

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CERRAHİ OLARAK TEDAVİ EDİLEN LARENKSİN YASSI EPİTEL
HÜCRELİ KARSİNOMUNDA FASCİN-1 VE
GALECTİN-3' ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Mehmet Akif ABAKAY

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CERRAHİ OLARAK TEDAVİ EDİLEN LARENKSİN YASSI EPİTEL
HÜCRELİ KARSİNOMUNDA FASCİN-1 VE
GALECTİN-3'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. M.Akif ABAKAY

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mehmet Akif ABAKAY'a ait "Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Larenksin Yassı Epitel Hücreli Karsinomunda Fascin-1 ve Galectin-3'ün Prognostik Önemi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:24/04/2013

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU K.B.B. Hastalıkları A.D.
Üye	Prof.Dr.Ş.Armağan İNCESULU K.B.B. Hastalıkları A.D.
Üye	Prof.Dr.Hamdi ÇAKLI K.B.B. Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ... / ... / 2013
Tarih ve ... / ... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU; hocalarım, Prof. Dr. M. Cem KEÇİK, , Prof. Dr. Cemal CİNGİ, Prof. Dr. Ş. Armağan İNCESULU, Prof. Dr. Hamdi ÇAKLI, Yrd. Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ, Öğr. Gör. Dr. Ercan KAYA, Öğr. Gör. Dr. Özgür PINARBAŞLI; çalışma arkadaşlarım, Uz. Dr. Aytekin YAZ, Uz. Dr. Metin ERDİNÇ, Uz. Dr. Gökçe SERİN, Uz. Dr. Leman V. BİRDANE, Uz. Dr. Soner TAŞAR, Uz. Dr. Murat ERDOĞAN, Uz. Dr. Nagehan D. ERDOĞMUŞ, Uz. Dr. Emine GÜVEN, Arş. Gör. Dr. Fatma ÖZGÜR, Arş. Gör. Dr. Cemile ŞENOL, Arş. Gör. Dr. Müberra PEHLİVAN, Arş. Gör. Dr. Mehmet Akif AKSOY, Arş. Gör. Dr. Nurullah TÜRE'ye çok teşekkür ederim.

ÖZET

Abakay, M.A. Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Larenksin Yassı Epitel Hücreli Karsinomunda Fascin-1 Ve Galectin-3' ün Prognostik Önemi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Larenks kanserleri tedavisinde yıllar içerisinde gelişen tanısal ve operasyonel tekniklere rağmen mortalite ve morbiditede belirgin iyileşme sağlanamamıştır. Bu nedenle prognostik önemi olabilecek yeni faktörlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur. Bu çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2003-2011 yılları arasında ileri evre larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi yapılmış toplam 58 hasta dahil edildi. Hastalara ait bilgiler dosya taramaları sonucu elde edildi. Hastaların eksize edilen larenjektomi spesmenlerinde immünohistokimyasal boyalar uygulanıp Fascin-1 ve Galectin-3 ekspresyonları saptandıktan sonra, bunların hastalara ait klinikopatolojik, nüks ve eksitus gelişimi gibi veriler ile karşılaştırılması yapıldı. Yapılan Kaplan-Meier analizinde boyunda metastatik lenf nodu bulunması ve ekstrakapsüler yayılım olması ile nüks ve eksitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Multivariate analizlerde ise nüks ile yaşı 60'ın üzerinde olması, tümör çapının büyük olması, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılım bulunması gibi parametreler arasında, eksitus ile ise Brindman indeksinin 700'ün üzerinde olması, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılım olması gibi parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Fascin-1 ve Galectin-3 ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Fascin-1 ve Galectin-3 ile klinikopatolojik veriler arasında yapılan Ki-Kare testinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ileri evre larenks kanserlerinde prognostik etkisi bilinen faktörlerin yanısıra, yüksek Fascin-1 ekspresyonunun boyuna metastaz ile anlamlıya yakın ilişkili tespit edilmesi, yeni bir prognostik belirteç olarak öneminin olabileceğini düşündürmektedir. Her iki belirteç için de geniş serilerde ve daha fazla sayıda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Larenks kanseri, Fascin-1, Galectin-3

ABSTRACT

Abakay, M.A. Prognostic significance of Fascin-1 and Galectin-3 at squamous cell carcinoma of larenks treated with surgically. Eskişehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Ear Nose Throat Thesis in Medicine Eskişehir, 2013. Although developing diagnostic and operational techniques in the treatment of laryngeal cancer over the years, significant improvement in mortality and morbidity couldn't be achieved. For this reason investigation of new possible prognostic factors was found necessary. Total 58 patients were included in our study, performed total laryngectomy due to advanced stage laryngeal carcinoma, at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Ear Nose Throat Department between 2003-2011. Patients informations obtained from file scans. After immunohistochemical stains was performed in laryngectomy specimens resected from patients, Fascin-1 and Galectin-3 expressions was detected, these were compared with data like clinicopathologic, recurrence and exitus development of patients. In Kaplan-Meier analysis presence of metastatic lymph node at neck, and existence of extracapsular extension were identified as statistically significant correlation between recurrence and exitus. But in multivariate analysis between recurrence and parameter like age over 60, greater tumor diameter, vascular invasion and extracapsüler extension existence, while between exitus and parameter like Brindman index over 700, vascular invasion and extracapsuler invasion existence were identified as statistically significant correlation. Between Fascin-1 and Galectin-3 and survival were not identified as statistically significant correlation. Between Fascin-1 and Galectin-3 and clinicopathologic data were not detected as statistically significant at chi-square test. In our study, the known prognostic factors in advanced laryngeal cancer, as well as identification of nearly statistically significance correlation with neck metastasis of high Fascin-1 expressions suggests that it may have a role as a new prognostic factor. For both of markers, larger series and more researches are needed.

Key Words: Larynx cancer, Fascin-1, Galectin-3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji	3
2.3. Patoloji	4
2.4. Tanı	4
2.5. Sınıflama	4
2.6. Evreleme	5
2.7. Tedavi	8
2.8. Fascin-1 ve Galectin-3	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Etik Kurul	10
3.2. Dışlanma Kriterleri	11
3.3. Histopatolojik İnceleme	11
3.4. İstatistiksel İnceleme	12
4.BULGULAR	13
5.TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark.	Arkadaşları
Dak.	Dakika
ESM	Ekstrasellüler matriks
M	Uzak metastaz
N	Lenf nodu
Ort.	Ortalama
T	Tümör
%	Yüzde

ŞEKİLLER

Sayfa

1-Metastatik lenf nodu ile eksitus arasındaki Kaplan-Meier analizi sonucu	15
2-Ekstakapsüler yayılım ile eksitus arasındaki Kaplan-Meier analizi sonucu	15
3-Fascin-1 kuvvetli ekspresyonu	17
4-Fascin-1 zayıf ekspresyonu	17
5-Galectin-3 kuvvetli ekspresyonu	18
6-Galectin-3 zayıf ekspresyonu	18

TABLOLAR

Sayfa

1-TNM evrelendirme sistemi	7
2-Nüks ve eksitus ile klinik verilerin karşılaştırılması	14
3-Histopatolojik verilerle takip bulgularının karşılaştırılması	21
4-Nüks ve hastalığa bağlı eksitus için risk artışları	22

1.GİRİŞ

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. en sık ölüm sebebi malign hastalıklardır. Bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite sosyoekonomik açıdan önemli bir sorun teşkil etmektedir. Baş boyun kanserleri nispeten nadir olarak görülen kanserler olmasına rağmen yerleşim yeri özelliği nedeniyle ayrıca öneme haizdir. Dünya genelinde en sık baş boyun kanseri erkeklerde ağız boşluğu, kadınlarda ise orofarenks ve hipofarenks kanserleridir. Erkeklerde 2. sırada larenks kanserleri gelmektedir(1). GLOBOCAN 2008 verilerine göre tüm dünyada 151 000 yeni larenks kanseri ve larenks kanserine bağlı 82 000 ölüm beklenmektedir. Nonmelanoma cilt kanserleri dışındaki bütün kanserler ele alındığında larenks kanserleri %1.2 sıklıkta görülmekte ve bütün kanserlere bağlı ölümlerde %1.1'lik orana sahip olması beklenmektedir(2).

