosis actinica*. Jeśli nie ma narażenia na UV, zmiany mogą ulec regresji. Z kolei dalsze narażenie na UV powoduje drugą mutację genu P53, co w konsekwencji prowadzi do progresji, w której następuje wzrost zmienionych nowotworowo komórek, co klinicznie obserwuje się jako zmiany typu SCC [10, 12, 14, 28].

Mutacje genu P53 i zaburzenia funkcji białka p53 w wielu nowotworach złośliwych są jednymi z podstawowych elementów prognostycznych. Zaburzenia te wiążą się z gorszym rokowaniem i odpowiadają za nieskuteczność większości stosowanych obecnie terapii przeciwnowotworowych (chemioterapii i radioterapii), których powodzenie w dużej mierze zależy od sprawnych mechanizmów regulacji cyklu komórkowego i indukowania apoptozy [19].

Tab. 1. Materiał badany

Rozpoznanie	n	Płeć		Wiek
		K	M	±SD (%)
NNS	44	22	22	68,8±9,4
BCC	34	16	18	68,9±9,9
SCC	10	6	4	68,1±7,3

K – kobiety, M – mężczyźni

Tab. 2. Ekspresja onkoproteiny p53 w zależności od typu histologicznego NNS

Onkoproteina p53	Typ NNS		p
	BCC (%)	SCC (%)	
średnia	35,6	51,1	p<0,1
SD	21,3	34,5	
mediana	40,0	60,0	
Q ₁ –Q ₃	20,0–45,0	25,0–80,0	
min.–maks.	2,0–80,0	1,0–85	

Cel pracy

Dotychczasowe badania nad genetycznymi podstawami rozwoju NNS wskazują na dużą rolę onkogenów i genów supresorowych w rozwoju i progresji tych guzów. Wyrazem udziału genów w onkogenezie nowotworów jest ekspresja białek p53, bcl-2 czy markera proliferacji Ki-67. W pracy dokonano oceny stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w zależności od typu histologicznego NNS (BCC i SCC).

Materiał i metody

Badaniem objęto 44 osoby w wieku 47–87 lat, w tym 22 mężczyzn i 22 kobiety, z rozpoznaniem klinicznie i potwierdzonym histopatologicznie NNS, w tym 34 osoby w wieku 47–87 lat z rozpoznaniem BCC, oraz 10 osób w wieku 55–78 lat z rozpoznaniem SCC (tab. 1).

Materiał do badań – tkanki pierwotnych nieczerniakowych nowotworów skóry – pobrano od chorych leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii (ŚCO) poddanych zabiegowi operacyjnemu. Badania histopatologiczne i immunohistochemiczne przeprowadzono w Zakładzie Patologii Nowotworów ŚCO.

Ekspresję onkoproteiny p53 oznaczono metodą immunohistochemiczną z użyciem swoistych przeciwciał. W trakcie badań stosowano przeciwciało monoklonalne przeciwko białku p53 (klon DO-7 skierowano przeciwko dzięki i zmutowanej formie białka p53) (DAKO – Dania).

Do oceny ekspresji produktu genu supresorowego P53 w tkance nowotworowej zastosowano metodę immunoperoxydazową z wykorzystaniem systemu wizualizacyj-

nego LSAB PLUS (DAKO – Dania). Za wynik dodatni przyjęto reakcję barwną obejmującą powyżej 5% powierzchni tkanki nowotworowej. Nasilenie reakcji barwnej określano na podstawie procentu powierzchni tkanki nowotworowej. W przypadku powierzchni 5–25% reakcję oznaczono jako reakcję słabo dodatnią (+), 25–50% średnio dodatnią (++) i powyżej 50% bardzo silną (+++).

