



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**LARENKS BENİGN, PREMALİGN VE MALİGN
HASTALIKLARINDA GELSOLİN PROTEİN DÜZEYLERİNİN
HASTALIK PROGNOZU, HASTALIK EVRESİ VE MALİGN
TRANSFORMASYON SÜRECİNDEKİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. AKIN ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**LARENKS BENİGN, PREMALİGN VE MALİGN
HASTALIKLARINDA GELSOLİN PROTEİN DÜZEYLERİNİN
HASTALIK PROGNOZU, HASTALIK EVRESİ VE MALİGN
TRANSFORMASYON SÜRECİNDEKİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. AKIN ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. A. ÇAĞLAR BATMAN

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bizlere ışık tutan, üzerimde büyük emekleri olan, mesleki becerilerimi edinmemi sağlayan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali Şehitoğlu'na, Prof. Dr. Selçuk İnanlı'ya, Prof. Dr. Çağatay Oysu'ya, Doç. Dr. Ali Cemal Yumuşakhuyulu'ya, Doç. Dr. Adem Binnetoğlu'na, uzmanlarıma, büyük bir özveri ile çalışan asistan arkadaşlarıma ve Kulak Burun Boğaz kliniğinin tüm çalışanlarına, ayrıca eğitimim boyunca beraber çalışmış olduğum emeği geçen herkese ve tezimin oluşmasında bana yol gösteren tez danışman hocam Prof. Dr.A.Çağlar Batman'a, özverili çalışmalarından dolayı Prof. Dr. Z. Leyla Cinel'e, Ast. Dr. Yiğit Erçetine'e ve emek veren tüm patoloji anabilim dalı çalışanlarına, maddi desteklerinden dolayı Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Son olarak tüm uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde desteğini her daim yanımda hissettiğim, yükümü hafifleten aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Gelsolin(GSN) günümüzde önemi giderek artan hakkında sürekli yeni çalışmalar yapılan ve birçok kanser türünün patogenizde yer alan, hücre sitoplazması içerisinde ve mitokondri membranında bulunan aktin bağlama kapasitesine sahip, hücre hareketi, fagositoz ve apoptotik süreçler içerisinde hem indükleyici hem de inhibe edici fonksiyonlarda bulunabilen protein yapıda bir moleküldür.

Larenks kanserleri baş-boyun kanserleri arasında oral kavite kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Larenks kanserinin insidansı 1,1 /100000'dır ve her yıl tüm dünyada 130000'den fazla yeni vaka görülmektedir. Yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahip olması nedeni ile larenks kanserleri günümüzde birçok çalışmaya konu olmaktadır. Karsinogenez yolaklarında yer alan, prognoz üzerine etkili mediatör ve regülatör yapıların bilinmesi, larenks karsinom tedavisinde hedefe spesifik tedavi modalitelerinin oluşturulması ve geliştirilmesine yardımcı olacak ana unsurlardır.

GSN'nin özellikle apoptoz düzenleyici bir konumda olması ve intraselüler kritik görevlerde yer alması bu proteine olan ilgiyi arttırmış ve onkoloji alanında oldukça popüler bir noktaya taşımıştır. Çalışmamızda GSN'nin larenksin benign, premalign ve malign lezyonlarındaki rolü, tümörögenез ve prognoz üzerine etkilerini araştırmak amacı ile 2003-2019 yılları arasındaki larenks olguları ele alınmıştır. Larenks karsinogenezindeki GSN'nin rolü ilk kez çalışmamızda araştırılmış olup sonuçlarının larenks hastalıkları hakkında önemli bilgiler ortaya çıkaracağını beklemekteyiz.

Çalışmamızda benign hastalıklardan premalign ve malign hastalıklara doğru gelişen süreçte GSN ile patoloji spesmenlerindeki immunohistokimyasal boyanma oranlarının doğrusal olarak artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,001$). Bununla birlikte ileri evre tümörlerde GSN immunohistokimyasal boyanma düzeyleri erken evre tümörlere oranla daha yüksek oranda saptanmış ve bu durumun sağ kalım üzerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir ($p = 0,001$). Hasta takipleri doğrultusunda lokorejyonel rekürrens görülen vakalarda GSN immunohistokimyasal boyanma düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur ($p = 0,022$). Çalışmamızdaki sonuçlar doğrultusunda GSN'nin larenks karsinogenez ve prognoz hususunda önemli bir regülatör olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Gelsolin, Larenks kanseri, Karsinogenez, Prognoz, Apoptosis

ABSTRACT

Gelsolin (GSN) is a protein molecule that has actin binding capacity in the cell cytoplasm and in the mitochondrial membrane and can be found in both inducing and inhibiting functions in cell movement, phagocytosis and apoptotic processes. It is a molecule that is constantly conducted new studies because of its importance about carcinogenesis.

Laryngeal cancers are the most common cancer among head and neck cancers after oral cavity cancers. Physicians encounter 130000 new cases every year. Because of the high incidence and mortality rates of the larynx cancer, it is currently one of the most studied topics. Knowing the mediator and regulator structures in the carcinogenesis pathways that are effective on prognosis are the main factors that will help to establish and develop target-specific treatment modalities in the treatment of laryngeal carcinoma.

Due to GSN's critical status, GSN has been the one of the most popular subject of researches in its recent history. GSN has a very popular position in oncology due to its regulatory function on apoptosis. In this study, the role of GSN in benign, premalign and malign lesions of larynx, its effects on tumorigenesis and effects on prognosis were investigated. The role of GSN in laryngeal carcinogenesis was not investigated before in the literature. We expect that the results will reveal important information about laryngeal carcinogenesis.

In our study, it is found that GSN immunohistochemical staining rates of pathology specimens showed a linear increase pattern during the process of benign to premalignant and malignant diseases transformation ($p < 0.001$). GSN immunohistochemical staining levels were found to be higher in advanced stage tumors compared to early stage tumors, and this situation caused a significant decrease in survival rates ($p = 0.001$). GSN immunohistochemical staining was found to be significantly higher in the cases with loco-regional recurrences ($p = 0.022$).

These results support the hypothesis that GSN is an important regulator of laryngeal carcinogenesis and prognosis.

Key Words: Apoptosis, Carcinogenesis, Gelsolin, Larynx/Laryngeal Cancer, Prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMA VE SİMGELER	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Larenks Embriyolojisi	3
2.2. Larenks Anatomisi	3
2.2.1. Larenksin anatomik kompartmanları.....	4
2.2.1.1. Supraglottik bölge	4
2.2.1.2. Glottik bölge.....	5
2.2.1.3. Subglottik bölge	5
2.2.2. Larenksin boşlukları	5
2.2.2.1. Preepiglotik boşluk (PEB)	5
2.2.2.2. Paraglottik Boşluk (PGB).....	5
2.2.2.3. Krikoid Alan (KA).....	5
2.2.3. Larenksin vasküler yapıları.....	6
2.2.4. Larenksin tümör bariyerleri	7
2.2.4.1. Fibröz tümör bariyerler	7
2.2.4.2. Kartilajenöz tümör bariyerleri	7
2.3. Larenks Histolojisi	7
2.4. Larenksin Benign Hastalıkları	9
2.5. Larenksin Premalign Hastalıkları	9
2.6. Larenksin Malign Hastalıkları	10
2.6.1. Epidemiyoloji	10

2.6.2.	Etyoloji	11
2.6.2.1.	Tütün ve alkol türevleri	11
2.6.2.2	Laringofarengeal reflü (LFR)	11
2.6.2.4	Diğer etkenler	11
2.6.3.	Larenks kanserlerinde prognoz ve prognostik belirteçler	12
2.6.2.5	Hastaya ait prognostik faktörler	12
2.6.2.6	Hastalığa ait prognostik faktörler	12
2.6.3.1.	Moleküler belirteçler ve prognoz	13
2.6.4.	Larenks Karsinomlarında Evreleme	14
2.7	<i>Gelsolin Proteini</i>	16
2.7.1	Gelsolin'in moleküler yapısı	16
2.7.2	Gelsolin regülasyonu	17
2.7.3	Gelsolin ve apoptozis	18
2.7.4	Gelsolin ve kanser	18
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
3.1.	<i>Hasta Bilgileri</i>	20
3.2.	<i>Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal İnceleme</i>	21
3.3.	<i>Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Yorumlama</i>	21
4.	İSTATİKSEL ANALİZ	23
5.	BULGULAR	24
5.1.	<i>Hastaların Klinik, Demografik ve Histopatolojik Özellikleri</i>	24
5.2.	<i>GSN İmmunohistokimyasal Boyanma Skoru ile Klinik ve Histopatolojik Verilerin Analizi</i> ..	27
5.2.1.	Tümör dokusunda GSN ile immunohistokimyasal boyanma	27
5.2.2.	Lenf nodunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma	34
5.2.3.	İleri ve Erken evre tümörlerde Gelsolin ile immunohistokimyasal boyanma	37
5.3.	<i>Sağkalım Analizleri</i>	42
6.	TARTIŞMA	55
7.	SONUÇLAR	62
8.	KAYNAKLAR	64

KISALTMA VE SİMGELER

ABP	Aktin Bağlayıcı Protein
DDD	Düşük Dereceleri Displazi
ENY	Ekstranoduler yayılım
FIF ₂	Fosfatidiliositol 4,5 bifosfat
GSN	Gelsolin
HIF	Hipoksi İndükleyici Faktör
İHK	İmmunohistokimyasal
KA	Krikoid Alan
KT	Kemoterapi
ODD	Orta Dereceli Displazi
PEB	Preepiglotik Boşluk
PGB	Paraglottik Boşluk
pGSN	Plazma Gelsolin
RT	Radyoterapi
sGSN	Sitoplazmik Gelsolin
SLS	Superior Larengeal Sinir
YDD	Yüksek Dereceli Displazi
YHK	Yassı Hücreli Karsinom

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Larenks kanseri Tümör (T) evrelemesi.....	14
Tablo 2. Larenks kanseri lenf nodu (N) evrelemesi.....	15
Tablo 3. Larenks kanseri metastaz (M) evrelemesi.....	15
Tablo 4. Larenks kanseri prognostik evrelemesi.....	15
Tablo 5. GSN süperailesi.....	16
Tablo 6. İmmunohistokimyasal Boyama.....	22
Tablo 7. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özelliklerinin incelenmesi.....	24
Tablo 8. Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi.....	24
Tablo 9. Tümör özelliklerinin dağılımı.....	25
Tablo 10. Tümör özelliklerinin dağılımı-2.....	26
Tablo 11. Çalışmaya katılan kişilere uygulanan cerrahi işlemlerin incelenmesi.....	26
Tablo 12. Çalışmaya katılan kişilerin tedavi ve lokalizasyon özelliklerinin incelenmesi.....	27
Tablo 13. Çalışmaya katılan kişilerin GSN immun-boyanma durumlarının incelenmesi.....	28
Tablo 14. Sosyodemografik özelliklere göre tümör dokusunda GSN düzeylerinin incelenmesi.....	28
Tablo 15. Tümör özelliklerine göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi.....	30
Tablo 16. Tümör özelliklerine göre tümör dokusunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi.....	32
Tablo 17. Tümör dokusundaki Gelsolin boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması.....	32
Tablo 18. Tümör lokalizasyonu, tedavi seçenekleri ve nüks gelişimine göre tümör dokusunda GSN boyanma düzeylerinin incelenmesi.....	33
Tablo 19. Sosyodemografik ve tümör özelliklere göre lenf nodunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi.....	35

Tablo 20. Lenf nodundaki Gelsolin boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması.....	36
Tablo 21. Tümör evresine göre immunohistokimyasal boyanma özellikleri, klinik özellikler ve sağkalım durumlarının incelenmesi	38
Tablo 22. Tümör T evresine göre boyanma özellikleri, klinik özellikler ve sağkalım durumlarının incelenmesi	41
Tablo 23. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sağkalım durumunun incelenmesi.....	42
Tablo 24. Tümör özelliklerine göre sağkalım durumunun incelenmesi	43
Tablo 25. Tümör özellikleri ve kemoradyoterapi uygulaması varlığına göre sağkalım durumunun incelenmesi	45
Tablo 26. Sağkalım durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması.....	46
Tablo 27. Tümör lokalizasyonu ve tedavi seçeneklerine göre sağkalım durumunun incelenmesi.....	47
Tablo 28. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 29. Lezyon özelliklerine göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 30. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 31. Gelsolin boyanma özellikleri, lezyon lokalizasyonu ve boyun diseksiyon tipine göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 32. Evreler ve lokalizasyona göre 5 yıllık sağkalım oranlarının dağılımı	53
Tablo 33. Sağkalımı etkileyen faktörlerin bağımsız etkilerinin Cox Regresyon Modeli ile incelenmesi	54

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Larenks çatısını oluşturan yapılar, sagittal plan	4
Şekil 2. Larenksin potansiyel boşlukları	6
Şekil 3: Vokal kord histolojisi	8
Şekil 4. Larenks premalign lezyonlar	10
Şekil 5: Gelsolin moleküler yapısı	17
Şekil 6: GSN'nin apoptotik etkisi	18
Şekil 7. Gelsolin ile İmmunhistokimyasal Boyanma	22
Şekil 8. Çalışma grubundaki hastaların tanılarının dağılımı	25
Şekil 9. Tanılara göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma oranları	29
Şekil 10. Kanser evresine göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma oranları.....	31
Şekil 11. T evresine göre tümör dokusunda GSN boyanma oranları	31
Şekil 12. Rekürens gelişimine göre tümör dokusunda Gelsolin boyanma oranları ..	33
Şekil 13. Lokalizasyona göre tümör dokusunda Gelsolin boyanma oranları	34
Şekil 14. İleri evre ve erken evre tümörlerde Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeyleri.....	37
Şekil 15. Erken ve ileri tümörlerde patolojik parametrelerin dağılımı	39
Şekil 16. Erken ve İleri evre tümörlerde Gelsolin ile immunohistokimyasal boyanma düzeyleri.....	40
Şekil 17. Erken ve ileri T evrelerine göre patolojik parametrelerin dağılımı	40
Şekil 18. Cinsiyete göre mortalite oranları	43
Şekil 19. Histolojik evre, Kanser evresi ve Tümör(T) evresine göre mortalite oranlarının dağılımı	44
Şekil 20. Cinsiyete göre mortalite oranları	45
Şekil 21. Önceden alınan tedaviye göre mortalite oranları	46
Şekil 22. Kanser evresine göre sağkalım oranlarının incelenmesi	49
Şekil 23. Tümör(T) evresine göre sağkalım oranlarının incelenmesi.....	49
Şekil 24. Kıkırdak invazyonu varlığına göre sağkalım oranlarının incelenmesi.....	50
Şekil 25. Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım oranlarının incelenmesi	50

Şekil 26. Erken ve ileri T evrelerine göre ortalama sağkalım süreleri.....	51
Şekil 27. Erken ve ileri tümörlerde sağkalım süreleri	51
Şekil 28. Lenf Nodunda Gelsolin boyanma durumuna göre sağkalım oranlarının incelenmesi.....	52



1. GİRİŞ

Larenks kanserleri baş-boyun bölgesinde oral kavite kanserlerinden sonra ikinci en sık görülen kanserlerdir. Larenks bölgesinde çeşitli histolojik tipte malign olgular görülebilmekle birlikte en sık görülen histolojik tip 85-95%'lik bir oranla epitelyal kökenli yassı hücreli karsinomlardır (YHK)¹. Larenks kanserinin insidansı 1,1 /100000'dır ve her yıl tüm dünyada 130000'den fazla yeni vaka görülmektedir². Türkiye'de ise larenks kanserlerinin insidansı 6,4/100000 olup dünya ortalamasının yaklaşık 6 katıdır. Larenks kanserleri sıklıkla 5. ve 7. dekatlar arasında görülmektedir.