Karsinogenezin temelinde hücrenin ölümüne sebep olmayan genetik hasar yatar. Bu genetik hasar çevresel faktörler, virüsler veya kalıtsal faktörlere bağlı olabilir. Bu hasarın başlıca hedefleri protoonkogenler, onkogenler, apoptozu düzenleyen genler ve DNA hasarını düzenleyen genlerdir. Oluşan tümöral dokular ilk başta monoklonal iken klinik olarak belirginliştiklerinde ise heterojendirler(3).

Malign tümörlerin en önemli özelliklerinden bir tanesi de metastaz yapabilmeleridir. Bu metastatik süreçte hücreler birbirinden ayrılarak matriks komponentlerine tutunması sonrasında ESM'i (ekstraselüler matriks) parçalayarak göç etmektedirler(3). Fascin aktin bundling protein olarak hücre protrüzyonları, hücre adezyonları ve migrasyonlarında rol almaktadır(4,5). Galectin 3 ise apoptoz inhibisyonu, hücre büyümesi, tümör progresyonu ve hücre-hücre ile hücre matriks bağlarının bozulması ile metastazda rol aldığı düşünülen proteindir(6,7).

Baş boyun kanserlerinde mortalite morbiditeye göre kısmen düşüktür(1). Bu nedenle hastalara uygulanacak tedavilerde hastaların sağkalımının artırılması yanında morbiditenin azaltılması da göz önünde bulundurulmaktadır. Gelişen cerrahi teknoloji ve tekniğe rağmen sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanamaması, larenks kanserlerinin etyopatogenezinde ve prognozunda olası öneme haiz belirteçlerin son yıllarda araştırılmasına sebep olmuştur(8,9,10,11,12,13,14).

Biz kliniğimizde 2003 ile 2011 yılları arasında ileri evre larenks kanseri nedeni ile primer cerrahi tedavi uygulanan 58 hastanın takip verileri ile Fascin-1 ve Galectin-3 ekspresyonlarını karşılaştırarak, bu moleküllerin olası prognostik önemlerini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Kanserleri

2.1.1. Epidemiyoloji

Larenks kanserleri baş boyun kanserleri arasında non-melanoma cilt kanserleri ayrı tutulduğunda en sık görülen kanserlerden biri olup, ölüme neden olan kanserler sıralamasında 6. sırada yer almaktadır. GLOBOCAN 2008 verilerine göre 2008 yılında 151 000 yeni larenks kanser vakası ve larenks kanserine bağlı olarak 82 000 ölüm beklenmektedir(2). Türkiyede ise baş boyun kanserleri içerisinde en sık görülen kanser larenks kanserleridir(1). Türkiye'deki tüm vucut kanser hızını araştıran 2006 yılında yapılan bir çalışmada yılda 82481 erkek ve 55767 kadın yeni kanser vakası beklenmekte olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada erkeklerde 100 000 de 230,8 yeni kanser vakasının oluşacağı ve bu vakaların da %9.4'ünün larenks kanseri olmasının beklendiği vurgulanmıştır(15). Larenks kanserleri 50 yaşından sonra daha sık görülmekte, dünya genelinde yaklaşık kadın erkek oranı 1/6 civarındadır(2,16).

2.1.2. Etyoloji

Larenks kanserleri etyolojisinde rol alan tüm faktörler içerisinde bilinen en önemli ajan sigaradır. Alkol sigara ile sinerjistik etki yaparken özellikle supraglottik bölge tümörlerinde etkilidir. Sigara ve alkolün yanında diyet, gastroözefagial reflü, HPV enfeksiyonu gibi faktörlerin de larenks kanserleri etyolojisinde rol aldığı belirtilmektedir(17). Uzun zamandır bilinen risk faktörlerinin yanında kahve tüketimi, Helicobacter pylori gibi bir çok olası faktör ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Sigaranın larenks kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinirken larenks kanseri tanısı konulduktan sonra sigara kullanmayı bırakmayan hastalarda sağkalımın azaldığının bildirilmesi prognostik öneminin de olduğunu göstermiştir(18).

2.1.3. Patoloji

Larenks kanserlerin çok büyük kısmı yassı hücreli tümörlerdir. Nadir olarak nöroendokrin tümörler, lenfomalar, verrüköz kanserler gibi kanserler görülebilmektedir. Tümörün histopatolojik tipi yanında kesin olarak patoloji spesmenlerinde saptanabilen preepiglottik bölge tutulumu, tiroid kartilaj invazyonu, paraglottik saha tutulumu, metastatik lenf nodu varlığı ile ekstrakapsüler yayılım olması gibi faktörler hastalara uygulanabilecek ek tedaviler için yol gösterici olurken, aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında da bilgi verir.

2.1.4.Tanı

Larenks kanserleri tanısında öykü, fizik muayene, radyolojik incelemeler ve biyopsi kullanılmaktadır. Tümörün yerleşim yerine göre supraglottik bölge tümörlerinde yutma güçlüğü, ses kısıklığı, kulaklara vuran ağrı, glottik bölge tümörlerinde ses kısıklığı ve nefes darlığı, subglottik bölge tümörlerinde ise nefes darlığı genellikle ilk başvuru şikayetleridir. Fizik muayenede boyunda palpe edilebilen lenf nodu, larenks krepitasyonunda azalma saptanabilir. Hastalara yapılacak olan indirekt laringoskopi, fleksibl nazofaringolarinoskopi, rijid laringoskopi, videolarinoskopi gibi yöntemlerle tümör görülebilmektedir. Radyolojik olarak manyetik rezonans inceleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) primer lezyonun büyüklüğü, çevre yapılarla ilişkisi ve metastaz taraması açısından kullanılabilir. Hastalarda kesin tanı için lezyondan biyopsi almak gerekmektedir.

2.1.5. Sınıflama

Larenks kanserleri tümörün yerleşim yerine göre sınıflandırılmaktadır. Larenks supraglottik bölge, glottik bölge ve subglottik bölge olmak üzere anatomik olarak 3'e ayrılmaktadır. Sınıflandırma tümörün köken aldığı bölgeye göre yapılmaktadır. Larengeal ventrikül boyunca uzanan ve her iki yönde vertikal olarak ilerleyebilen tümörler ise transglottik tümörler olarak adlandırılır. Larenks kanserleri transglottik tümörlerle beraber, supraglottik, subglottik ve glottik olarak 4 kısımda

incelenirler. Sıklık sırasına göre glottik, supraglottik, transglottik ve subglottik tümörler görülmektedir(1).

2.1.6. Evreleme

Larenks kanserleri erken ve ileri evre larenks kanserleri olarak ikiye ayrılmaktadır. AJCC (American Joint Commite On Cancer) tarafından 2002 yılında belirlenen TNM sistemine göre değerlendirilerek Tablo 1'e göre evrelendirilmektedir (19).

Primer Tümör

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0 : Primer tümör bulgusu yok.

Tis : Karsinoma in situ

Supraglottik Tümör

T1 : Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, kord hareketleri normaldir.

T2 : Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.

T3 : Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya post-krikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a : Tümör tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır(örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları)

T4b : Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Glottik Tümör

T1 : Tümör vokal kordlara sınırlıdır ve kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu olabilir).

T1a : Tümör tek bir vokal korda mevcuttur.

T1b : Tümör her iki vokal kordda mevcuttur.

T2 : Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya kord hareketleri kısıtlanmıştır.

T3 : Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kartilaj invazyonu vardır (iç korteks).

T4a : Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır(örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları)

T4b : Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottik Tümör

T1 : Tümör subglottiste sınırlıdır.

T2 : Tümör vokal kordlara uzanmakla birlikte kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır.

T3 : Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

T4a : Tümör krikoid veya tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiş ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır(örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b : Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Bölgesel Lenf Nodları

Nx : Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 : En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz var.

N2a : En büyük çapı 3-6 cm arasında tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b : Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında

metastaz vardır.

N2c : Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3 : Bir lenf nodunda 6 cm'den büyük metastaz vardır.

Uzak metastazlar

Mx : Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0 : Uzak metastaz yoktur.

M1 : Uzak metastaz vardır.