Analizę statystyczną zależności między ekspresją onkoproteiny p53 a typem histologicznym NNS przeprowadzono przy użyciu analizy wariancji (dla większej od 2 liczby grup), testu Fishera, testu t-Studenta (dla 2 grup). W opracowaniu statystycznym wyników użyto następujących oznaczeń:

- SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe,
- min.–maks. (minimum–maksimum) – zakres zmienności cechy,
- Q₁–Q₃. – 1. i 3. kwartył,
- n – liczebność grupy badanej,
- x – średnia arytmetyczna,
- Me – mediana,
- p – poziom znamienności statystycznej,
- p<0,01 znamienność bardzo istotna,
- p=<0,01–0,05> znamienność istotna,
- p=<0,05–0,1> znamienność dość istotna,
- p>0,1 różnica nieznamienna,
- R – współczynnik korelacji (im R bliższe 1, tym korelacja większa).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Wszystkie osoby, świadome istoty i celu badań, wyraziły dobrowolną zgodę na udział w badaniach.

Wyniki badań

Ocena stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w zależności od typu histologicznego NNS

W grupie pacjentów z NNS (44 osoby) akumulacja białka p53 ograniczona była wyłącznie do jądra. Ekspresję białka p53 stwierdzono u 37 pacjentów (w grupie 44 osób, co stanowiło 84% przypadków raka).

W grupie z BCC ekspresję p53 rozpoznano u 30 chorych (w grupie 34 pacjentów, co stanowiło 88% przypadków), jądrowa akumulacja tej onkoproteiny obejmowała 10–80% powierzchni tkanki nowotworowej, średni odsetek tkanki reaktywnej wyniósł 35,6% (tab. 2.). Nasilenie reakcji barwnej było zróżnicowane i w większości przypadków (50%) oceniane jako średnio dodatnie (++) . Bardzo silną (+++) reakcję barwną uzyskano w 17,6% przypadków (tab. 3.).

W grupie z SCC ekspresję białka p53 stwierdzono u 7 pacjentów (w grupie 10 chorych, co stanowiło 70% przypadków), (tab. 3.), akumulacja obejmowała 25–85%

Tab. 3. Ekspresja onkoproteiny p53 w NNS

Onkoproteina	Typ NNS	n	n+	%	% tkanki reaktywnej			
					0–5	5–25	25–50	>50
p53	NNS	44	37	84	15,9	18,1	43,1	22,7
	BCC	34	30	88	11,7	20,5	50	17,6
	SCC	10	7	70	30	10	20	40

powierzchni, średni odsetek reaktywnej tkanki wynosił 51,1% (tab. 2). Nasilenie reakcji barwnej w większości przypadków (40%) oceniano jako bardzo silne (+++), (tab. 3).

Ekspresja onkoproteiny p53 mierzona odsetkiem tkanki reaktywnej była wyższa w przypadku raków SCC aniżeli BCC, a wykazane różnice były statystycznie dość istotne ($p < 0,1$) (tab. 2., ryc. 1).

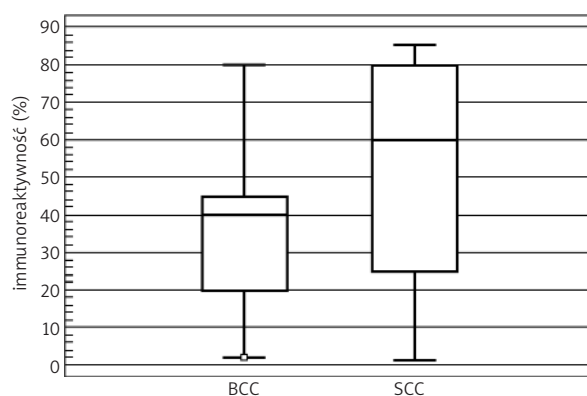
Omówienie

Dane w literaturze, dotyczące występowania białka p53 w nieczerniakowych nowotworach skóry, są kontrowersyjne. Według różnych autorów dotyczą 0–73% przypadków SCC i 0–92% przypadków BCC [15, 20, 24, 29]. Rozbieżności wynikać mogą z zastosowania przez autorów różnych przeciwciał lub odmiennych technik pozyskiwania antygenu [15].

W badaniach własnych, niezależnie od struktury histologicznej nowotworu, ekspresję p53 stwierdzono w 84% przypadków NNS, w tym w 70% przypadków SCC oraz w 88% przypadków BCC.