Larenks kanseri gelişimi ve prognozunda sigara ve alkol kullanımının belirleyici etkisi günümüzde kanıtlanmış ve oldukça kabul gören bir teoridir. Yaş, cinsiyet, tümör evresi, lokalizasyon, lenf nodu ve uzak metastaz durumu, kartilaj inazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör diferansiasyonu larenks kanser prognozunu ve sağkalımı etkileyen diğer önemli faktörlerdir³⁻⁶.

Larenks karsinogenezde yer alan bu sosyodemografik ve patolojik faktörler haricinde moleküler düzeyde gerçekleşen mekanizmalar üzerine her yıl birçok regülatör ve biyomarker araştırmalara konu olmaktadır. Bu regülatör ve biyomarkerların bazıları genel kanser konseptine özgü olurken bir kısmı ise yalnızca ilgili kanser türüne spesifik olabilmektedir. Larenks karsinogenezinin tüm faktörlerini ortaya koyabilmek larenks kanserine bağlı morbidite ve mortalite oranları düşürebilmek için önem arz etmektedir. Karsinogenez yollarında yer alan mediatör ve regülatör yapıların bilinmesi, larenks karsinom tedavisinde hedefe spesifik tedavi modalitelerinin oluşturulması ve geliştirilmesine, etkinliği düşük tedavilerden kaçınılmasına yardımcı olacak ana unsurlardır.

GSN (GSN) hücre sitoplazma içerisinde ve mitokondri membranında bulunan aktin bağlama kapasitesine sahip, hücre hareketi, fagositoz ve apoptotik süreçler içerisinde hem indükleyici hem de inhibe edici fonksiyonda bulunabilen protein yapıda bir moleküldür. GSN hücre içerisindeki bu kritik görevleri sebebi ile son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Özellikle apoptozis düzenleyici bir konumda olması sebebi ile birçok onkoloji çalışmada yer almıştır. Meme kanserleri, akciğer kanserleri, kolon kanserleri ve oral kavite kanserlerindeki GSN aktivitesi ve prognoz üzerine etkileri birçok çalışmada yer almıştır⁷⁻¹³.

GSN'nin karsinogenez üzerine etkileri hususunda yaptığımız literatür taramasında baş boyun kanserleri içerisinde sadece oral kavite tümörlerinde bir çalışmaya konu olduğu, bunun haricinde başka bir çalışmada yer almadığı saptanmıştır. Larenks kanserlerinin Türkiye'deki yüksek insidansı göz önüne alınırsa larenks kanserlerindeki GSN etkileri ve prognoz ile ilişkisi henüz araştırılmamış olması bizim larenks karsinomlarında GSN'nin rolünü araştırmamız için yol gösterici olmuştur.

Bu çalışmada larenks patolojisi olan bireylerin patoloji spesmenlerinde, benign formdan premalign ve malign forma geçiş sürecinde GSN proteininin immunohistokimyasal aktivitesi ele alınmış ve bu verilerin sosyodemografik, klinik, patolojik ve prognostik belirteçler ile ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Embriyolojisi

Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında primitif farenksin ventral duvarından laringotrakeal oluk oluşumu başlar. Laringotrakeal oluğun gelişimi ile birlikte laringotrakeal divertikulum meydana gelir ve bu yapının dorsal kısmı ösefagusu oluştururken, ventral kısmı larenks, trakea ve akciğerleri oluşturur¹⁴.

Embriyolojik gelişim göz önüne alınarak larenks 3 ana kısma ayrılır; supraglottis, glottis ve subglottis. Tiroid kartilaj, epiglot, superior larengeal sinir, krikotiroid kas gibi supraglottik alana ait yapılar 4. brankial arktan köken alırken, krikoid kartilaj, aritenoid kartilajlar, kuneiform kartilajları, kornikulat kartilajlar, rekürren larengeal sinir ve krikotiroid kas hariç bütün intrensik larengeal kaslar 6. brankial arktan köken almaktadır¹⁴.

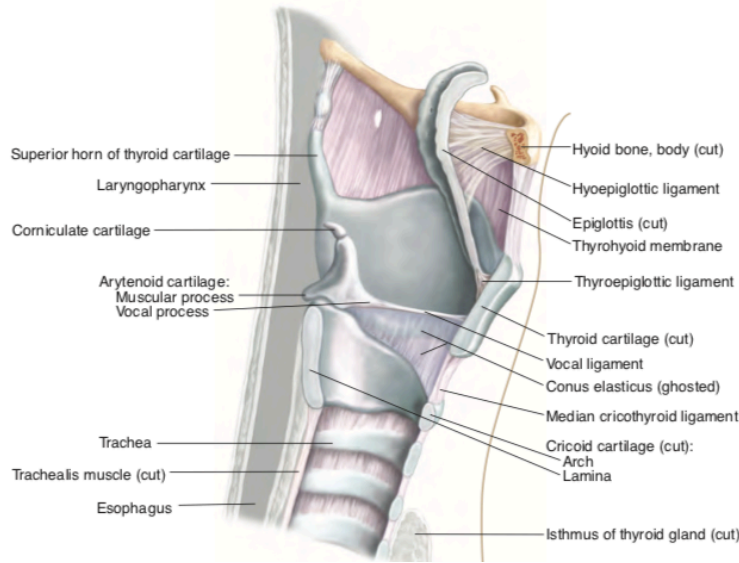
Larenks embriyolojik gelişimini iyi anlamak klinisyenlere hastalığın yayılımı hakkında önemli ipuçları verebilmektedir. Supraglottik bölgede lenfatik drenajın diğer kompartmanlara göre daha yoğun olması bu bölgeyi tutan tümörlerin lokal ve uzak yayılımını kolaylaştırmaktadır. Glottik bölge tümörleri ise lenfatik drenaj mekanizmasının zayıf olması sebebi ile yayılım diğer larenks kompartmanlarına göre daha yavaş olmakta ve uzun süre glottis bölgesine sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte subglottik alandaki larenks bariyerlerinin zayıflığı nedeni ile ekstralarengeal yayılım daha sık görülmektedir¹⁵.

2.2. Larenks Anatomisi

Larenks solunum, fonasyon ve yutma gibi yaşamsal fonksiyonlarda primer ve sekonder görevleri olan anatomik bir oluşumdur. Larenksin üst sınırını epiglot apeksi oluştururken alt sınırını krikoid kartilajın alt sınırı oluşturmaktadır¹⁶.

Larenks iskeletinin oluşumunda kıkırdak yapılar, kaslar, membranlar ve ligamanlar önemli rol oynamaktadır. Larenks iskeletine katılan 3 adet tek (epiglot,

tiroid kartilaj ve krikoid kartilaj) ve 3 adet çift (aritenoid, kuneiform ve kornikulat) olmak üzere toplamda dokuz adet kartilaj yapı bulunmaktadır. Tirohyoid membran, kuadrangular membran ve konus elastikus larenks iskeletindeki önemli membranöz yapılarıdır¹⁷. Hyoepiglotik ligaman, krikotrakeal ligaman, farengoepiglotik ligaman, medial ve lateral tirohyoid ligaman larenksin komşu yapılara tutunması sağlarken, ariepiglotik ligaman, ventriküler ligaman, tiroepiglotik ligaman, krikoid ligaman ve broyle ligamanı larenks içerisindeki interkartilajenöz ligamanları oluşturur¹⁸.



Şekil 1. Larenks çatısını oluşturan yapılar, sagittal plan

(Ben Pansky, Thomas R. Gest. Lippincott's Concise Illustrated Anatomy : 81)

2.2.1. Larenksin anatomik kompartmanları

Larenks temel olarak üç bölgeye ayrılır; supraglottis, glottis, subglottis. Larenksin bu bölgeleri temel olarak larenksin embriyolojik gelişimi ve larenks kanserlerinde tümör yayılım esaslarını yansıtmaktadır.

2.2.1.1. Supraglottik bölge

Supraglottik bölgenin üst sınırını epiglot apeksi oluştururken alt sınırını ventriküler bandın gerçek vokal kordların üst yüzeyi ile oluşturduğu birleşim noktasından geçen horizontal bir hat arasında kalmaktadır. Epiglot, aritenoidler, ventriküler bandlar ve ariepiglotik plikalar supraglottiste yer alan önemli yapılardır¹⁶.

2.2.1.2. Glottik bölge

Ventriküler bandlar ve gerçek vokal kordlar üst yüzey birleşim noktasından geçen horizontal hat ve bu hattın 1 cm altından geçen ikinci bir horizontal hat arasında kalan kısma glottik bölge denilmektedir. Gerçek vokal kordlar, ön komissür ve arka komissür glottiste yer alan başlıca anatomik yapılardır¹⁶.

2.2.1.3 Subglottik bölge

Glottis alt sınırı ile krikoid kartilaj alt sınırı arasından kalan bölgeye subglottik alan olarak isimlendirilmektedir¹⁶.

2.2.2. Larenksin boşlukları

Preepiglotik boşluk, paraglottik boşluk ve krikoid mesafe larenkste yer alan potansiyel boşluklardır. Larenks kanserlerinin yayılımında, kanser dokusunun bu boşluklarla ilişkisi önem arz etmektedir ve tümör evrelemesinde belirleyici olabilmektedir¹⁹.

2.2.2.1 Preepiglotik boşluk (PEB)

PEB superiorda hyoepiglotik ligaman, anteriorda tiroid kartilaj ve tirohyoid membran, posteriorinferiorda ise tiroepiglotik ligaman ve epiglot ile sınırlanmış potansiyel bir boşluktur (Şekil 2) . Bağ dokusu, yağ dokusu, elastik ve kollajen lifler PEB içerisinde bulunan ana yapılardır¹⁹.

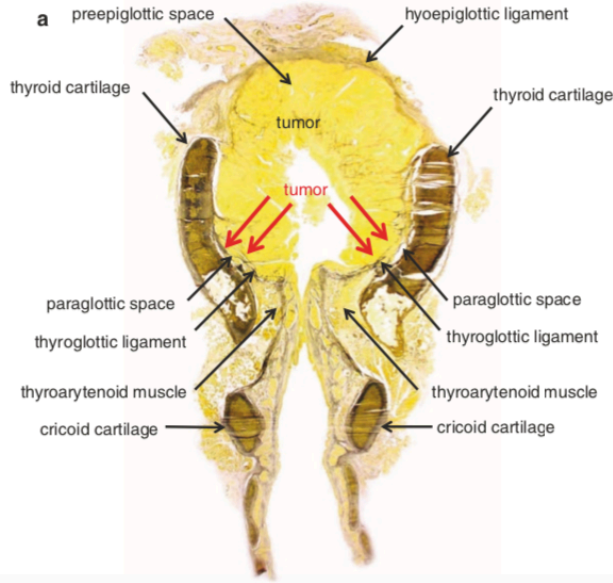
2.2.2.2 Paraglottik Boşluk (PGB)

PGB' un sınırlarını lateralda tiroid kartilaj laminaları, posterioriorda priform sinüs mukozası, medialde tiroglottik ligaman, ariepiglotik kas, kuadrangular membran ve konus elastikus, inferiorda ise krikotiroid kas oluşturmaktadır (Şekil 2). Bağ dokusu, yağ dokusu, elastik ve kollajen lifler PGB içerisinde bulunan ana yapılardır. Superior larengal sinir (SLS) bu boşlukta seyretmektedir.

2.2.2.3 Krikoid Alan (KA)

Lateralde krikoid kartilaj perikondriumu, medialde subglottik mukozanın fibroz tabakası, superiorda broyle ligamanının alt sınırı ve inferiorda subglottik

mukoza ile sınırlı potansiyel bir boşluktur (Şekil 2). Bağ dokusu, yağ dokusu, elastik ve kollajen lifler KA içerisinde bulunan ana yapılardır. KA'ya uzanımı alan kanser olgularında rekürrens riski artmış olarak bulunmuştur¹⁹.



Şekil 2. Larenksin potansiyel boşlukları

(K. Sato, *Functional Histoanatomy of the Human Larynx*, Chapter 20)

2.2.3. Larenksin vasküler yapıları

Larenksin arteriyel beslenmesi eksternal karotis arterin dalı olan superior tiroid arterden orijin alan superior larengeal arter ve tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arterden köken alan inferior larengeal arter aracılığı ile gerçekleşmektedir.

Larenksin venöz drenajı ise superior ve inferior larengeal venler aracılığı ile internal juguler vene dökülerek sonlanmaktadır.