Tablo 1: TNM evrelendirme sistemi.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Evre 4b	T4b	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.7. Tedavi

Larenks kanserleri tedavisinde hastalığa bağlı ölümleri azaltıp yaşam süresini artırmak ve mümkün olan larengeal fonksiyonları korumak ana prensiptir. Larenjektomi operasyonu ilk olarak Billroth tarafından 1873 yılında uygulanmıştır. Günümüze kadar geçen sürede gelişen teknolojinin de katkısıyla gerek kullanılan tanı yöntemlerinde gerekse tedavi tekniklerinde değişiklikler olmuştur. Tedavide cerrahi ve radyoterapi/kemoradyoterapi tek başlarına veya bunların kombinasyonları uygulanmaktadır. Yapılan cerrahi girişimlerde primer tümörün çıkarılması (larenjektomi), boyundaki potansiyel veya oluşmuş metastatik dokuların çıkarılması (boyun diseksiyonları) ve sonrasında rekonstrüksiyon işlemleri uygulanmaktadır. Erken evre glottik tümörlerde ise boyun diseksiyonu yapılmadan çeşitli tiplerde larenjektomi uygulanabilmektedir. İleri evre larenks kanserlerinde (Evre 3-4) çoğunlukla kombine tedaviler (cerrahi+radyoterapi/kemoradyoterapi) uygulanmaktadır.

Diğer kanserlerde olduğu gibi larenks kanserli hastalarda da uygulanacak tedavi seçeneklerinin otorinolarinoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji, nükleer tıp ve patoloji bilim dallarının iştirakiyle oluşturulan onkoloji konseylerinde multidisipliner olarak belirlenmesi gerekmektedir. İleri evre larenks kanserli olgularda larenjektomi+çift veya tek taraflı boyun diseksiyonu sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulaması ile organ koruyucu kemoradyoterapi protokolleri başlıca uygulanan küratif amaçlı primer tedavi seçenekleridir. Primer tümör yerleşim ve yayılım bölgelerine göre bazı olgularda cerrahi tedaviye ipsilateral hemitiroidektomi veya total tiroidektomi+ paratrakeal ve üst mediastinal lenf nodu diseksiyonu eklenmektedir. Bunun yanı sıra organ koruyucu kemoradyoterapi uygulanmasına karar verilen bazı hastalarda ise primer tedaviye planlı boyun diseksiyonu da eklenmektedir.

2.1.8. Fascin-1 ve Galectin-3

Larenks kanserlerinde de diğer bir çok kanserde olduğu gibi hastalığın evrelendirilmesi ve prognozunda metastaz önemli bir kriterdir. Tümöral hücrelerin

metastatik özellik kazanması belli aşamalardan sonra oluşur. Bu hücreler mobiliteleri için lamellipodia, invadopodia gibi hücresel protrüzyonlar oluştururlar. Bu protrüzyonların ana iskeletini aktin filamanları meydana getirir. Aktin filamanlarının oluşmasında rol alan bir çok faktör vardır. Aktin bağlayıcı proteinlerden olan Fascin'in 3 farklı tipi bulunmaktadır. Fascin-1 mezenkimal dokular ve nöronal hücrelerde bulunurken, Fascin-2 retina fotoreseptörlerinde, Fascin-3 ise testiste bulunur(20). Fascin-1 tümöral hücrelerde ekspresyonu artan ve bir çok çalışmada araştırılmış bir proteindir. Tan ve ark.(21) tarafından yapılan bir meta analizde Fascin-1'in yüksek ekspresyonu ile meme, özefagus ve kolorektal kanserlerde artmış eksitus riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Larenks kanserli olgularda yapılan az sayıda çalışmada ise artmış Fascin-1 ekspresyonu ile bazı klinikopatolojik veriler ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır(22,23,24).

Karbonhidrat bağlayıcı protein olan Galectin-3'ün hücre büyümesi, apoptoz inhibisyonu ve tümör büyümesi gibi bir çok olayda rol aldığı düşünülmektedir. Galectin-3 ekspresyonunun invaziv larenks kanserli olgularda in situ olgulara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak, artmış Galectin-3 ekspresyonunun larenks kanserli olgularda kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlarla birlikte bunun tersini bildiren yayınlar da literatürde yer almıştır(25,26,27).

Mide kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada Fascin-1 ve Galectin-3 ekspresyonlarından birinin azaltılmasının diğerinin ekspresyonunda da azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Mide kanserlerinde yapılan bir başka çalışmada ise, Fascin-1 ve Galectin-3 ün birbirleriyle ters orantılı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır(6,28).

Vücuttaki diğer kanserlerde olduğu gibi, larenks kanserli olgularda da Fascin-1 ve Galectin-3 ekspresyonu ile prognozun ilişki düzeyini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2003 Ocak ve 2011 Şubat yılları arasında cerrahi tedavi olarak total larenjektomi ve boyun diseksiyonu uygulanan 58 ileri evre larenks kanserli hastada yapıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, operasyon tarihi, son kontrol tarihi, kontrol süresi, tümörün boyutları, tümörün evresi, diferansiyasyonu, cerrahi sınır pozitifliği, TNM evresi, primer tümörün en büyük çapı, perinöral invazyon, vasküler invazyon, tiroid kartilaj tutulumu, boyun diseksiyonu materyallerindeki metastatik lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu varsa çapı ve ekstrakapsüler uzanım olup olmadığı, takiplerinde lokorejyonel nüks ve/veya uzak metastaz gelişip gelişmediği, geliştirse bunların süreleri, takipte eksitus olup olmadığı, eksitus varsa bu eksitusun larenks kanseri nedeni ile olup olmadığı ve süresi gibi bilgiler retrospektif olarak dosyaları taranarak elde edildi. Hastaların eksitus taramaları Nüfus Müdürlüğünden kontrol edildi.

Sigara kullanımı değerlendirilmesinde Brinkman İndeksi (Sigara içilen yıl X Günlük içilen sigara adeti) kullanıldı. Ameliyat sonrasında, birden çok sayıda metastatik lenf nodu olması, ekstrakapsüler yayılım olması, vasküler ya da perinöral invazyon bulunması, tiroid kartilaj invazyonu olması, ekstralarengeal yayılım olması gibi durumların bulunması halinde hastalara adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulandı. Hastaların takipleri postoperatif ilk yıl aylık, 2. yıl 2 ayda bir, 3. yıl 3 ayda bir, 4. yıl 6 ayda bir ve 5. yıl ve sonrasında yıllık olarak yapıldı. Takip döneminde fizik ve endoskopik muayene ile çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

3.1.Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 01.07.2011 yılında 05 sayılı karar ile alındı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Proje Geliştirme ve Destek Birimi tarafından 201111035 nolu proje olarak desteklendi.

3.2.Dışlanma Kriterleri

Larenks kanseri ve/veya başka bir kanser nedeni ile kemoterapi ve/veya radyoterapi almış, yeterli takip süresi bulunmayan (nüks gelişmeyen vakalarda en az 1 yıl), erken evre olgular, operasyon piyeslerinde cerrahi sınır pozitifliği bulunan olgular ile tümörün histopatolojik tipi yassı epitel hücreli kanser olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Dosya incelemelerinde yeterli verilere ulaşılamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Hastalara ait operasyon spesmenlerinden örneklenen dokulardan elde edilmiş olan doku blokları arasından tümöral dokuyu en iyi temsil edenler seçildi. İlgili bloklardan immünohistokimyasal boyama için 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Rutin deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama Benchmark boyama platformunda (Ventana Medical Systems Inc) Ventana Universal DAB detection kit ile yapıldı. Primer antikolar olarak Fascin-1 (clone FCN01, Neomarkers, Fremont, CA, USA; dilüsyon 1:100) ve Galectin-3 (clone 9C4, Leica Biosystems, Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK; dilüsyon 1:100) kullanıldı. Boyama ardından kesitler dehidrate edildi ve kapatıldı.

Her bir belirleyici için ışık mikroskopunda her olguda 1000 adet hücre sayıldı. Galectin-3 için %5 üzeri boyanma pozitif, %5 ve altı negatif ekspresyon olarak kabul edildi. Fascin-1 için boyanma şiddeti zayıf olanlar 1 puan, orta derecede olanlar 2 puan, kuvvetli olanlar 3 puan, boyanma yüzdesi %10 ve altı olanlar 1 puan, %10-%50 arası olanlar 2 puan, %50-%75 arası olanlar 3 puan ve %75 ve üzeri olanlar 4 puan olarak değerlendirildi. Her ikisinin toplamından elde edilen skorun 4 ve altında olduğu olgular düşük, 4'ün üzerinde olduğu olgular ise yüksek ekspresyon olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel İnceleme

Hastalara ait bilgiler istatistiksel incelemede SPSS 15 kullanılarak Kaplan-Meier, Cox regresyon analizleri ile univariate ve multivariate analizler, Ki-kare testleri uygulanarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ileri evre larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi ve boyun diseksiyonu uygulanan toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen ve tümü erkek olan hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 10.54 (37-82) olup, 1 olgu dışında tümü sigara kullanıcısıydı. Hastaların 8'i (%13) alkol kullanıyordu.