Dane literaturowe, dotyczące związku między nagromadzeniem białka p53 w tkance a typem histologicznym NNS, są stosunkowo liczne i wskazują na wyższą immunoreaktywność tkanek SCC w porównaniu z BCC [15, 17, 24, 27, 30, 31]. Podobnie w badaniach własnych uzyskano znamiennej statystycznie zależność między nadekspresją białka p53 a typem histologicznym nowotworu. Wykazano, że ekspresja białka p53 jest zdecydowanie wyższa w zmianach SCC, gdzie średni odsetek dodatnio barwiących się komórek raka wynosił 51,1%, podczas gdy w BCC reakcja barwna dotyczyła 35,6% komórek guza. Na podstawie przytoczonych danych z piśmiennictwa i wyników badań własnych stwierdza się, że immunoreaktywność białka p53 jest wyższa w zmianach bardziej złośliwych [32]. Potwierdzeniem wydają się być także badania prowadzone wśród agresywnych i nieagresywnych raków BCC. Wykazano występowanie białka p53 w większej liczbie komórek w naciekających, metatypowych i twardziнопodobnych postaciach BCC w porównaniu z rakami niskiego ryzyka wznowy, do których zalicza się typ guzkowy, torbielowaty, powierzchowny [7, 33].

Ciekawie przedstawiają się wyniki uzyskane przez badaczy japońskich, którzy oceniali ekspresję białka p53 również w zmianach o typie *keratosis actinica* (KA). Okazało się, że w tego typu zmianach ekspresja białka p53 była

**Ryc. 1.** Porównanie ekspresji onkoproteiny p53 w BCC i SCC

wyższa w porównaniu z SCC czy BCC [27]. KA uważa się za główny stan przedrakowy poprzedzający rozwój NNS, w szczególności SCC [34]. Występowanie nadekspresji białka p53 w KA, dotyczące komórek warstwy podstawnej i kolczystej, sugeruje pojawienie się wczesnej fazy kancerogenezy [12, 24, 27].

Wyniki przeprowadzonych badań własnych pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Onkoproteina p53 odgrywa istotną rolę w patogenezie nieczerniakowych nowotworów skóry.
2. Ekspresja białka p53 oceniana odsetkiem reaktywnej tkanki jest różna w zależności od typu histologicznego NNS:
 - wysoka w przypadku SCC,
 - niska w przypadku BCC.
3. Wyższa ekspresja onkoproteiny p53 świadczy o bardziej agresywnym przebiegu nowotworu skóry.

Piśmiennictwo

1. Ling G, Ahmadian A, Persson A, et al. PATCHED and P53 gene alterations in sporadic and hereditary basal cell cancer. *Oncogene* 2001; 20: 7770-8.
2. Shulman O, Laitman Y, Vilan A, et al. Monoclonal origin of anatomically distinct basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 676-9.
3. Puizina-Ivić N, Matoković B, Gluncic I, et al. Histopathologic variants of basal cell carcinoma correlation with sex, age and localization. *J Med Syst* 1999; 23: 389-400.
4. Kamińska-Budzińska G, Brzezińska-Wcisło L, Wyględowska-Kania M, Lis A. Współczesne kierunki w leczeniu raków skóry. *Przegl Dermatol* 2002; 2: 127-31.