Larenksin supraglottik kısmı bukkafarengeal primordiumdan tek bir orta yapısı olarak gelişmektedir. Supraglottisin zengin lenfatik ağına sahip olması ve orta hat yapısı olması sebebi ile bilateral lenfatik yayılım bu bölgenin tümörlerinde daha sık görülmektedir. Glottis ve subglottis iki lateral trakeal primordiyumun orta hatta birleşmesi sonucu oluşmasından dolayı lenfatik drenajları tek taraflıdır. Bu durum lateralize kitlelerin unilateral lenf nodu metastazı yapmasını açıklamaktadır. Bununla

birlikte glottis bölgesi lenfatik drenajdan yoksun olarak kabul edilir ve bu bölgede yer alan tümörlerin lenfatik yayılımları çok nadir görülmektedir.

2.2.4. Larenksin tümör bariyerleri

2.2.4.1. Fibröz tümör bariyerler

Larenks içerisinde yer alan bağ dokuları, ligamanlar ve membranlar larenksteki tümör yayılımında kısıtlayıcı bir rol oynamaktadır. Submukozal elastik tabaka, konus elastikus, kuadrangular ligaman, ventriküler bağ dokusu, hyoepiglotik ligaman ve glossoepiglotik ligaman larenks içerisindeki başlıca fibröz bariyer elamanlarıdır²⁰.

2.2.4.2. Kartilajenöz tümör bariyerleri

Kartilajlardan salgılanan proteaz inhibitörleri, kollajenez inhibitörleri ve tümör anjiyogenez inhibitörleri tümör gelişim ve yayılımın önemli ölçüde azaltan faktörlerdir. Kartilaj yapılarında intrensek vasküler beslenme olmadığı için, tümör proliferasyonu için gerekli olan nutrisyonel ve oksijen desteği kartilajlar tarafından sağlanamamaktadır. Bu durum tümör proliferasyonunun inhibisyonuna önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Larenkste yer alan 3 adet tek (epiglot, tiroid kartilaj, krikoid kartilaj) ve 3 adet çift (aritenoid, kornikulat, kuneiform) toplamda 9 kartilaj larenksin önemli kartilaj bariyerlerini oluşturmaktadır²⁰.

2.3. Larenks Histolojisi

Larenkste iki tip epitel yer almaktadır; çok katlı yassı epitel ve respiratuar silli epitel^{21,22}.

Yassı epitel ile dōşeli yapılar;

- Epiglot lingual yüz

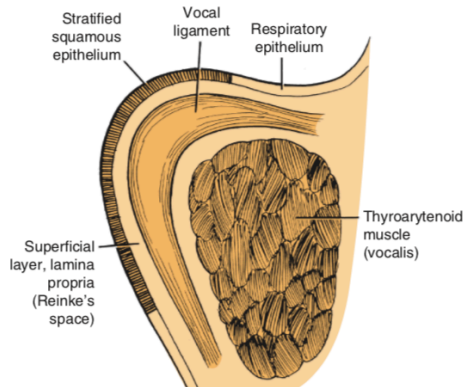
- Epiglot larengeal yüz üst kısım
- Ariepiglotik plika
- Posterior komissür
- Vokal kordların serbest kenarları

Respiratuar silli epitel ile döşeli yapılar;

- Epiglot larengeal yüz alt kısım
- Supraglottis
- Subglottis

Vokal kordlar histoloji olarak 5 katmana ayrılır^{21,22}

- Non-keratinize, çok katlı yassı epitel
- Lamina propria yüzeyel tabaka(Reinke boşluğu)
- Lamina propria orta tabakası
- Lamina propria derin tabakası
- Vokal kas (m. tiroaritenoid)



Şekil 3: Vokal kord histolojisi

(Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Chapter 61, 900)

2.4. Larenksin Benign Hastalıkları

Larenksin benign hastalıkları içerisinde inflamatuvar, konjenital ve benign yapıda lezyonlar yer almaktadır. Bunlar arasında en sık görülenleri vokal kordları tutan lezyonlardır^{22,23}.

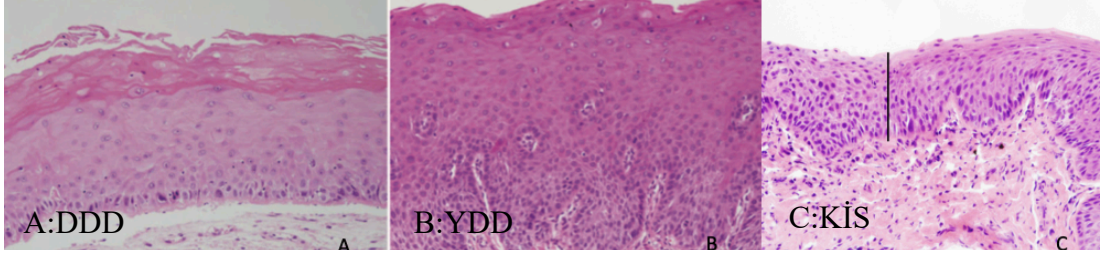
Vokal kordun benign hastalıkları;

- Vokal nodül
- Kapiller ektazi
- Vokal kord polipleri
- İntrakordal kistler
- Glottik sulkus
- Bilateral difüz polipoziz
- Kontakt ülser
- Granuloma
- Hemanjiyoma

2.5. Larenksin Premalign Hastalıkları

Larenksin premalign lezyonları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hiperplazi, keratozis, düşük dereceli displazi (DDD), orta dereceli displazi (ODD), yüksek dereceli displazi (YDD) ve karsinoma in situ (KİS) olarak sınıflandırılmıştır^{1,24,25}.

- Hiperplazi: Subepitelyal hücre sayısında artış, nükleer abnormalite yok
- Keratozis: Epitelin startum korneum tabakasında kalınlaşma, nükleer atipi +/-
- DDD: Epitel bazal tabakasının 1/3'üne sınırlı nükleer atipi ve maturasyon kaybı
- ODD: Epitel bazal tabakasının 2/3'üne sınırlı nükleer atipi ve maturasyon kaybı
- YDD: Epitel bazal tabakasının 2/3'ünü aşan nükleer atipi ve maturasyon kaybı
- KİS : Tüm epitel kalınlığı boyunca nükleer atipi ve maturasyon kaybı



Şekil 4. Larenks premalign lezyonlar

(Cho KJ, Song JS. Recent changes of classification for squamous intraepithelial lesions of the head and neck. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(7):829-832. doi:10.5858/arpa.2017-0438-RA)

Premalign larenks lezyonlarında malign transformasyon oranları displazi görülmeyen vakalarda 3,8%, düşük ve orta dereceli displazi görülen vakalarda %10,1 ve yüksek dereceli displazi ve KİS görülen vakalarda ise %18,1 olarak bulunmuştur²⁶. Karsinom gelişen vakalarda, biyopsi sonrası invaziv kanser başlangıç süresine kadar geçen zaman ortalama 3,9 yıl olarak bulunmuştur²⁷.

2.6. Larenksin Malign Hastalıkları

2.6.1. Epidemiyoloji

Larenksin kanserleri baş-boyun bölgesinde ikinci en sık görülen tümöral oluşumlardır. Larenks bölgesinde çeşitli histolojik tipte malign olgular görülebilmekle birlikte en sık görülen histolojik tip 85-95%'lik bir oranla epitelyal kökenli yassı hücreli karsinomlardır (YHK)¹. Larenks kanserinin insidansı 1,1 /100000'dır ve her yıl tüm dünyada 130000'den fazla yeni vaka görülmektedir². Larenks kanserlerinin Türkiye'deki insidansı ise erkeklerde 6,6/100000, kadınlarda ise 0,5/100000'dir. Larenks kanserleri erkekler de daha sık görülmektedir, fakat son yıllarda kadınlarda sigara içme oranının artması ile birlikte larenks karsinom olgularının sayısında da artış görülmektedir. Larenks kanserleri sıklıkla 5. ve 7. dekatlar arasında görülmektedir.

2.6.2. Etyoloji

2.6.2.1. Tütün ve alkol türevleri

Tütün ve alkol kullanımı larenks kanseri oluşumunda yer alan ve beraber kullanılmaları halinde sinerjistik etki gösteren en önemli risk faktörleridir. Tütün ve alkolün kullanım süreleri ve miktarları oluşan larenks kanser riski ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Tütün ve alkolün bırakılması sonrası kanser riski yavaşça azalmakta ve yaklaşık 20 yıl içerisinde bazal risk seviyelerine inmektedir^{1,28}.

2.6.2.2 Laringofarengeal reflü (LFR)

LFR larenks kanserine yakalanma riskini özellikle sigara ve alkol kullanmayan popülasyonda orta düzeyde arttığı kabul edilmektedir¹.

2.6.2.3 Human papilloma virüs (HPV)

HPV serviks kanseri ve oral kavite kanserlerinin gelişiminde önemli bir role sahip olması nedeni ile larenks karsinomlarında da sıklıkla araştırmalara konu olmuştur. Fakat yapılan çalışmalarda HPV görülme oranı larenks kanser olgularında 23,6% olmasına rağmen larenks kanserin seyri ve prognozu üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

2.6.2.4 Diğer etkenler

Asbestoz, organik çözücüler, odun talaşı, sülfirik asit, metal tozu ve çimento tozu gibi kimyasallara maruz kalınmasının larenks kanserine yakalanma riskini arttırdığı bildirilmiştir^{1,15,29}.

2.6.3. Larenks kanserlerinde prognoz ve prognostik belirteçler

Larenks kanseri olgularında sağkalım ve hastalık prognozu kanserin yerleşim yeri, histolojik tipi, yaş, tümör evresi gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

2.6.2.5 Hastaya ait prognostik faktörler

Larenks karsinom olgularında 65 yaş altı bireylerde 5 yıllık sağ kalım daha yüksek saptanırken 65 yaş üstü bireylerde daha düşük saptanmıştır. Bu durum yaşlı popülasyonun 65 yaş altı bireylere göre daha fazla ek hastalık ile mücadele etmesinden kaynaklanmakta olduğu bildirilmiştir^{30,31}.

Hastaların genel performans durumu genellikle yaşam kalite indeksleri ile ölçülmektedir. Genel performans skorları düşük olan bireylerde tedavi sonrası komplikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur, aynı zamanda sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur³².

Hastalık seyri boyunca normal hemogloblin düzeyi olması durumunda bireylerde sağ kalım oranlarının arttığı görülmüştür. Ayrıca düşük hemogloblin seviyelerinin tedavi sonrası komplikasyon oranını arttırdığı bildirilmiştir³³.

2.6.2.6 Hastalığa ait prognostik faktörler

Larenks kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli faktör klinik evrelemedir. Tümöral evre ve nodal evre arttıkça sağkalımın azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Nodal evreleme tümöral evrelemeye göre sağkalımı belirlemede daha önemli bir yere sahiptir³⁴. Özellikle ekstrakapsüler yayılımı olan servikal metastazlı olgularda sağkalım belirgin şekilde azalmış olarak saptanmıştır³⁵. Uzak metastaz saptanan larenks karsinom olgularında 5 yıllık sağ kalım 10%'dan daha az saptanmıştır.

Klinik evrelemeden sonra sağkalım üzerine etkili ikinci en önemli prognostik faktör ise tümörün yerleşim yeridir. Glottik karsinomlar en iyi prognoz ve sağkalıma sahipken, subglottik tümörler en kötü prognaza sahiptir³⁰.

Görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ön komissür, PEB ve larengeal kartilaj tutumları lokal kontrol

hususundan belirleyici prognostik faktörlerdir³⁶. Bununla birlikte görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen tümör hacim değerleri lokal kontrol hakkında fikir sahibi olmak için etkili yöntemlerdir³⁷.

Larenks karsinomlarında histolojik hücre tipinin 5 yıllık sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Verüköz yassı hücreli karsinomlarda 5 yıllık sağkalım en yüksek seviyede olup %95 olarak bildirilmiştir³⁸, larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarına 5 yıllık sağ kalım %5 olarak bildirilmiş olup en kötü prognoza sahip histolojik hücre tipidir¹². Bununla birlikte larenksin konvansiyel YHK'sinde 5 yıllık sağ kalım %68 olarak bildirilmiştir³⁹.

Larenks karsinomlarında histolojik diferansiyon dereceleri prognozu etkileyen diğer bir önemli faktördür. İyi diferansiye (G1) karsinomlarda 5 yıllık sağkalım; orta (G2) ve kötü (G3) diferansiye karsinomalara göre daha yüksek bulunmuştur⁴⁰.

Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım, cerrahi sonrası cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı veya yakınlığı larenks karsinom olgularında prognozu etkileyen ve lokal kontrol konusunda bilgi sahibi olmamızı sağlayan diğer faktörlerdir⁴¹.

2.6.3.1. Moleküler belirteçler ve prognoz

Epidermal büyüme faktör reseptörleri (EBFR) ' nin overekspresyonu larenks karsinomlarında hastalığın agresiflik düzeyi, nodal metastaz ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca EBRF overekspresyonu larenks kanserlerinin radyoterapiye direnç ve lokal kontrol üzerine etkileri bildirilmiştir⁴²

Siklin D1 ve D3 overekspresyonu ise hastalık sağkalım üzerinde prognostik değeri olduğu, vasküler endotelial büyüme faktörünün ise tüm sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{43,44}.