Tümör 21(%36.2) hastada supraglottik, 22(%37.9) hastada glottik, 2(%3.4) hastada subglottik ve 13(%22.4) hastada ise transglottik yerleşimli olup, 24 hasta evre 3, 34 hasta evre 4a olarak değerlendirildi. Hastaların 22'sine (%37.9) bilateral boyun diseksiyonu ve bu olguların 13'üne (%22) postoperatif radyoterapi uygulandı. Tek taraflı boyun diseksiyonu uygulanan 36(%62) hastanın ise 21'i (%36) postoperatif radyoterapi aldı. Toplamda 34(%58) hastaya postoperatif radyoterapi verildi.

Hastaların ortalama takip süreleri 46.6 ± 25.66 ay (4-113 ay) olup, 10(%17) hastada lokorejyonel nüks, 1 (%1.7) hastada lokorejyonel nüks ve uzak metastaz (Kemik), 5 (%8) hastada ise 2. primer tümör (Akciğer) saptandı. Takipler sırasında 16(% 27.58) hastada eksitus gelişti. Bu hastaların 10(%17.24) tanesinde nükse bağlı, 2(%3,44) tanesinde 2. primer tümöre bağlı ve 4(%6.88) hastada ise diğer nedenlerle eksitus geliştiği belirlendi. Primer tedaviden sonra takiplerinde nüks saptanan olgularda ortalama nüks gelişme süresi 17.2 ± 9.65 ay (2-35 ay) olarak saptandı. Eksitus olan olguların ise ortalama 33.7 ± 25.78 ayda (4-91 ay) kaybedildiği belirlendi.

Tedavi sonrası takiplerinde nüks saptanan olgular ile bu olgulardan eksitus gelişen olguların yaş, sigara ve/veya alkol kullanımı, tümörün evre ve yerleşimi gibi özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo2: Nüks ve eksitus ile klinik verilerin karşılaştırılması.

	N	Nüks/Eksitus* izlenen olgular	p
Yaş			
60 ve altı	31	5/4	p>0.05
60 üstü	27	6/6	
Sigara			
Brinkman** İndeks ≤700	27	4/3	p>0.05
Brinkman İndeks>700	31	7/7	
Alkol			
Kullanan	7	1/1	p>0.05
Kullanmayan	51	10/9	
Evre			
3	24	3/3	p>0.05
4	34	8/7	
Yerleşim			
Supraglottik	21	6/6	p***
Glottik	22	2/2	
Subglottik	2	0	
Transglottik	13	3/2	

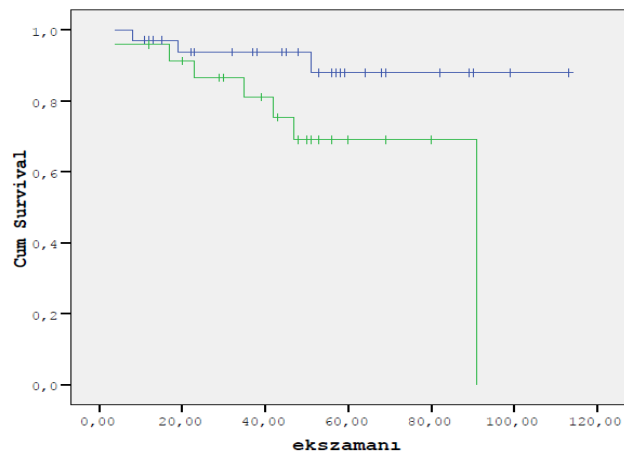
*=Hastalığa bağlı eksitus gelişen olgular

**=Sigara içilen yıl X Günlük sigara adeti

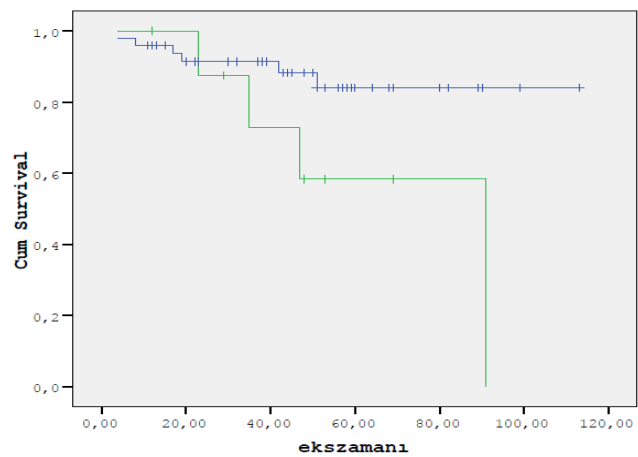
***= Subglottik kanserlerde nüks olmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Boyun diseksiyonu uygulanan hastaların postoperatif histopatolojik incelemelerinde 24(%41) hastada metastatik lenf nodları saptandı(En az 1, en çok 22 lenf nodu metastazı). Lenfatik metastaz saptanan 8 hastada lokorejyonel nüks

gelişimi ve bunların 7 tanesinde takipte hastalığa bağlı eksitus görüldü. Kaplan-Meier analizinde metastatik lenf nodu varlığı ile nüks ($p=0.019$) ve eksitus ($p=0.041$) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ektrakapsüler yayılım 9(%15) olguda saptanmış olup bu olguların 5 inde takipte nüks gelişimi ve bunların da 4'ünde eksitus saptandı. Yine ektrakapsüler yayılım ile nüks ($p=0.01$) ve hastalığa bağlı eksitus ($p=0.046$) arasında Kaplan-Meier analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Spesmenlerdeki en büyük metastatik lenf nodlarının boyutları 0.5cm ile 5.5 cm. arasında (ort.1.61cm.) ve primer tümörün en büyük boyutları ise 0.7cm ile 7 cm arasındaydı (ort.3.3cm).



Şekil 1: Metastatik lenf nodu ile eksitus arasındaki Kaplan-Meier analizi sonucu



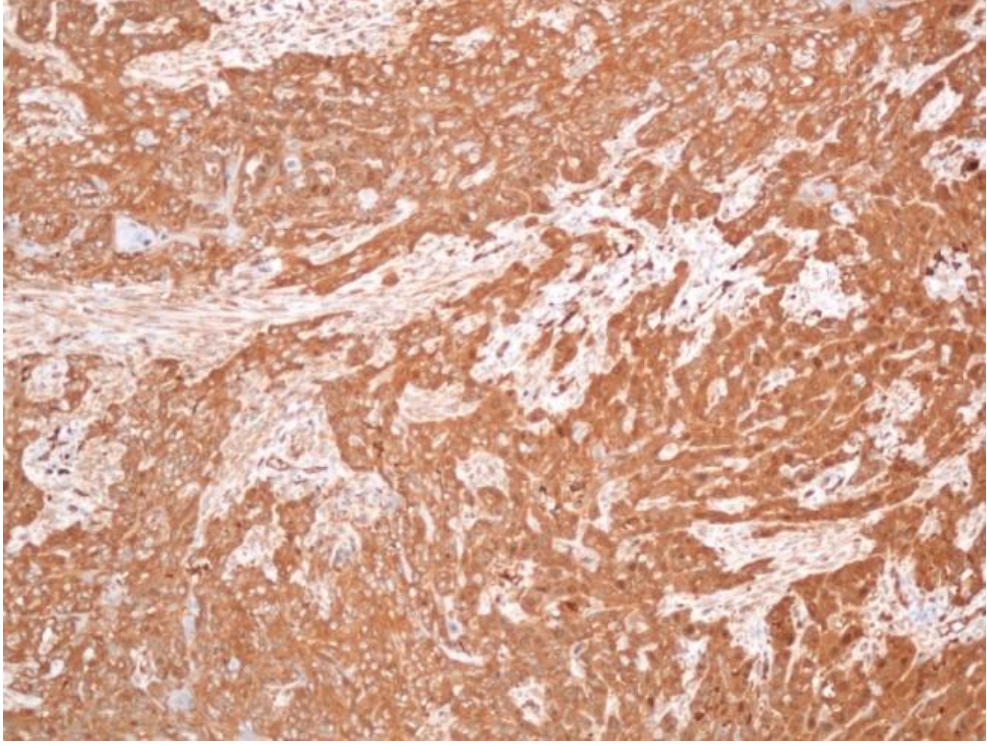
Şekil 2: Ekstakapsüler yayılım ile eksitus arasındaki Kaplan-Meier analizi sonucu.