5. Zalewska-Kubicka L, Mikulska D, Nowak A, Krysiak H. Raki podstawonoklczystokomórkowe w materiale Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych PAM w Szczecinie w latach 1993-1999. *Post Dermatol* 2000; 247-52.
6. Muraszko-Kuźma M, Włodarkiewicz A. Ocena wyników leczenia chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry wysokiego ryzyka wznowy. *Przegl Dermatol* 1999; 86: 269-75.
7. Włodarkiewicz A, Muraszko-Kuźma M. Czynniki zwiększonego ryzyka wznowy w raku podstawnokomórkowym skóry. *Przegl Dermatol* 1998; 85: 405-10.
8. Hartozińska-Szmyrka A, Ślesak B. Współczesne poglądy na istotę transformacji nowotworowej. *Post Med Klin Dośw* 1992; 1: 281-7.
9. Limon J, Siedlecki JA. Choroby nowotworowe. W: *Biologia molekularna w medycynie*. Bal J (red.). PWN, Warszawa 2001: 248-77.
10. Jasiel-Walikowska E, Placek W. Bezpośrednie i odległe efekty biologiczne działania promieniowania słonecznego na zdrową skórę. *Derm Estet* 1999; 3: 120-8.
11. Kupryjańczyk J. Mutacje genu i akumulacja p53 w rakach jajnika. *Nowotwory* 1995; 46: 35-66.
12. D'Errico M, Calcagnile AS, Dogliotti E. Genetic alterations in skin cancer. *Ann Ist Super Sanita* 1996; 1: 53-63.
13. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In: *Robbins. Pathologic Basis of Disease*. (eds), 6th ed. WB Sanders, Philadelphia 1999: 260-327.
14. Grossman D, Leffell DJ. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1263-70.
15. Winkonka NM, Berg RJ, van Haselen CW, et al. bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol* 1997; 133: 599-602.
16. Kappes UP, Luo D, Potter M, et al. Short- and long-wave UV light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 667-75.
17. Baldursson B, Syrjänen S, Beißner H. Expression of p21WAF1/CIP1, p53, bcl-2 and Ki-67 in venous leg ulcers with and without squamous cell carcinoma. *Act Dermatol Venereol* 2000; 80: 251-5.
18. Woźniacka A, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A. Mechanizmy działania terapeutycznego promieniowania ultrafioletowego na skórę. *Przegl Dermatol* 2002; 89: 303-7.
19. Bartkowiak J, Rieske P. Porównanie wyników badań immunohistochemicznych i molekularnych w ustalaniu stanu strukturalnego i aktywności białka p53. *Nowotwory* 1999; 49: 439-44.
20. Cho S, Hahm JH, Hong YS. Analysis of p53 and BAX mutations, loss of heterozygosity, p53 and BCL2 expression and apoptosis in basal cell carcinoma in Korean patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 841-8.
21. Jassem E. Rokownicze znaczenie mutacji i zaburzeń ekspresji genu p53 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1999; 49: 55-9.
22. Kupryjańczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Szymańska T i wsp. Mutacje genu i akumulacja białka p53 w rakach jajnika – wpływ na frakcję proliferacyjną i apoptozę. *Nowotwory* 1999; 49: 37-40.
23. Jabłońska S, Chorzelski T. *Choroby skóry*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 387-96.
24. McGregor JM, Yu CC, Dublin EA, et al. Aberrant expression of p53 tumor-suppressor protein in non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1992; 127: 463-9.
25. Seidl H, Kreimer-Erlacher H, Back B, et al. Ultraviolet exposure as the main initiator of p53 mutations in basal cell carcinomas from psoralen and ultraviolet A-treated patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 365-70.
26. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8-18.
27. Onodera H, Nakamura S, Sugai T. Cell proliferation and p53 protein expression in cutaneous epithelial neoplasms. *Am J Dermatol* 1996; 18: 580-8.
28. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002; 146: 17-9.
29. Boonchai W, Walsh M, Cummings M, Chenevix-Trench G. Expression of p53 in arsenic-related and sporadic basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 195-8.
30. Chang CH, Tsai RK, Chen GS, et al. Expression of bcl-2, p53 and Ki-67 in arsenical skin cancer. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 457-62.
31. Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, et al. Sun-exposure and aging-dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cell in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Arch* 1999; 434: 193-9.
32. Padlewska K, Majewski S, Jabłońska S. Epidermodysplasia Verruciformis jako model onkogenezy skórnej: ekspresja p53 i innych białek regulujących apoptozę. *Przegl Dermatol* 2002; 89: 461-7.
33. Staibano S, Lo Muzio L, Pannone G, et al. P53 and hMSH2 expression in basal cell carcinomas and malignant melanomas from photoexposed areas of head and neck region. *Int J Oncol* 2001; 19: 551-9.
34. Einspahr J, Alberts DS, Aickin M, et al. Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent, normal-appearing, and non-sun-exposed human skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 583-7.