2.6.4. Larenks Karsinomlarında Evreleme

Tablo 1. Larenks kanseri Tümör (T) evrelemesi

Supraglottis	
T kategori	T kriter
Tx	Tümör değerlendirilemedi
Tis	KİS
T1	Normal kord hareketi ile birlikte supraglottisin bir bölgesine sınırlı tümör
T2	Normal kord hareketi ile birlikte supraglottisin veya glottisin birden fazla bölgesine veya supraglottisin dışına (dil kökü, vallekula, piriform sinüs medial yüzü) invaze tümör
T3	Kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör ve/veya postkrikoid alan, PEB, PGB, tiroid kıkırdak iç perikondrium invazyonu
T4	Orta ileri veya çok ileri tümör
T4a	Orta ileri lokal hastalık; tiroid kıkırdağın dış perikondriumunu invaze etmiş ve/veya larenks ötesi diğer dokulara (trakea, tiroid, özefagus, dilin derin ekstrinsik kasları, strep kasları) yayılmış tümör
T4b	Çok ileri lokal hastalık; prevertebral alan, karotis arter ve mediastinal yapılara invaze tümör
Glottis	
Tx	Tümör değerlendirilemedi
Tis	KİS
T1	Normal kord hareketiyle birlikte korda sınırlı tümör (anterior ve posterior komissür tutulumu olabilir)
T1a	Tek korda sınırlı tümör
T1b	Her iki kordu tutan tümör
T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan ve/veya bozulmuş vokal kord hareketi ile birlikte olan tümör
T3	Kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör ve/veya PGB, tiroid kıkırdak iç perikondrium invazyonu
T4	Orta ileri veya çok ileri tümör
T4a	Orta ileri lokal hastalık; tiroid kıkırdağın dış perikondriumunu invaze etmiş ve/veya larenks ötesi diğer dokulara (trakea, krikoid kıkırdak, tiroid, özefagus, dilin derin ekstrinsik kaslarını içeren boyun yumuşak dokuları, strep kasları) yayılmış tümör
T4b	Çok ileri lokal hastalık; prevertebral alan, karotis arter ve mediastinal yapılara invaze tümör
Subglottis	
Tx	Tümör değerlendirilemedi
Tis	KİS
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Normal veya bozulmuş kord hareketi ile birlikte kord veya kordlara uzanan tümör
T3	Kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör ve/veya PGB, tiroid kıkırdak iç perikondrium invazyonu
T4	Orta ileri veya çok ileri tümör
T4a	Orta ileri lokal hastalık; krikoid veya tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks ötesi diğer dokulara (trakea, krikoid kartilaj, tiroid, özefagus, dilin derin ekstrinsik kaslarını içeren boyun yumuşak dokuları, strep kasları) yayılmış tümör
T4b	Çok ileri lokal hastalık; prevertebral alan, karotis arter ve mediastinal yapılara invaze tümör

(American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017)

Tablo 2. Larenks kanseri lenf nodu (N) evrelemesi

Klinik N	
N kategori	N kriter
Nx	Bölgesel lenf nodu(LN) değerlendirilemedi
N0	Bölgesel LN metatazi yok
N1	Boyutu ≤3 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, tek, ipsilateral LN metastazi
N2a	Boyutu >3 cm, <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, tek, ipsilateral LN metastazi
N2b	Boyutu <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, çok sayıda, ipsilateral LN metastazi
N2c	Boyutu <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, bilateral veya kontralateral LN metastazi
N3a	Boyutu >6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan LN metastazi
N3b	Klinik olarak ENE (+) LN varlığı
Patolojik N	
Nx	Bölgesel lenf nodu(LN) değerlendirilemedi
N0	Bölgesel LN metatazi yok
N1	Boyutu ≤3 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, tek, ipsilateral LN metastazi
N2a	Boyutu >3 cm, <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, tek, ipsilateral LN metastazi veya Boyutu≤3 cm, tek, ipsilateral veya kontralateral LN metastazi
N2b	Boyutu <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, çok sayıda, ipsilateral LN metastazi
N2c	Boyutu <6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan, bilateral veya kontralateral LN metastazi
N3a	Boyutu >6 cm, ektranodal yayılımı (ENE) (-) olan LN metastazi
N3b	Patolojik olarak ENE (+) LN varlığı

(American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017)

Tablo 3. Larenks kanseri metastaz (M) evrelemesi

M kategori	M kriter
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

(American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017)

Tablo 4. Larenks kanseri prognostik evrelemesi

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,2,3	N1	M0	III
T4a	N0,1	M0	IVA
T1,2,3,4a	N2	M0	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	IVB
T4b	Herhangi bir N	M0	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVC

(American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017)

2.7 Gelsolin Proteini

Aktin, dinamik polimer yapıya sahip yapısı ile ökaryotik hücrelerde en fazla bulunan proteinlerden birisidir. Aktin hücre iskeletinde önemli görevlere sahiptir ve hücre hareketi ve hücre şekli üzerine önemli etkileri nedeni ile ön plana çıkmaktadır⁴⁵.

GSN hücre içerisinde aktin bağlayıcı protein (ABP)'ler arasında önemli bir yere sahip protein yapıda bir moleküldür. GSN süperailesinin sekiz üyesi arasında yer almaktadır (Tablo 5). GSN apoptoz, fagositoz, hücre hareketi ve şekli gibi hücrenin en önemli fonksiyonlarında görev almaktadır⁴⁶. Akciğer, kalp, iskelet kasları, testis ve böbrekler GSN düzeylerinin yüksek olarak saptandığı başlıca yapılardır⁴⁷.

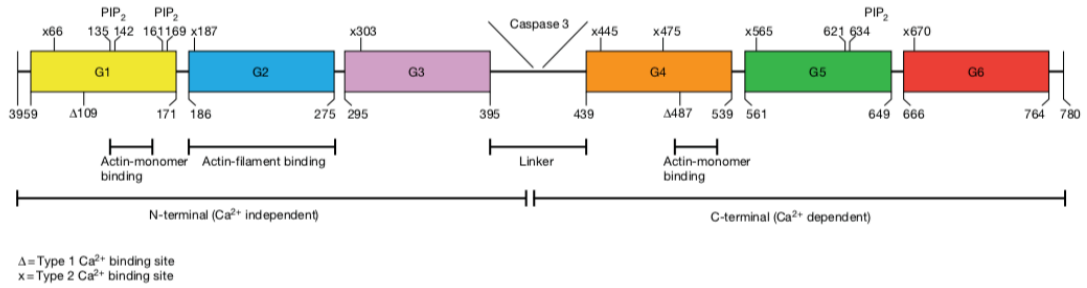
Tablo 5. GSN süperailesi

<i>GSN süperailesi</i> ⁴⁸	<i>En çok bulunduğu organlar</i>
GSN	Akciğer, Kalp, Uterus, Böbrek
Adseverin	Tiroid bezi, Adrenal bez
CapG	Akciğer
Villin	Gastrointestinal sistem, Mesane, Böbrek
Advillin	Gastrointestinal sistem, İskelet kasları
Süpervillin	Beyin, Akciğer, Testis
Flightless	Kan, Karaciğer, Akciğer, Uterus, Testis
Adseverin D5	Gastrointestinal sistem, Mesane

2.7.1 Gelsolin'in moleküler yapısı

GSN proteini 82- 84 kDa ağırlığında olup üç adet izoformu bulunmaktadır. Sitoplazmik GSN (sGSN), plazma GSN (pGSN) ve GSN-3 insan 9. kromozomunda lokalize GSN izoformlarıdır. pGSN ekstrasellüler alanda bulunmakta olup, sGSN'ye göre 25 adet fazla aminoasit içermektedir⁴⁹. GSN-3 grubun en yeni üyesi olup cGSN ve pGSN'ye göre 2 adet fazla sistein rezidüsü içermektedir ve myelogenizde rol almaktadır.

GSN iki homolog yarımından oluşmaktadır ve her iki yarım da G1-G3 ve G4-G6 alanlarına sahiptir. G1-G3 alanı N-terminal yarımını oluşturmakta olup aktivasyonu kalsiyumdan bağımsızdır. G4-G6 alanı ise C-terminal yarımını oluşturmakta ve aktivasyonu kalsiyum bağımlıdır (Şekil 5). Ortamda kalsiyum bulunmadığı durumlarda GSN inaktif formdadır, ortamda serbest kalsiyum iyonu miktarından artış olduğu durumlarda GSN konformasyonel değişimle aktif hale gelmekte bu sayede aktin ve aktin filamentlerine affinitesi artarak aktin bağlama fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Her iki yarım arasında bağlar bulunmakta ve bu bağlar apoptozis efektörü olan kaspaz-3 ile yıkılabilmektedir⁵⁰.



Şekil 5: Gelsolin moleküler yapısı

2.7.2 Gelsolin regülasyonu

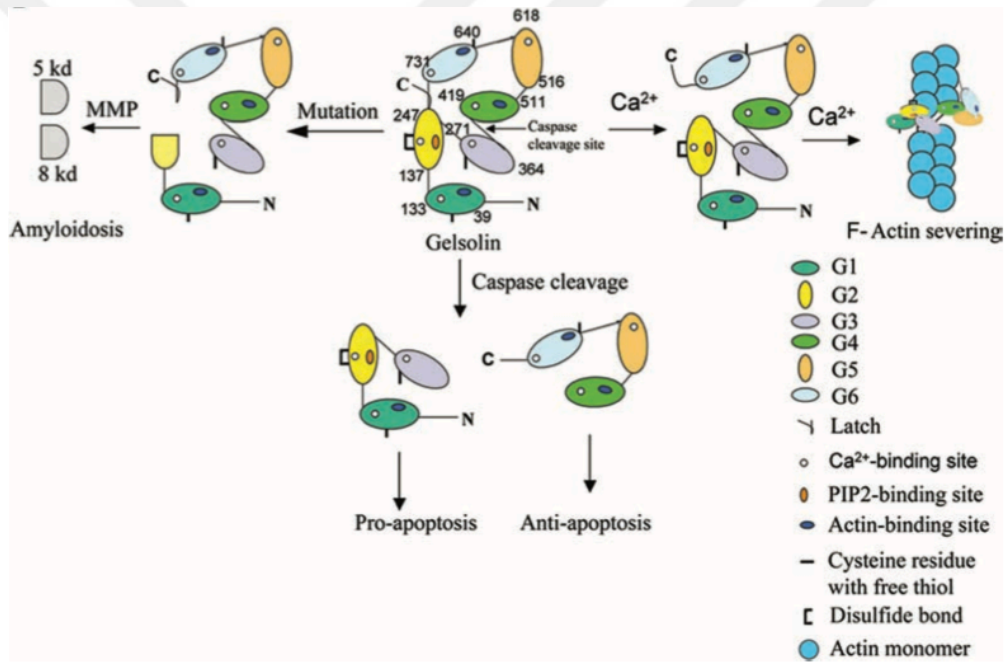
Serbest kalsiyum iyonları, sıcaklık, ph ve fosfatidiliositol 4,5 bifosfat (PIP₂), GSN proteininin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için başlıca düzenleyici faktörlerdir. GSN fonksiyonlarının idamesi kalsiyum bağımlı bir süreçtir ve ortamda kalsiyum varlığında aktive olarak aktin bağlayıcı özelliğine kavuşmaktadır⁵¹. Yapılan yeni çalışmalarda ortamdaki kalsiyum miktarının sıcaklıktan etkilendiği ve kalsiyumun ancak 24⁰-37⁰ sıcaklık değerleri arasında GSN aktivasyonunu gerçekleştirebildiği gösterilmiştir⁵².

Ph düzeylerindeki düşüş genellikle apoptozis sinyali olarak yorumlanmaktadır ve düşük ph değerleri ortamda kalsiyum olmadığı durumlarda dahi GSN aktivasyonun gerçekleştirebilen mekanizmalara sahiptir. Özellikle ph değerinin 6'dan düşük olduğu durumlarda belirgin bir GSN aktivasyonu görülebilmektedir⁵³. GSN ve aktin filamentleri arasındaki bağlar FIF₂ etkisi ile koparılmakta ve GSN inaktivasyonu gerçekleşmektedir⁵⁴.

2.7.3 Gelsolin ve apoptozis

GSN apoptozis üzerine farklı yollar üzerinden farklı etkiler yaratabilen bir proteindir. GSN N- terminal ucu DNase-1 ile etkileşime girerek apoptozu indükleyici özellik kazanmaktadır. Bununla birlikte hipoksi indükleyici faktör-1 (HIF-1) DNase-1 aktivasyonu sağlayarak apoptozis indükleyebilmektedir⁵⁵.

GSN C-terminal ucu ve PIP₂ arasındaki bağlanma ise apoptozu inhibe edici özelliktedir. GSN ayrıca mitokondri membranında yer alan voltaj bağımlı anyon kanallarını kapatarak sitokrom c salınımı inhibe eder ve anti-apoptotik etki gösterir(Şekil 6). GSN'nin kaspaz- 3 üzerindeki inhibe edici etkisi de apoptozis inhibisyonunda rol alan önemli bir faktördür⁵⁶.



Şekil 6: GSN'nin apoptotik etkisi

2.7.4 Gelsolin ve kanser

GSN günümüzde önemi giderek artan hakkında sürekli yeni çalışmalar yapılan ve birçok kanser türünün patogenizde yer alan önemli bir proteindir. GSN ve kanser türleri arasında yapılan çalışmalarda GSN'nin bazı kanser türlerinde tümör süpresör özellikte olduğu saptanırken bazı diğer kanser türlerinde ise tümöregenezisi indükleyen özellikte olduğu bildirilmiştir.

sGSN miktarında azalmanın meme kanserinin tümör evrelemesinde artışa yol açtığı çalışmalarda bildirilmiştir⁷. Bunun birlikte sGSN overekspresyonunun tümör süpresör etki göstererek tümöregeneziste azalmaya yol açtığı mesane kanseri olgularında gösterilmiştir⁵⁷. Hepatoselüler kanserlerde ise cGSN overekspresyonun protoonkojenik özellikte olduğu ve metastatik hepatoselüler kanserlerde belirgin olarak arttığı saptanmıştır⁵⁸. Oral kavite kanserlerinde GSN overekspresyonunun tümör boyutunda artışa yol açtığı bildirilmiştir¹³.

Baş-boyun bölgesinde GSN hakkında yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Larenks bölgesine spesifik herhangi bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu yüzden GSN ve larenks kanser arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik çalışmamız bu hususta yeni bilgiler sağlayacaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda larenks patolojilerine yönelik yapılan girişimler taranmış ve patoloji sonuçları vokal nodül, vokal polip, intrakordal kist tanısı içeren 37 adet benign lezyon; displazi ve karsinoma in situ tanılarını içeren 83 adet premalign lezyonlar ve 230 adet YHK tanısı içeren larenksin malign hastalıkları saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen benign, premalign ve malign vakaların hepsinin patoloji preparatlarına ulaşılmış ve bütün hastaların tanı sonrası gerek cerrahi gerekse cerrahi dışı tedavi ve takipleri dökümente edilmiştir.