Hastaların 28'inde (%48) histopatolojik olarak tiroid kartilajda tümöral infiltrasyon saptandı. Bu hastaların 5 tanesinde takipte nüks gelişti ve 4 tanesi hastalığa bağlı eksitus oldu. Yine postoperatif histopatolojik incelemede hastaların 13'ünde (%22) vasküler invazyon saptandı. Bu hastaların 5 tanesinde tedavi sonrası takiplerde nüks saptandı ve bunların da 4 tanesinde hastalığa bağlı eksitus gelişti. Vasküler invazyon ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p=0.028$), eksitus ile arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların 9'unda (%15) perinöral tutulum saptandı. Bunların 3 ünde takipte nüks izlendi ve bunların da 2'sinde hastalığa bağlı eksitus gelişti.

Fascin-1 ekspresyonu toplam skorda 17(%30) hastada düşük ve 41(%70) hastada yüksek olarak saptandı. Yüksek skor saptanan 41 hastanın 8'inde takipte nüks ve eksitus, düşük skor saptanan 17 hastanın ise 3'ünde nüks ve 2'sinde ise eksitus gelişti.

Galectin-3 ekspresyonu 22(%37) hastada negatif, 36(%63) hastada ise pozitif olarak saptandı. Pozitiflik saptanan 36 hastanın 6'sında takipte nüks ve eksitus gelişirken, negatiflik saptanan 22 hastanın 5'inde nüks ve 4'ünde ise eksitus gelişti.

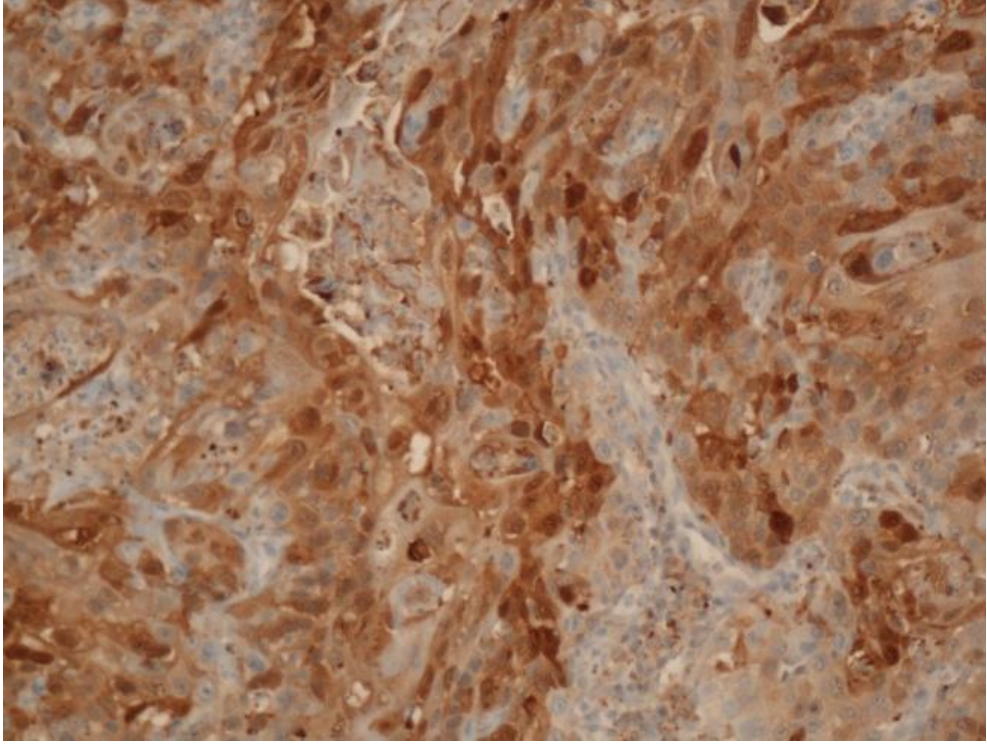
Resim 1 ve 2 de Fascin-1 boyaması sonrası kuvvetli ve zayıf, Resim3 ve 4'te Galectin-3 boyaması sonrası kuvvetli ve zayıf boyanma örnekleri 200'lük büyütme ile gösterilmiştir.



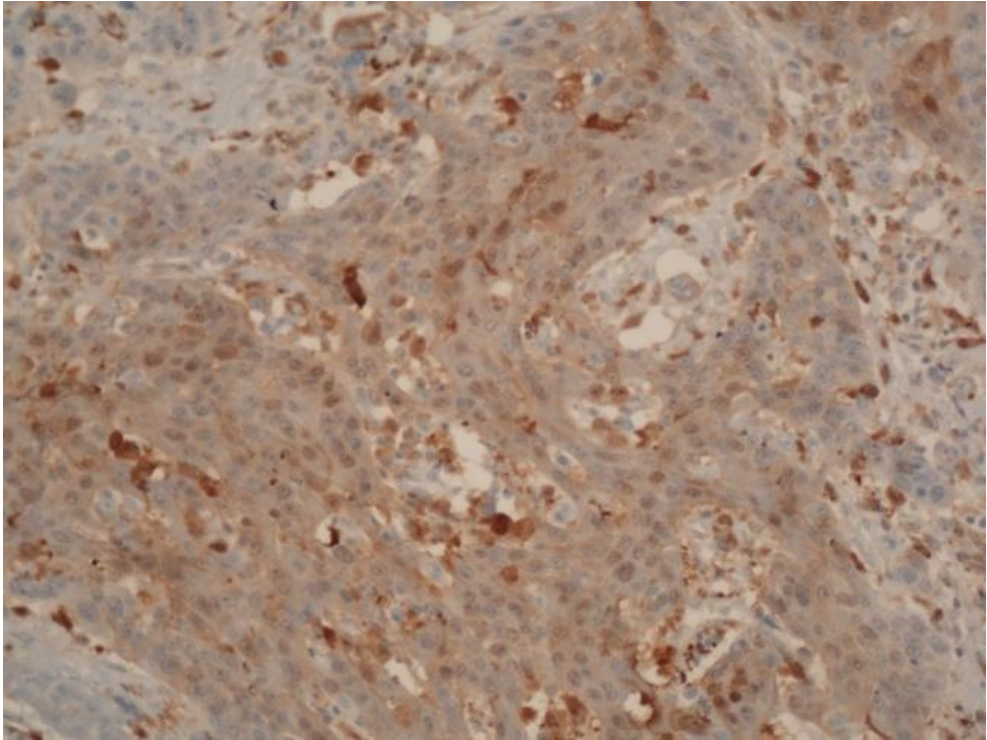
Resim 1: Fascin-1 kuvvetli ekspresyonu (x200)



Resim 2: Fascin-1 zayıf ekspresyonu(x200)



Resim 3: Galectin-3 kuvvetli ekspresyonu(x200)



Resim4: Galectin-3 zayıf ekspresyonu(x200)

Yapılan univariate analizlerde yaşta her bir yıl artmada nüks için 1.028 kat, eksitus için 1.038 kat risk artışı, 60 yaş üzerindeki hastalarda nüks için 60 yaş altı hastalara göre 1.825, eksitus için ise 2.318 kat risk artışı saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Sigara içiminde Brinkman İndeksi ile hesaplanan 700 üzeri değerlerde 700 ve altına göre nüks için 1.914, eksitus için 2.936 kat risk artışı saptandı. Bu sonuçlar da yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Evre 4 vakalarda Evre 3'e göre nüks için 1.920, eksitus için ise 1.426 kat risk artışı saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tümör çapındaki her bir cm artış için nükste 1.791, eksitusta 1.645 kat risk artışı saptanmış olup, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.046$).

Vasküler invazyon saptanan olgularda nüks için 3.471, eksitus için 2.585 kat risk artışı saptanmış olup, bu sonuçlar nüks için istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.040$) ve eksitus için ise anlamsız idi($p=0.142$).

Perinöral invazyonu bulunan olgularda nüks için 2.344, eksitus için 1.756 kat risk artışı saptandı. Bu bulgular da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).

Metastatik lenf nodu bulunan olgularda bulunmayanlara göre nüks için 4.282 eksitus için 3.751 kat risk artışı gözlenmiş olup, bu bulgular nüks için istatistiksel olarak anlamlı iken($p=0.032$), eksitus için anlamlı değildi($p=0.057$).

Ekstrakapsüler yayılımı bulunan olgularda nüks için 6.423, eksitus için 3.390 kat risk artışı saptandı ve bu bulgular nüks için istatistiksel yönden anlamlı ($p=0.002$) bulunurken, eksitus için anlamlı ilişki tespit edilmedi($p=0.060$).

Fascin-1 ekspresyonu yüksek olan grupta, ekspresyonu düşük olan gruba göre nüks için 1.057, eksitus için 1.302 kat risk artışı saptanırken, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Galectin-3 pozitifliğinde eksitus için 0.916, nüks için 0.824 kat risk artışı saptandı. Benzer olarak Galectin-3 ekspresyonu pozitif olan olgularda da negatif olanlara göre nüks ve eksitus için istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptanmadı($p>0.05$).

Olgularda tespit edilen histopatolojik veriler ile nüks gelişimi ve hastalığa bağlı eksitus arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 3 de verilmiştir.

Yapılan Backward Stepwise multivariate analizinin sonuncu basamağı olan 9. basamakta nüks ile yaşın 60'ın üzerinde olması, tümör çapının büyüklüğü, vasküler invazyon bulunması ve lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım olması gibi özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla $p=0.040$, $p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.006$). Aynı analizle eksitus için yapılan değerlendirmede ise, Brinkman indeksinin 700 üzerinde olması ve lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım tespit edilmesi gibi özellikler ile eksitus arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.016$).

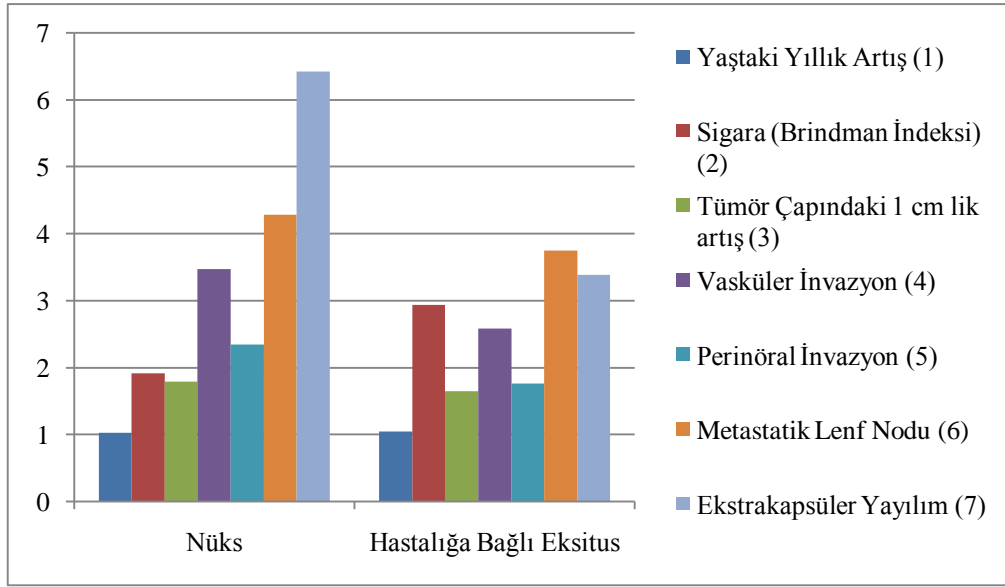
Yapılan Ki-kare testlerinde Fascin-1 yüksekliği ve Galectin-3 pozitifliğinin evre, tiroid kartilaj invazyonu, perinöral invazyon, metastatik lenf nodu pozitifliği, metastatik lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım ve diferansiyasyon derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olmadığı saptandı.

Tablo 3: Histopatolojik verilerle takip bulgularının karşılaştırılması.

	N	Nüks/Eksitus*	p Değeri
Tiroid kartilaj tutulumu			
Var	28	5/4	p>0.05
Yok	30	6/6	
Perinöral İnvazyon			
Var	9	3/2	p>0.05
Yok	49	8/8	
Vasküler İnvazyon			
Var	13	5/4	p=0.028(Nüks için)
Yok	45	6/6	
Metastatik Lenf Nodu			
Var	24	8/7	p<0.05
Yok	34	3/3	
Ekstrakapsüler Yayılım			
Var	9	5/4	p<0.05
Yok	49	6/6	
Fascin-1 Skoru			
Yüksek	41	8/8	p>0.05
Düşük	17	3/2	
Galectin-3 Ekspresyonu			
Pozitif	36	6/6	p>0.05
Negatif	22	5/4	

*Hastalığa bağlı eksitus olan vakalar

Tablo 4: Nüks ve Hastalığa bağlı eksitus için risk artışları



5. TARTIŞMA

Larenks kanserleri görülme sıklığı ve meydana getirdiği mortalite ve morbite nedeniyle yüksek tıbbi öneme haiz bir hastalıktır. Hastalığın erken dönemlerinde tanısının konulabilmesi halinde uygulanabilecek tedavilerle mortalite ve morbidite düşük oranlarda tutulabilmektedir. İleri evre larenks kanserli olgularda ise hastalığın mortalitesi ve morbiditesi önemli oranlardadır. İlerleyen ve gelişen görüntüleme yöntemleri, medikal ve cerrahi prosedürlere rağmen hastalığa bağlı mortalite ve morbiditede yüz güldürücü derecede iyileşme sağlanamamıştır. Bu nedenle hastalığın klinik seyrinin tahmin edilebilmesine olanak sağlayabilecek çeşitli faktörler ve belirteçler üzerinde son dönemlerde bir çok çalışma yapılmaktadır.

Literatürde çeşitli belirteçlerle yapılan çalışmaların çoğunda bu belirteçlerin hastalığın seyri ile ilişkilerinin araştırılması yanı sıra, hastaların yaşları ile prognoz arasında da karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların yaşları ile hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptığımız analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesine rağmen, yaş arttıkça nüks ve eksitus riskinin arttığı, 60 yaş üzerindeki hastalarda 60 yaş altındakilere göre risk artışının daha belirgin olduğu saptandı. Multivariate analizde ise yaşın 60 üzerinde olması ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0.04$). Zou ve ark.(22) tarafından Fascin-1 ve E-cadherin'in larenks kanserlerinde prognozu belirlemedeki değerini saptamak amacıyla yapılan çalışmada da hastanın yaşı ile nüks ve hastaliksız sağ kalımla anlamlı ilişki bulunmamıştır. Piantelli ve ark.(25) tarafından NO larenks kanserli hastalarda yapılan ve Galectin-3 ekspresyonu ile prognozun karşılaştırıldığı çalışmada da yaş artışı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Larenks kanserleri prognozunda hastalığın evresi, TNM evresi, diferansiyasyon, tiroid kartilaj tutulumu, perinöral invazyon, vasküler invazyon, metastatik lenf nodu bulunması, metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım olması ve uzak metastaz gibi faktörlerin öneme sahip olduğu bilinmektedir. Yılmaz ve ark.(29) tarafından yapılan bir çalışmada perinöral invazyon ve vasküler invazyon bulunan hastalarda hastaliksız sağkalım süresinin anlamlı olarak azaldığı, lokal nüks ve/veya rejyonel nüks gelişiminin ise anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu

çalışmada lenf nodu metastazı ile bölgesel nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, lokal nüks ile eksitus arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bir başka çalışmada ise evre, diferansiyasyon derecesi ve lenf nodu metastazı ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır(22). Sadece ileri evre larenks kanserlerinin dahil edildiği tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada ise, univariate ve multivariate analizlerde N0-N1 hastalar ile N2-N3 hastalar arasında lokorejyonel kontrol ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken, kartilaj tutulumu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada bundan başka, yalnızca cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoradyoterapi, cerrahi + postoperatif radyoterapi gibi yöntemlerle tedavi edilen hasta grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında cerrahi tedavi + postoperatif radyoterapi uygulanan grupta lokorejyonel kontrolün istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer gruplardan iyi olduğu saptanmıştır(30). Tiroid kartilaj invazyonu ile lokal, rejyonel nüks ve eksitus gelişimi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (31). Ekstrakapsüler yayılımı olan hastalarda sağkalımın azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(32,33). Bizim çalışmamızda ise multivariate analizde nüks ile tümör çapının büyüklüğü, vasküler invazyon ve lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım bulunması arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Benzer şekilde eksitus ile lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım bulunması arasında da istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Bulgularımız literatürdeki bulgulara benzer niteliktedir.