3.1. Hasta Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların medikal kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, preoperatif tedavi bilgileri, ek hastalık bilgileri ve yapılan operasyon bilgileri elde edilmiştir. Çalışmada yer alan premalign lezyonların displazi dereceleri incelenmiş, malign lezyonlarda ise tümör boyutu ve evresi, tümör lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi sınır yakınlığı, kıkırdak invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, uzak metastaz, revizyon cerrahi geçirme durumu, lokorejyonel rekürrens gelişme durumu, postoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapi gereksinimi, boyun diseksiyonu yapılan olgularda lenf nodu boyutu, sayısı ve nodal evreleme, ekstanoduler yayılım durumu (ENY) incelenmiştir. Çalışmada yer alan bütün hastaların patoloji spesmenlerinde ve boyun diseksiyonu yapılan vakalardaki lenf nodlarında immunohistokimyasal GSN boyanma dereceleri ölçülmüştür.

3.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme

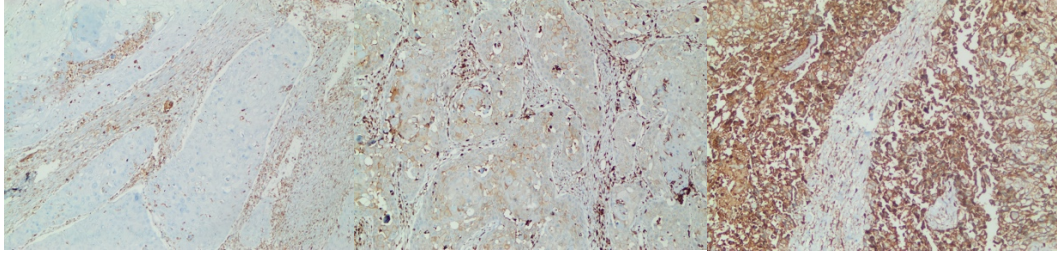
Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesi ve hastalara ait preparat numaralarının saptanmasının ardından olgulara ait parafin bloklar MÜTF Patoloji ABD arşivinden çıkartılarak hazırlandı. Birçok parafin bloktan dokuyu bir seferde değerlendirmeye olanak tanıyan “tissue microarray” (doku mikrodizin) sistemi kullanıldı. 350 hastaya ait yeterli doku alanı içeren bloklara ait Hematoksilen Eozin boyalı lamalar değerlendirildi ve tümör alanları işaretlendi, aynı hastalara ait var ise metastatik lenf noduna ait tümör alanı da benzer şekilde işaretlendi. Manuel olarak “QuickRay” cihazının 3 mm’ lik kor iğnesi kullanılarak parafin bloklardan yapılan örneklemeler yeni alıcı mikrodizin bloklarına aktarıldı. Her olguda iki ya da üç tümör örneği içeren kor kullanıldı.

Bu alıcı bloklardan oluşturan Hematoksilen Eozin ve immünohistokimyasal inceleme preparatları ile mikrodizin kullanımına doku küçüklüğü nedeniyle uygun olmayan tümör dokuları ile yine dokuların küçüklüğü nedeniyle premalign dokulardan direkt olarak hazırlanan immünohistokimyasal inceleme preparatları çalışmanın değerlendirilen kısmını oluşturmaktadır.

3.3. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Yorumlama

Tüm preparatlar hastanın klinik bilgilerine kör iki patolog tarafından değerlendirilmiştir. GSN immünohistokimyasının çalıştığı internal kontroller ile doğrulanmıştır. GSN ‘in polimorfonüveli lökositler ve histiyositlerde sitoplazmik ve nükleer immünreaktivite gösterdiği kontrol edilmiştir.

Boyanma tümöral hücrelerde değerlendirilmiş ve sitoplazmik ya da membranöz reaktivite gösterdiği saptanmıştır. Boyanma şiddeti dört kademe değerlendirilmiştir; negatif, 1+, 2++ ya da 3+++ . Her kor ayrı olarak skorlanmıştır.



Şekil 7. Gelsolin ile İmmunhistokimyasal Boyanma

Tablo 6. İmmunohistokimyasal Boyama

Boyanma Derecesi	Boyanma Skoru
Boyanma yok	0
Zayıf düzeyde boyanma	1
Orta düzeyde boyanma	2
Kuvvetli düzeyde boyanma	3

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum, Interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerlerinden veriye uygun olanı ile gösterilmiştir. Sağkalım analizlerinin sunumunda ortalama ve %95 güven aralığı verileri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınıanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tek değişkenli sağkalım analizlerinde karşılaştırmalar Log Rank (Kaplan Meier) testi ile gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli sağkalım analizleri için Cox Regresyon Modellemesi kullanılmıştır. Sağkalım için optimum modelin belirlenmesinde için Backward strateji kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Hastaların Klinik, Demografik ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmamız 318'i erkek (%90,9) ve 32'si kadın olmak üzere toplam 350 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $60,0 \pm 11,8$ 'dir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özelliklerinin incelenmesi

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	318 (90,9)
	Kadın	32 (9,1)
Yaş*		60,0 \pm 11,8 (25-88)

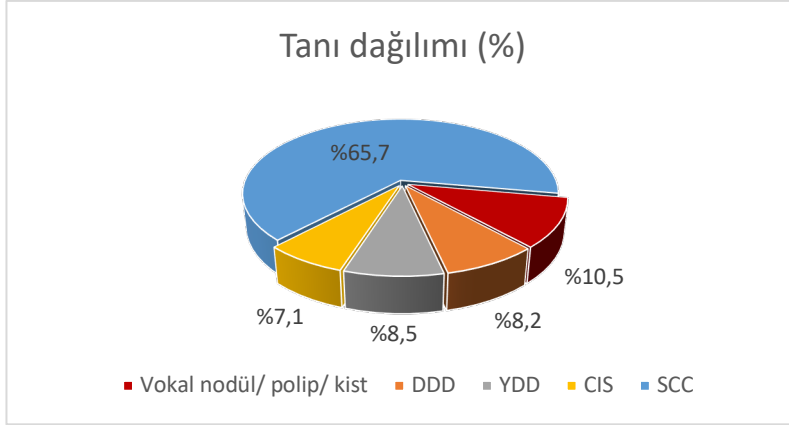
*Normal dağılım gösteren ölçümsel verilerde ortalama \pm standart sapma, (minimum-maksimum) değerleri sunulmaktadır.

Hastaların %14,0'ünde alkol, %89,4'ünde sigara kullanımı mevcuttur. Hastaların %47,7'sinde herhangi bir ek hastalık saptanmıştır. Takip süreci boyunca hastaların %31,6'i herhangi bir sebepten dolayı ölüm durumu gerçekleşmiştir (Tablo 8). Hastaların tümör özelliklerinin (tanısal dağılım, evre, diferansiyasyon vs.) ayrıntılı dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 8. Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi

		n (%)
Alkol kullanımı	Var	49 (14,0)
	Yok	301 (86,0)
Sigara kullanımı	Var	313 (89,4)
	Yok	37 (10,6)
Sigara miktarı (paket yıl)*		40 (30-50)
Ek hastalık varlığı	Var	167 (47,7)
	Yok	183 (52,3)
Sağkalım durumu	Ölüm	81 (31,6)
	Sağ	174 (68,4)

*Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde ortanca (Interquartile range) değerleri sunulmaktadır.



Şekil 8. Çalışma grubundaki hastaların tanılarının dağılımı

Tablo 9. Tümör özelliklerinin dağılımı

	n (%)	
Tanı dağılımı	Vokal nodül/ polip/ kist	37 (10,5)
	DDD	29 (8,2)
	YDD	30 (8,5)
	KİS	25 (7,1)
	YHK	230 (65,7)
Tümör Diferansiasyonu	G1	54 (23,4)
	G2	128 (55,7)
	G3	48 (20,9)
Evre	Evre 0	25 (9,8)
	Evre 1	33 (12,9)
	Evre 2	39 (15,2)
	Evre 3	59 (23,0)
	Evre 4	100 (39,1)
Tümör(T) evresi	Tis	25 (9,8)
	T1	38 (14,9)
	T2	54 (21,1)
	T3	71 (27,8)
	T4	67 (26,2)
Nodal(N) evre	Nx	37 (14,5)
	N0	150 (58,6)
	N1	21 (8,2)
	N2	42 (16,4)
	N3	6 (2,3)

Hastaların tümör dokularındaki incelemede %46,4'ünde ENY, %14,2'sinde cerrahi sınır pozitif saptanmıştır. İncelemede tümörlerin %31'inde kıkırdak invazyonu, %20,2'sinde perinöral invazyon ve %29,6'sında lenfovasküler invazyon saptanmıştır (Tablo 10). Hastalara yapılan cerrahi uygulamaların detaylı dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 10. Tümör özelliklerinin dağılımı-2

		n (%)
ENY	Pozitif	32 (46,4)
	Negatif	37 (53,6)
Cerrahi sınır	Pozitif	33 (14,2)
	Negatif	199 (85,8)
Kıkırdak invazyonu	Var	73 (31,5)
	Yok	159 (68,5)
Perinöral invazyon	Var	47 (20,2)
	Yok	186 (79,8)
Lenfovasküler invazyon	Var	69 (29,6)
	Yok	164 (70,4)

Tablo 11. Çalışmaya katılan kişilere uygulanan cerrahi işlemlerin incelenmesi

		n (%)
Operasyon tipi	Direkt laringoskopi	117 (33,4)
	Frontolateral larenjektomi	22 (6,3)
	Endolarengeal kordektomi	15 (4,3)
	Supraglottik larenjektomi	13 (3,7)
	Suprakrikoid larenjektomi	13 (3,7)
	Total larenjektomi	170 (48,6)

Hastaların %14,0'ünde lokorejyonel rekürrens gelişmiştir. Tümörün en sık lokalize olduğu alan glottik bölgedir. Hastaların tedavi ve lokalizasyon özellikleri aşağıdaki tabloda detaylı olarak incelenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmaya katılan kişilerin tedavi ve lokalizasyon özelliklerinin incelenmesi

		n (%)
Lokorejyonel rekürens	Var	36 (14,0)
	Yok	220 (86,0)
Revizyon cerrahi	Var	32 (8,9)
	Yok	319 (91,1)
Lokalizasyon	Glottik	185 (52,9)
	Supraglottik	84 (24)
	Transglottik	66 (18,9)
	Subglottik	15 (4,3)

5.2. GSN İmmunohistokimyasal Boyanma Skoru ile Klinik ve Histopatolojik

Verilerin Analizi

5.2.1. Tümör dokusunda GSN ile immunohistokimyasal boyanma

Çalışma kapsamında yer alan patoloji spesmenlerinde GSN proteini ile immunohistokimyasal boyama işlemi yapılmış olup tümör dokusu örneklerinin %59,4'ünde, lenf nodu örneklerinin ise %59,5'inde herhangi bir düzeyde immunohistokimyasal boyanma gerçekleşmiştir. Boyanma özelliklerinin ayrıntılı dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya katılan kişilerin GSN immun-boyanma durumlarının incelenmesi

		n (%)	
GSN tümör dokusu boyama	Boyanma yok	142	(40,6)
	Hafif	139	(39,7)
	Orta	49	(14,0)
	Kuvvetli	20	(5,7)
GSN lenf nodu boyama	Boyama yok	30	(40,5)
	Hafif	20	(27,0)
	Orta	17	(23,0)
	Kuvvetli	7	(9,5)

Sosyodemografik özelliklere göre tümör dokusunda GSN protein düzeylerinin incelendiğinde sigara kullanım miktarı ile anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Tablo 14).

Sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında GSN düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Fakat sigara kullanan hastalardaki kullanım süresi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. GSN ile kuvvetli düzeyde boyanma saptanan hastaların sigara kullanım miktarı diğer gruplardaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,003) (Tablo 14).

Tablo 14. Sosyodemografik özelliklere göre tümör dokusunda GSN düzeylerinin incelenmesi

		Tümör Dokusu GSN İmmünohistokimyasal Boyanma Düzeyi								p	
		İHK		Hafif		Orta		Kuvvetli			
		boyanma yok		n	(%)	n	(%)	n	(%)		n
Cinsiyet	Erkek	125	(39,3)	131	(41,2)	42	(13,2)	20	(6,3)	0,075 ^a	
	Kadın	17	(53,1)	8	(25,0)	7	(21,9)	0	(0,0)		
Yaş*		60	(51-68)	61	(51-69)	58	(55-66)	59,5	(57-66)	0,875 ^b	
Alkol kullanımı	Var	19	(38,8)	20	(40,8)	6	(12,2)	4	(8,2)	0,853 ^c	
	Yok	123	(40,9)	119	(39,5)	43	(14,3)	16	(5,3)		
Sigara kullanımı	Var	126	(40,3)	124	(39,6)	45	(14,4)	18	(5,8)	0,943 ^c	
	Yok	16	(43,2)	15	(40,5)	4	(10,8)	2	(5,4)		
Sigara miktarı (paket/yıl)		35	(25-50)	40	(25-50)	40	(30-50)	50	(40-80)	0,003^b	

^aFisher testi, ^bKruskal Wallis testi, ^cKikare testi, *Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde ortanca (Interquartile range) değerleri sunulmaktadır.

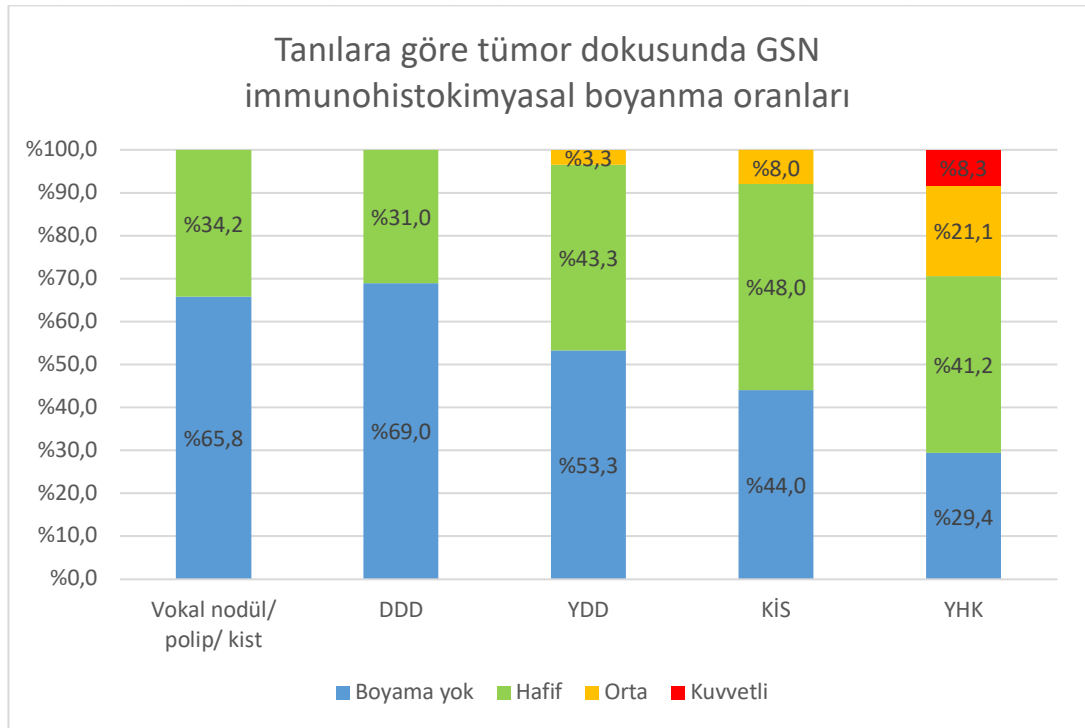
YHK tanılı hastaların tümör dokularında GSN ile orta ve kuvvetli düzeyde immunohistokimyasal boyanma oranı diğer tüm tanılardaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 15) (Şekil 9).

Tümör özelliklerine göre tümör dokusundaki GSN düzeyleri incelendiğinde tanı, T evresi ve TNM evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Tablo 15).

Evre 3 ve Evre 4 olan hastaların tümör dokusunda GSN ile orta ve kuvvetli düzeylerde immunohistokimyasal boyanma oranları Evre 0 ve Evre 1 olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,003) (Tablo 15) (Şekil 10).

T evresi T2, T3 ve T4 olan hastaların tümör dokularında GSN ile orta ve kuvvetli düzeyde immunohistokimyasal boyanma oranı Tis evresinde olan hastalara göre, ek olarak T4 evresinde olan hastaların tümör dokularında GSN ile orta ve kuvvetli düzeyde immunohistokimyasal boyanma oranı T1 evresinde olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,014) (Tablo 15).

Diferansiasyon ve N evresi ile tümör dokularındaki GSN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 15).

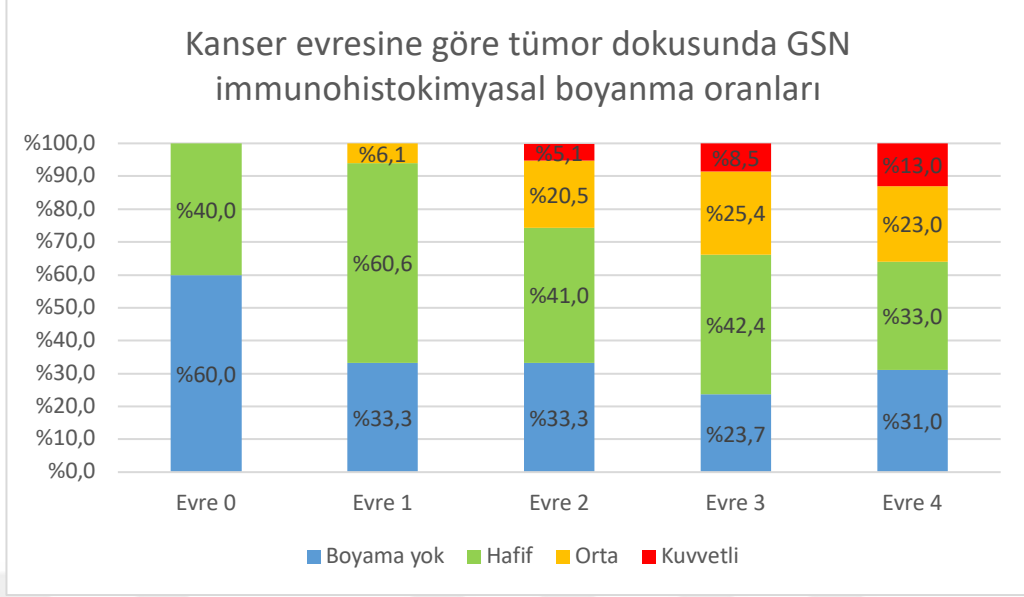


Şekil 9. Tanılara göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma oranları

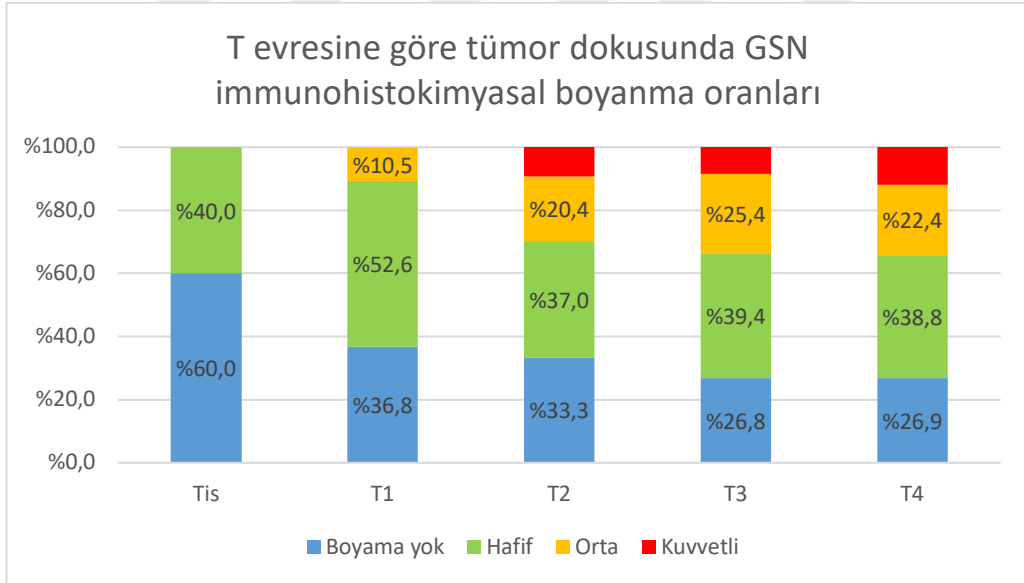
Tablo 15. Tümör özelliklerine göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi

		GSN tümör dokusu immunohistokimyasal boyanma				p
		Boyanma yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Tanı	Vokal nodül/ polip/ kist	24 (65,8)	13 (34,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001^a
	DDD	20 (69,0)	9 (31,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	YDD	16 (53,3)	13 (43,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	
	KİS	11 (44,0)	12 (48,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	
	YHK	67 (29,4)	94 (41,2)	48 (21,1)	19 (8,3)	
Histolojik Evre	G1	16 (29,1)	27 (49,1)	9 (16,4)	3 (5,5)	0,775 ^b
	G2	38 (29,5)	49 (38,0)	30 (23,3)	12 (9,3)	
	G3	16 (32,7)	19 (38,8)	9 (18,4)	5 (10,2)	
Evre	Evre 0	15 (60,0)	10 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,003^a
	Evre 1	11 (33,3)	20 (60,6)	2 (6,1)	0 (0,0)	
	Evre 2	13 (33,3)	16 (41,0)	8 (20,5)	2 (5,1)	
	Evre 3	14 (23,7)	25 (42,4)	15 (25,4)	5 (8,5)	
	Evre 4	31 (31,0)	33 (33,0)	23 (23,0)	13 (13,0)	
T evresi	Tis	15 (60,0)	10 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,014^a
	T1	14 (36,8)	20 (52,6)	4 (10,5)	0 (0,0)	
	T2	18 (33,3)	20 (37,0)	11 (20,4)	5 (9,3)	
	T3	19 (26,8)	28 (39,4)	18 (25,4)	6 (8,5)	
	T4	18 (26,9)	26 (38,8)	15 (22,4)	8 (11,9)	
N evresi	N0	49 (32,7)	67 (44,7)	22 (14,7)	12 (8,0)	0,063 ^a
	N1	6 (28,6)	8 (38,1)	7 (33,3)	0 (0,0)	
	N2	14 (33,3)	11 (26,2)	12 (28,6)	5 (11,9)	
	N3	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	
	Nx	14 (37,8)	17 (45,9)	5 (13,5)	1 (2,7)	

^a Ki-kare Testi, ^b Fisher Testi



Şekil 10. Kanser evresine göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma oranları



Şekil 11. T evresine göre tümör dokusunda GSN boyanma oranları

Tablo 16. Tümör özelliklerine göre tümör dokusunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi

		GSN tümör dokusu immunohistokimyasal boyama				p
		Boyanma yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Adjuvan KRT	Var	24 (25,3)	38 (40,0)	23 (24,2)	10 (10,5)	0,362 ^a
	Yok	47 (33,6)	58 (41,4)	25 (17,9)	10 (7,1)	
ENY	Pozitif	9 (28,1)	7 (21,9)	12 (37,5)	4 (12,5)	0,480 ^b
	Negatif	12 (32,4)	13 (35,1)	9 (24,3)	3 (8,1)	
Cerrahi sınır	Pozitif	9 (27,3)	11 (33,3)	12 (36,4)	1 (3,0)	0,086 ^a
	Negatif	60 (30,2)	84 (42,2)	36 (18,1)	19 (9,5)	
Kıkırdak invazyonu	Var	23 (31,5)	27 (37,0)	14 (19,2)	9 (12,3)	0,506 ^a
	Yok	46 (28,9)	68 (42,8)	34 (21,4)	11 (6,9)	
Perinöral invazyon	Var	11 (23,4)	17 (36,2)	14 (29,8)	5 (10,6)	0,276 ^a
	Yok	59 (31,7)	78 (41,9)	34 (18,3)	15 (8,1)	
Lenfovasküler invazyon	Var	20 (29,0)	21 (30,4)	19 (27,5)	9 (13,0)	0,067 ^a
	Yok	50 (30,5)	74 (45,1)	29 (17,7)	11 (6,7)	

^a Ki-kare Testi, ^b Fisher Testi

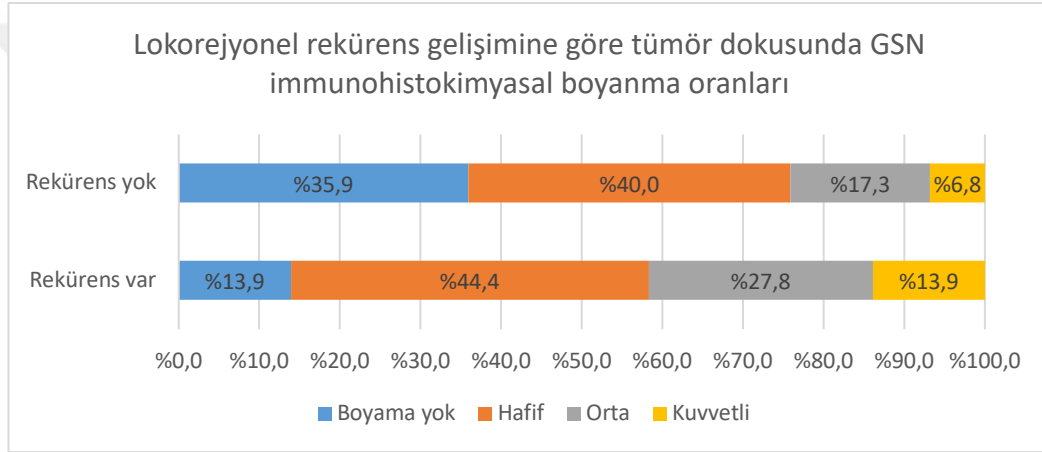
Tümör dokusundaki GSN immunohistokimyasal boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Tümör dokusundaki Gelsolin boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması

	GSN tümör dokusu Boyama				p ^a
	Boyama yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
LN hacmi (cm ³)	2,2 (1,2-2,6)	2,0 (1,4-2,6)	1,4 (1,2-2,0)	3,0 (1,6-4,0)	0,148
LN sayısı	2,0 (1,0-3,0)	1,5 (1,0-3,5)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,266
Cerrahi sınıra yakınlık (mm)	2,0 (0,5-5,0)	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-5,0)	0,8 (0,1-1,5)	0,383

^a Kruskal Wallis testi, LN: Lenf Nodu, IQR: Interquartile Range

Tümör lokalizasyonu, tedavi seçenekleri ve lokorejyonel rekürens gelişimine göre tümör dokusunda GSN immunohistokimyasal boyanma düzeyleri incelendiğinde rekürens gelişimi ve tümör lokalizasyonu ile anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Lokorejyonel rekürens gelişen hastaların tümör dokusunda GSN ile hafif, orta ve kuvvetli düzeyde boyanma oranları rekürens gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Tümör lokalizasyonu glottik bölgede olan hastaların tümör dokusunda GSN ile orta ve kuvvetli düzeyde boyanma oranları supraglottik ve transglottik bölgede olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,003). Tedavi seçeneklerine göre tümör dokusunda GSN boyanma düzeyleri benzer bulunmuştur (Tablo 18).