Zou ve ark.(22) tarafından yapılan çalışmada erken ve ileri evre larenks kanseri nedeniyle primer cerrahi tedavi uygulanan toplam 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada postoperatif radyoterapi kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hastaların 71 tanesi T3-T4 larenks kanserli olgu olup 44 tanesinde nüks saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak Fascin-1 ekspresyonu değerlendirilip toplam skorda 4 ve üzeri olanlar yüksek kabul edilmiştir. Yetmişbir ileri evre vakanın 53(%74) tanesinde yüksek skor elde edilmiştir. Yapılan analizlerde T evresi yüksek, servikal lenf nodu metastazı bulunan veya tümörün histolojik diferansiyasyonu daha kötü olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek Fascin-1 ekspresyonu saptanmıştır. Bunun yanı sıra yüksek Fascin-1 ekspresyonu gösteren hastalarda nüks gelişiminin anlamlı olarak yüksek, ve hastalıksız sağkalım süresinin

anlamli olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise yüksek ekspresyon olarak 5 ve üzeri skorlar alınmasına rağmen hastaların %70’inde yüksek ekspresyon saptanmıştır. Fascin-1 ekspresyonunun yksekliti ile T evresi ve diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanamamışken, metastatik lenf nodu ile bu ekspresyon arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki saptanmıştır($p=0.067$).

Gao ve ark.(23) tarafından larenks kanserinin prognozu üzerine yapılan çalışmada 112 si ileri evre olmak üzere toplam 216 olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 112 ileri evre larenks kanserli olgunun 86’sında (%76.8) Fascin-1 skorları yüksek bulunmuştur. Makalede hastaların hiçbirinin adjuvan radyoterapi almaditi belirtilmişken, bu ileri evre olguların kaçında nüks geliştiğine dair veri bulunmamaktadır. Bu alışmada Fascin-1 ekspresyonu az ve orta diferansiye tümörlerde iyi diferansiye tümörlerden, lenf nodu metastazi bulunan hastalarda bulunmayanlardan, ileri evre hastalarda erken evre hastalardan ve sigara içenlerde içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamli derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada düşük sağkalım ile yüksek Fascin-1 ekspresyonu, ileri yaş, lenf nodu ve/veya uzak metastaz bulunması ve preoperatif sigara içimi arasında anlamli ilişki saptanmıştır.

Durmaz ve ark.(24) tarafından yapılan toplam 30 hastanın bulunduğu çalışmada hastaların 19 tanesi ileri evre iken bunların 15(%78) tanesinde Fascin-1 skoru yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ileri evre ile yüksek Fascin-1 ekspresyonu arasında anlamli ilişki saptanmıştır.

Bizim alışmamızda ise Fascin-1 ekspresyonu yksekliti ile sağkalım, nüks gelişimi ve diğer klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanamamıştır. Sadece lenf nodu metastazi ile anlamlılığa yakın bir ilişki değeri elde edilmiştir($p=0.067$). Bu çalışmalarda erken ve ileri evre larenks kanserli olgular çalışmaya dahil edilirken bizim çalışmamızda sadece ileri evre vakaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve hastalarımızın %58’inin postoperatif radyoterapi almış olması literatürle uyumsuz sonuç elde etmemize neden olmuş olabilir. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da yüksek Fascin-1 ekspresyonunun özellikle ileri evre tümörlerde %70’in üzerinde saptanması Fascin-1’in hastalığın ileri evreye geçmesini kolaylaştırditi düşünülebilir. Yüksek Fascin-1

ekspresyonunun meme, özefagus, mide, akciğer ve kolorektal kanserlerle olan ilişkilerinin değerlendirildiği bir meta analizde, meme, kolorektal ve özefagus kanserlerinde mortalite ile, kolorektal ve mide kanserlerinde ise lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile anlamlı ilişki düzeyi saptanmıştır(21).

Yapılan bazı çalışmalarda larenks kanserlerinde çeşitli parametreler ile Galectin-3 ekspresyonunun ilişkisi de araştırılmıştır. Miranda ve ark.(34) tarafından 65 hastada yapılan bir çalışmada, in situ larenks kanserleri, metastatik olmayan invaziv larenks kanserleri, metastatik larenks kanserleri ve metastatik lenf nodlarındaki Galectin-3 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada artmış Galectin-3 ekspresyonu ile hastaliksız yaşam arasında anlamlı ilişki saptanamamışken, Galectin-3'ün situ gruba göre invaziv grupta anlamlı olarak fazla eksprese olduğu saptanmış ve larenks kanseri invazyonunda rolü olabileceği, invaziv kanser ile in situ kanser ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise Galectin-3 ve Galectin-3 bağlanma noktaları larenks kanserli dokularla normal dokular arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır(26). Larenks kanserli hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden bakılan anti-galectin-3 antikörlerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir(35).

Piantelli ve ark. (25) tarafından lenf nodu negatif olan 74 larenks kanserli olguda yapılan çalışmada Galectin-3'ün düşük ekspresyonu ile artmış nüks ve eksitus arasında, yine Galectin-3'ün düşük ekspresyonu ile azalmış sağkalım ve hastaliksız yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Plzak ve ark. (27) ileri evre 53 orofarengeal ve larenks kanserli hastada Galectin-3'ün prognoz ve klinikopatolojik verilerle ilişkisini araştırmışlardır. Galectin-3'ün düşük ekspresyonunun hastaliksız yaşam süresi ve sağkalımı azalttığı, ve N0 olguların yaşam sürelerinin N+ olgulardan daha uzun olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

Yetmişyedi larenks kanserli olgunun dahil edildiği ve Galectin-3 ile Pim-1'in klinik öneminin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, her iki belirtecin yüksek ekspresyonunun ileri evre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır(36).

Kım ve ark.(6) ise mide kanserli olgularda kanserli doku ve normal dokuda Galectin-3 ve Fascin-1 ekspresyonunun birbirleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada RNA ve lenti-viral yapılarla Galectin-3 ekspresyonları azaltıldığında Fascin-1 ekspresyonunda, hücre motilitesinde ve malign hücre invazyonunda azalma saptamışlardır. Fascin-1 ekspresyonları azaltıldığında da hücre motilitesinde azalma izlenmiştir. Mide kanserlerinde Fascin-1 ve Galectin-3'ün değerlendirildiği bir başka çalışmada ise Fascin-1 ekspresyonu pozitifliği multivariate analizlerde sağkalım ile anlamlı ilişkide saptanırken, Galectin-3 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır(28).

Bizim çalışmamızda ise yapılan Kaplan-Meier analizinde Galectin-3 ekspresyonu ile hastalısız sağkalım ve eksitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan univariate analizde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanamazken Galectin-3'ün yüksek eksprese olduğu grupta düşük eksprese olduğu gruba göre eksitus için 0.916, nüks için 0.824 kat risk artışı saptandı.