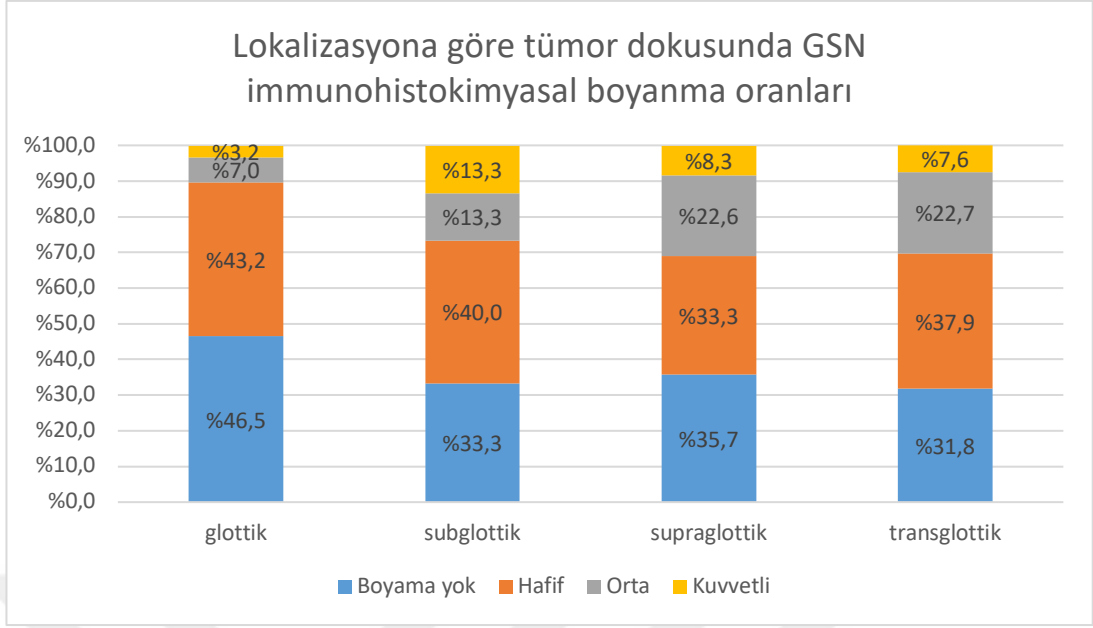


Şekil 12. Rekürens gelişimine göre tümör dokusunda Gelsolin boyanma oranları

Tablo 18. Tümör lokalizasyonu, tedavi seçenekleri ve nüks gelişimine göre tümör dokusunda GSN boyanma düzeylerinin incelenmesi

		Gelsolin tümör dokusu immunohistokimyasal boyama				p*
		Boyama yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Lokorejyonel rekürens	Var	5 (13,9)	16 (44,4)	10 (27,8)	5 (13,9)	0,022*
	Yok	79 (35,9)	88 (40,0)	38 (17,3)	15 (6,8)	
Revizyon cerrahi	var	13 (41,9)	10 (32,2)	6 (19,3)	2 (6,6)	0,337
	yok	129 (40,4)	129 (40,4)	43 (13,5)	18 (5,6)	
Lokalizasyon	glottik	86 (46,5)	80 (43,2)	13 (7,0)	6 (3,2)	0,003
	subglottik	5 (33,3)	6 (40,0)	2 (13,3)	2 (13,3)	
	supraglottik	30 (35,7)	28 (33,3)	19 (22,6)	7 (8,3)	
	transglottik	21 (31,8)	25 (37,9)	15 (22,7)	5 (7,6)	

* Fisher testi, PLC:parsiyel larenks cerrahisi, KT Kemoterapi, RT: Radyoterapi, SEN: stomal nüks eksizyonu, FO:fistül onarımı SL: supraglottik larenjektomi



Şekil 13. Lokalizasyona göre tümör dokusunda Gelsolin boyanma oranları

5.2.2. Lenf nodunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma

Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre lenf nodunda GSN boyanma düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 19).

Tümör özelliklerine göre lenf nodunda GSN ile immunohistokimyasal boyanma düzeyleri incelendiğinde tanı, histolojik evre, kanser evresi, Tümör(T) evresi ve Nodal(N) evre ile boyanma düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 19).

Tümör özellikleri ve kemoradyoterapi uygulaması varlığına göre lenf nodunda GSN boyanma düzeyleri incelendiğinde kemoterapi uygulaması, invazyon varlığı ve incelenen diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 20).

Benzer şekilde lenf nodunda GSN immunohistokimyasal boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 20).

Tablo 19. Sosyodemografik ve tümör özelliklere göre lenf nodunda Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi

		GSN Lenf Nodu Boyama								p
		Boyama yok		Hafif		Orta		Kuvvetli		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	27	(38,6)	20	(28,6)	17	(24,3)	6	(8,6)	0,213 ^a
	Kadın	3	(75,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(25,0)	
Yaş*		65,5	(56-72)	60,5	(55-74)	56,0	(55-66)	61,0	(57-63)	0,635 ^b
Alkol kullanımı	Var	4	(36,4)	3	(27,3)	3	(27,3)	1	(9,1)	0,983 ^a
	Yok	26	(41,3)	17	(27,0)	14	(22,2)	6	(9,5)	
Sigara kullanımı	Var	27	(39,1)	18	(26,1)	17	(24,6)	7	(10,1)	0,657 ^a
	Yok	3	(60,0)	2	(40,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Ek hastalık varlığı	Var	17	(50,0)	6	(17,6)	9	(26,5)	2	(5,9)	0,197 ^a
	Yok	13	(32,5)	14	(35,0)	8	(20,0)	5	(12,5)	
Sağkalım durumu	Ölüm	8	(26,7)	10	(33,3)	8	(26,7)	4	(13,3)	0,260 ^a
	Sağ	21	(48,8)	10	(23,3)	9	(20,9)	3	(7,0)	
Tanı	DDD	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	p ^a
	YDD	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
	KİS	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
	YHK	30	(40,5)	20	(27,0)	17	(23,0)	7	(9,5)	
Histolojik Evre	G1	5	(62,5)	1	(12,5)	2	(25,0)	0	(0,0)	0,443
	G2	13	(30,2)	15	(34,9)	10	(23,3)	5	(11,6)	
	G3	12	(52,2)	4	(17,4)	5	(21,7)	2	(8,7)	
Kanser Evresi	Evre 0	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,994
	Evre 1	1	(50,0)	1	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
	Evre 2	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
	Evre 3	5	(41,7)	4	(33,3)	2	(16,7)	1	(8,3)	
	Evre 4	23	(39,0)	15	(25,4)	15	(25,4)	6	(10,2)	
Tümör(T) evresi	Tis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,249
	T1	4	(57,1)	1	(14,3)	1	(14,3)	1	(14,3)	
	T2	6	(40,0)	4	(26,7)	1	(6,7)	4	(26,7)	
	T3	10	(40,0)	7	(28,0)	8	(32,0)	0	(0,0)	
	T4	10	(37,0)	8	(29,6)	7	(25,9)	2	(7,4)	
Nodal (N) evre	N0	1	(16,7)	4	(66,7)	1	(16,7)	0	(0,0)	0,391
	N1	9	(45,0)	6	(30,0)	4	(20,0)	1	(5,0)	
	N2	18	(42,9)	10	(23,8)	9	(21,4)	5	(11,9)	
	N3	1	(20,0)	0	(0,0)	3	(60,0)	1	(20,0)	
	Nx	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	

^aFisher testi, ^bKruskal Wallis testi, *Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde ortanca (Interquartile Range) değerleri sunulmaktadır.

Tablo 20. Tümör özelliklerine göre lenf nodunda GSN immunohistokimyasal boyanma düzeylerinin incelenmesi

		Gelsolin Lenf Nodu Boyama				p ^a
		Boyama yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Postoperatif KRT	Var	16 (34,8)	12 (26,1)	12 (26,1)	6 (13,0)	0,440
	Yok	14 (50,0)	8 (28,6)	5 (17,9)	1 (3,6)	
ENY	Pozitif	14 (46,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,354
	Negatif	14 (37,8)	11 (29,7)	10 (27,0)	2 (5,4)	
Cerrahi sınır	Pozitif	8 (57,1)	1 (7,1)	4 (28,6)	1 (7,1)	0,237
	Negatif	22 (36,7)	19 (31,7)	13 (21,7)	6 (10,0)	
Kıkırdak invazyonu	Var	10 (40,0)	7 (28,0)	6 (24,0)	2 (8,0)	>0,999
	Yok	20 (40,8)	13 (26,5)	11 (22,4)	5 (10,2)	
Perinöral invazyon	Var	10 (50,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	0,723
	Yok	20 (37,0)	15 (27,8)	14 (25,9)	5 (9,3)	
Lenfovasküler invazyon	Var	19 (47,5)	7 (17,5)	9 (22,5)	5 (12,5)	0,200
	Yok	11 (32,4)	13 (38,2)	8 (23,5)	2 (5,9)	
Lokalizasyon	Glottik	2 (16,7)	7 (58,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	0,163
	Subglottik	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Supraglottik	16 (42,1)	7 (18,4)	10 (26,3)	5 (13,1)	
	Transglottik	11 (47,8)	6 (26,1)	5 (21,7)	1 (4,3)	

^a Fisher testi, * Gözlerde yeterli veri bulunmadığından p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 20. Lenf nodundaki Gelsolin boyanma durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması

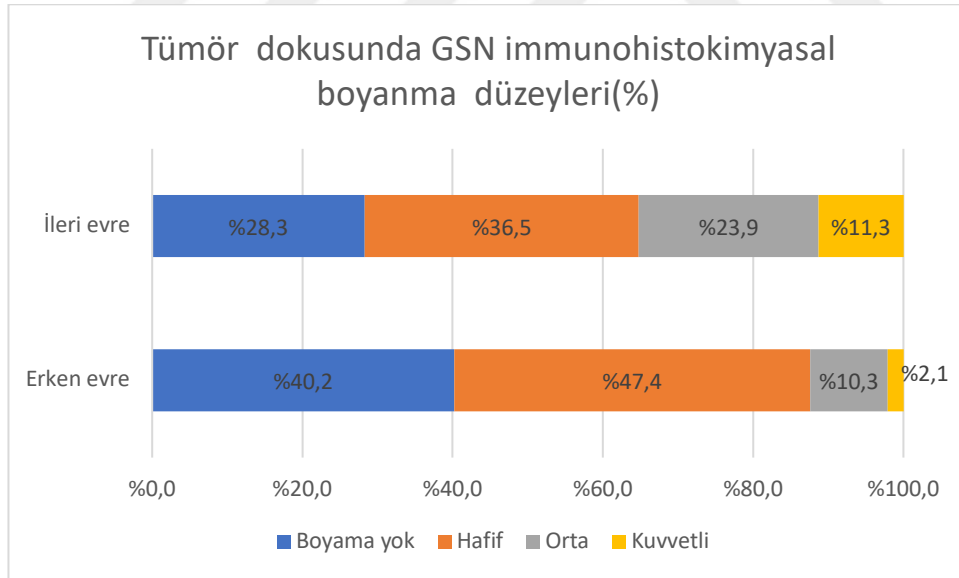
	Gelsolin Lenf Nodu Boyama				p ^a
	Boyama yok	Hafif	Orta	Kuvvetli	
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
LN hacmi (cm ³)	1,9 (1,2-2,5)	1,8 (1,2-3,3)	1,8 (1,3-3,0)	2,1 (1,6-3,5)	0,607
LN sayısı	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,5)	2,0 (2,0-5,0)	0,175
Cerrahi sınıra yakınlık (mm)	0,8 (0,5-1,0)	4,0 (1,0-7,5)	1,0 (1,0-3,5)		0,090

^a Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile Range

5.2.3. İleri ve Erken evre tümörlerde Gelsolin ile immunohistokimyasal boyanma

Tümör evresi ileri evre olan hastaların tümör dokularında, erken evre olan hastalarinkine göre orta ve kuvvetli düzeyde GSN ile immunohistokimyasal boyanma oranları anlamlı düzeyde daha yüksek, hafif boyanma ve boyanmama oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,001). Tümör evresi ileri evre olan hastalarda, erken evre olan hastalara göre tümörlerin transglottik ve supraglottik yerleşim oranları anlamlı düzeyde daha yüksek, glottik yerleşim oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 21).

Tümör evresi ileri evre olan hastalarda, erken evre olan hastalara göre cerrahi sınır pozitifliği, kıkırdak invazyonu varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, postoperatif kemoterapi ve radyoterapi alma oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (cerrahi sınır pozitifliği için p:0,029, diğerleri için p<0,001) (Tablo 21).

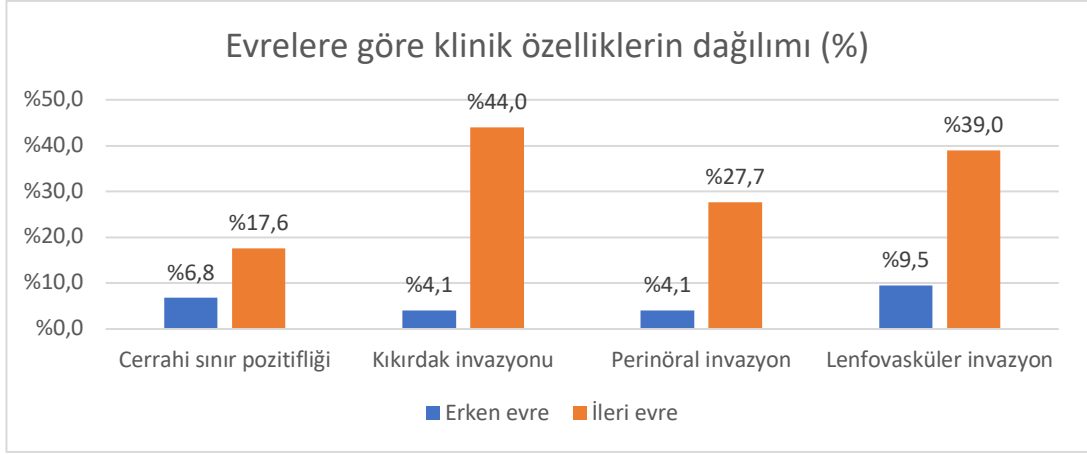


Şekil 14. İleri evre ve erken evre tümörlerde Gelsolin immunohistokimyasal boyanma düzeyleri

Tablo 21. Tümör evresine göre immunohistokimyasal boyanma özellikleri, klinik özellikler ve sağkalım durumlarının incelenmesi