Yukarıda detaylarıyla belirtildiği gibi, literatürde larenks kanserlerinde sağkalım, ileri evre, nüks gelişimi gibi parametreler ile hem Galectin-3'ün düşük ekspresyonu hem de yüksek ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandığını belirten yayınlar bulunmaktadır. Benzer durum kolon kanserleri içinde geçerlidir(37,38,39,40,41).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm vucut kanserlerinde olduğu gibi larenks kanserleri üzerinde de yapılan prognostik çalışmalarda çeşitli belirteçlerin rolünü belirlemek amaçlanmaktadır. Fascin-1 ve Galectin-3 bu belirteçlerden ikisi olup bunların rolü konusunda literatürde çeşitli görüşler belirtilmiştir. Larenks kanserli hastalarda Fascin-1 ile yapılan çalışma sayısı son derece azdır. Bu çalışmalarda Fascin-1'in hücre hareketi için gerekli olan actin filamanlarının yeniden düzenlenmelerinde rol alarak hücre invazyonunu ve metastazı artırdığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle larenks kanserli hastalarda yüksek Fascin-1 ekspresyonu ile bölgesel metastaz, uzak metastaz ve mortalite arasında anlamlı ilişkisi olup olmadığının ve varsa bunun da fizyopatolojik mekanizmasının kesin olarak saptanabilmesi için daha çok sayıda çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Galectin-3 ekspresyonunun larenks kanserlerinde yine sağkalım, uzak ve/veya rejyonel metastaz ile ilişkisini araştıran çeşitli araştırmalarda ise fizyopatolojik mekanizma ile ilgili değişik görüşler savunulmuştur. Bir kısım çalışmalar hücre adhezyonları, anjiyogenez, apoptoz, metastaz ve diferansiyasyonda rol aldığını bu nedenle ekspresyonunun artışı kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirirken, bir kısım çalışmalar ise hücre-hücre ve hücre ESM bağlantılarındaki Galectin-3 azalmasının bu hücrelerdeki invazyon ve yayılımı artıracığını bu nedenle düşük ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Literatürdeki bu görüş ayrılığını ortadan kaldırmak için daha büyük gruplarda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalarda bu iki belirteç ile kötü prognostik faktörler arasında kesin bir ilişkinin saptanmasının, riskli hastaların primer tedavi aşamasında belirlenmesini, bu hastaların takipleri sırasında nüks ve/veya uzak metastazların daha erken dönemde tespit edilmesini, kurtarma tedavilerinin yine daha erken dönemde uygulanmasını ve böylece sağkalımın önemli ölçüde arttırılabilmesini sağlayacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Bilgen N. Baş-boyun kanserlerinin epidemiyolojisi In: Engin K, Erişen L, eds. Baş-Boyun Kanserleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. 32-6.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et. al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer. 2010;127: 2893–917
3. Patıroğlu TE, Neoplazi in: Temel Patoloji. Çevikbaş U. (Çev. Ed.) Nobel Tıp Kitabevleri 2003; s.165-211
4. Adams CJ. Fascin protrusions in cell interactions. TCM 2004;14(6):221-6
5. Zanet J, Jayo A, Plaza S, et.al. Fascin promotes filopodia formation independent of its role in actin bundling. The Journal of Cell Biology 2012;197(4):477-86
6. Kim SJ, Choi IJ, Cheong TC, et.al Galectin-3 increases gastric cancer cell motility by up-regulating Fascin-1 expression. Gastroenterology 2010;138(3):1035–45
7. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. J Mol Med 1998;76:402–12
8. Micozkadioğlu D, Ünal M, Pata YS, et.al. Prognostic value of expression of p53, proliferating cell nuclear antigen, and c-erbB-2 in laryngeal carcinoma. Med Sci Monit, 2008;14(6):299-304
9. Gibcus JH, Mastik MF, Menkema L, et.al. Cortactin expression predicts poor survival in laryngeal carcinoma. British Journal of Cancer 2008;98(5):950–55
10. Guney K, Ozbilim G, Derin AT, Çetin S. Expression of PTEN protein in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. Auris Nasus Larynx 2007;34:481–6
11. Sackett MK, Bairati I, Meyer F, et.al. Prognostic significance of Cyclooxygenase-2 overexpression in glottic cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(1):67-73
12. Ye J, Hu Y, Li P, et.al. Tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts poor outcome in laryngeal squamous cell carcinoma. Virchows Arch 2013;462:73–81
13. Tiveron RC, Freitas LCC, Figueiredo DL, et.al. Expression of calcium binding protein S100 A7 (psoriasin) in laryngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78(4):59-65.
14. Oreggia F, Stefani ED, Boffetta P, et.al. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. Oral Oncology 2001;37:141-5

15. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et.al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2010;11:1731-9
16. Yazıcıoğlu E, Aslan İ, Larenksin malign neoplazmları in: Çelik O. edt. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Asya Tıp Kitabevi* 2007;s.697-706
17. Engin K, Ozkan L Baş boyun kanserlerinde etiyooloji, risk fktörleri, korunma. in: Engin K, Erişen L, eds. *Baş-Boyun Kanserleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* 2003 s. 37-43
18. Kikidis D, Vlastarakos P, Manolopoulos L, et.al. Continuation of smoking after treatment of laryngeal cancer: An independent prognostic factor? *ORL* 2012;74:250–4
19. Onart S. Larenks kanserleri evreleme ve prognostik faktörler in: Engin K, Erişen L, eds. *Baş-Boyun Kanserleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* 2003 s.359-62
20. Gross SR, Actin binding proteins their ups and downs in metastatic life. *Cell Adhesion & Migration* 2013;7(2):1–15
21. Tan VY, Lewis SJ, Adams JC, Martin RM: Association of Fascin-1 with mortality, disease progression and metastasis in carcinomas: a systematic review and metaanalysis. *BMC Medicine* 2013;11:52 doi:10.1186/1741-7015-11-52.
22. Zou J, YangH, Chen F, et.al. Prognostic significance of Fascin-1 and E-cadherin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer Prevention* 2010;19:11–17
23. Gao W, Zhang C, Feng Y, Chen G, Wen S, et al. Fascin-1, Ezrin and Paxillin contribute to the malignant progression and are predictors of clinical prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *PLOS ONE* 2012;7(11):1-13 e50710. doi:10.1371/
24. Durmaz A, Kurt B, Ongoru O et.al. Significance of fascin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Journal of Laryngology & Otology* 2010;124:194–8
25. Piantelli M, Iacobelli S, Almadori G, et.al. Lack of expression of Galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(18):3850-6

26. Choufani G, Nagy N, Saussez S, et al: The levels of expression of Galectin-1, Galectin-3, and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer* 1999;86:2353-63
27. Plzák J, Betka J, Smetana K Jr, et al. Galectin-3—an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer* 2004;15:2324–30
28. Kim SJ, Kim DC, Kim MC, et.al. Fascin expression is related to poor survival in gastric cancer. *Pathology International* 2012; 62: 777–84
29. Yılmaz T, Hoşal Ş, Gedikoğlu G, Kaya S Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:139–44
30. Nguyen-Tan PF, Le QT, QQuivey JM, et.al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-T4 laryngeal carcinoma: The University of California, San Francisco (UCSF) and Stabdford University Hospital (SUH) experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001;50(5):1172–80
31. Fagan JJ, D’amico F, Wagner RL, et.al. Implications of cartilage invasion in surgically treated laryngeal carcinoma. *Head & Neck* 1998; 189-92
32. Liu B, Guan C, Ji WY, et.al. Impact of extracapsular lymph node spread in the ipsilateral neck on contralateral neck metastasis and prognosis of laryngeal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2006;28(11):871-5
33. Espada MP, Sastre DJI, Hernández H D, et.al. Effect of extracapsular extension on cervical recurrence and the survival of patients with laryngeal tumors. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1998;49(8):637-9
34. Miranda FA, Hassumi MK, Guimarães CM, Galectin-3 overexpression in invasive laryngeal carcinoma, assessed by computer-assisted analysis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2009;57(7):665–73
35. Suarez-Alvarez B, Suarez GMM, Argüelles ME, et.al. Circulating IgG response to stromelysin-3, collagenase-3, galectin-3 and mesothelin in patients with pharynx/larynx squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2001;21(5):3677-84.
36. Choi JY, Cho SI, Do NY, et.al. Clinical significance of the expression of Galectin-3 and Pim-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39(1):28-34

37. Povegliano ZL, Oshima CT, Lima OF, et.al. Immunoexpression of galectin-3 in colorectal cancer and its relationship with survival. *J Gastrointest Cancer*. 2011;42(4):217-21.
38. Wu ZH, Gan L. Association of Galectin-3 and E-cadherin expressions with lymph node metastasis of colon cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007;27(11):1731-3
39. Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, et.al. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2005;4:3117-21.
40. Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, et.al. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. *Int J Oncol*. 1999;15(1):143-8
41. Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, et.al. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res*. 2007;27(4B):2289-96.