		Evre		p
		Erken evre	İleri evre	
		n (%)	n (%)	
GSN tümör dokusu İmmunohistokimyasal boyanma	Boyama yok	39 (40,2)	45 (28,3)	0,001^a
	Hafif	46 (47,4)	58 (36,5)	
	Orta	10 (10,3)	38 (23,9)	
	Kuvvetli	2 (2,1)	18 (11,3)	
GSN Lenf Nodu İmmunohistokimyasal boyanma	Boyama yok	2 (66,7)	28 (39,4)	0,843 ^b
	Hafif	1 (33,3)	19 (26,8)	
	Orta	0 (,0)	17 (23,9)	
	Kuvvetli	0 (,0)	7 (9,9)	
Lokalizasyon	glottik	66 (68,7)	35 (23,1)	<0,001^b
	subglottik	6 (6,0)	7 (4,0)	
	supraglottik	14 (14,5)	53 (35,0)	
	transglottik	10 (10,4)	56 (33,1)	
Cerrahi sınır	Pozitif	5 (6,8)	28 (17,6)	0,029^a
	Negatif	68 (93,2)	131 (82,4)	
Kıkırdak invazyonu	Var	3 (4,1)	70 (44,0)	<0,001^a
	Yok	70 (95,9)	89 (56,0)	
Perinöral invazyon	Var	3 (4,1)	44 (27,7)	<0,001^a
	Yok	71 (95,9)	115 (72,3)	
Lenfovasküler invazyon	Var	7 (9,5)	62 (39,0)	<0,001^a
	Yok	67 (90,5)	97 (61,0)	
Postoperatif KRT	Var	17 (22,4)	78 (49,1)	<0,001^a
	Yok	59 (77,6)	81 (50,9)	
Sağkalım durumu	Ölüm	20 (27,0)	55 (34,8)	0,237 ^a
	Sağ	54 (73,0)	103 (65,2)	

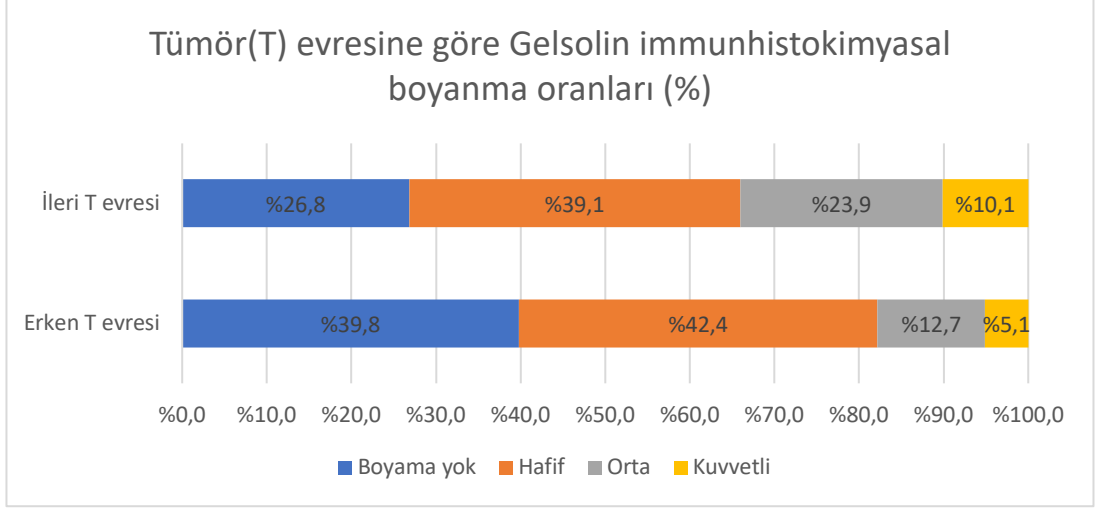
^a Ki-kare testi, ^b Fisher testi



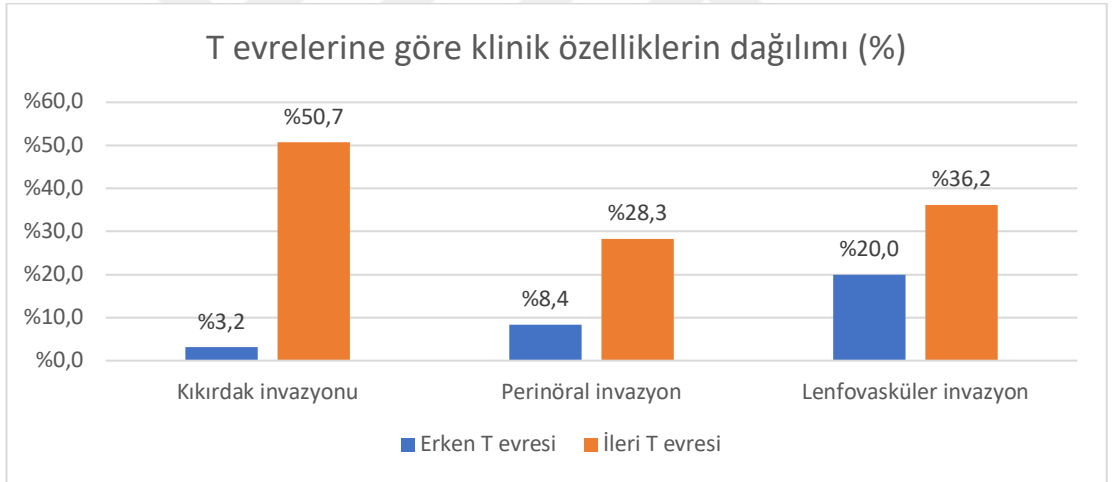
Şekil 15. Erken ve ileri tümörlerde patolojik parametrelerin dağılımı

Tümör T evresi ileri evre olan hastaların tümör dokularında, erken evre olan hastalarinkine göre orta ve kuvvetli düzeyde GSN ile immunohistokimyasal boyanma oranları anlamlı düzeyde daha yüksek, boyanmama oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p:0,020$). Tümör T evresi ileri evre olan hastaların tümör dokularında, erken evre olan hastalarinkine göre hafif ve orta düzeyde GSN ile immunohistokimyasal boyanma oranları anlamlı düzeyde daha yüksek, boyanmama oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p:0,034$). Tümör T evresi ileri evre olan hastalarda, erken evre olan hastalara göre tümörlerin transglottik ve supraglottik yerleşim oranları anlamlı düzeyde daha yüksek, glottik yerleşim oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 22).

Tümör(T) evresi ileri evre olan hastalarda, erken evre olan hastalara göre kıkırdak invazyonu varlığı ($p<0,001$), perinöral invazyon varlığı ($p<0,001$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p:0,008$), postoperatif kemoradyoterapi alma oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p:0,027$) (Tablo 22).



Şekil 16. Erken ve İleri evre tümörlerde Gelsolin ile immunohistokimyasal boyanma düzeyleri



Şekil 17. Erken ve ileri T evrelerine göre patolojik parametrelerin dağılımı

Tablo 22. Tümör T evresine göre boyanma özellikleri, klinik özellikler ve sağkalım durumlarının incelenmesi

		T evresi		p
		Erken T evresi	İleri T evresi	
		n (%)	n (%)	
GSN tümör dokusu immunohistokimyasal boyama	Boyama yok	47 (39,8)	37 (26,8)	0,020^a
	Hafif	50 (42,4)	54 (39,1)	
	Orta	15 (12,7)	33 (23,9)	
	Kuvvetli	6 (5,1)	14 (10,1)	
GSN Lenf Nodu immunohistokimyasal boyama	Boyama yok	10 (45,5)	20 (38,5)	0,034^b
	Hafif	5 (22,7)	15 (28,8)	
	Orta	2 (9,1)	15 (28,8)	
	Kuvvetli	5 (22,7)	2 (3,8)	
Lokalizasyon	glottik	69 (58,4)	32 (23,1)	<0,001^b
	subglottik	6 (5,0)	7 (5,0)	
	supraglottik	29 (24,5)	38 (27,5)	
	transglottik	14 (11,8)	61 (44,2)	
Cerrahi sınır	Pozitif	9 (9,6)	24 (17,4)	0,094 ^a
	Negatif	85 (90,4)	114 (82,6)	
Kıkırdak invazyonu	Var	3 (3,2)	70 (50,7)	<0,001^a
	Yok	91 (96,8)	68 (49,3)	
Perinöral invazyon	Var	8 (8,4)	39 (28,3)	<0,001^a
	Yok	87 (91,6)	99 (71,7)	
Lenfovasküler invazyon	Var	19 (20,0)	50 (36,2)	0,008^a
	Yok	76 (80,0)	88 (63,8)	
Postop KRT	Var	31 (32,0)	64 (46,4)	0,027^a
	Yok	66 (68,0)	74 (53,6)	
Sağkalım durumu	Ölüm	28 (29,5)	47 (34,3)	0,439 ^a
	Sağ	67 (70,5)	90 (65,7)	

^a Ki-kare testi, ^b Fisher testi

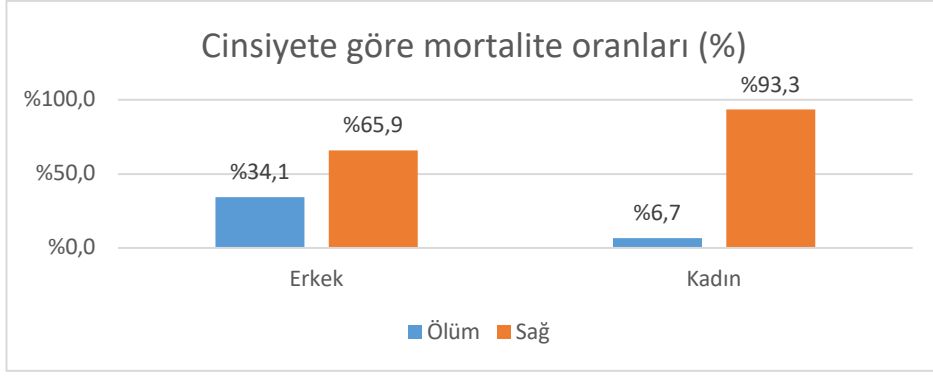
5.3. Sağkalım Analizleri

Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sağkalım durumu incelendiğinde cinsiyet ve yaş ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Erkeklerdeki mortalite oranı kadınlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,042). Ölen bireylerdeki ortalama yaş düzeyi sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,002). İncelenen diğer sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sağkalım oranları benzerdir (Tablo 23).

Tablo 23. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sağkalım durumunun incelenmesi

		Sağkalım durumu		p
		Ölüm n (%)	Sağ n (%)	
Cinsiyet	Erkek	74 (34,1)	143 (65,9)	0,042^a
	Kadın	1 (6,7)	14 (93,3)	
Yaş*		65 (57-73)	60 (54-68)	0,002^b
Alkol kullanımı	Var	13 (31,0)	29 (69,0)	0,833 ^c
	Yok	62 (32,6)	128 (67,4)	
Sigara miktarı*		45 (30-60)	40 (30-50)	0,334 ^b
Sigara kullanımı	Var	71 (32,6)	147 (67,4)	>0,999 ^a
	Yok	4 (28,6)	10 (71,4)	
Ek hastalık varlığı	Var	42 (35,6)	76 (64,4)	0,279 ^c
	Yok	33 (28,9)	81 (71,1)	

^aFisher testi, ^bMann Whitney u testi ^cKikare testi *Normal dağılım göstermeyen değişkenler sunulurken ortalama (Interquartile Range) değerleri sunulmaktadır.



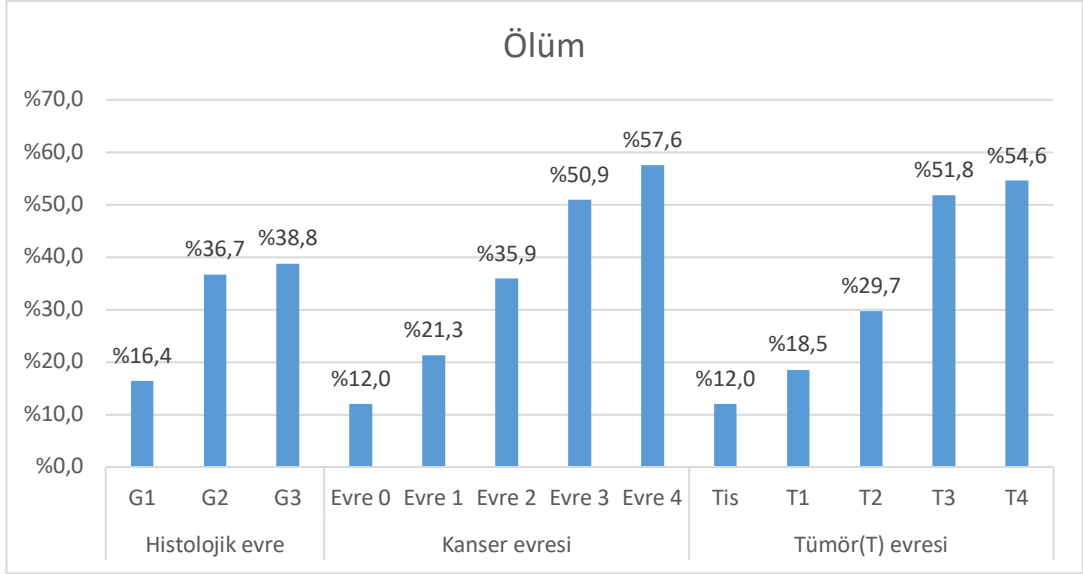
Şekil 18. Cinsiyete göre mortalite oranları

Tümör özelliklerine göre sağkalım durumu incelendiğinde histolojik evre, hastalık evresi ve Tümör(T) evresi ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Kanser evresi ve T evresi 4 olan hastalarda mortalite oranları diğer tüm gruplardaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,007)(p:0,002) (Tablo 24).

Tablo 24. Tümör özelliklerine göre sağkalım durumunun incelenmesi

		Sağkalım durumu		p*
		Ölüm	Sağ	
		n (%)	n (%)	
Histolojik evre	G1	9 (16,4)	46 (83,6)	0,011
	G2	47 (36,7)	81 (63,3)	
	G3	19 (38,8)	30 (61,2)	
Kanser evresi	Evre 0	3 (12,0)	22 (88,0)	0,007
	Evre 1	7 (21,3)	26 (78,7)	
	Evre 2	14 (35,9)	25 (64,1)	
	Evre 3	30 (50,9)	29 (49,1)	
	Evre 4	57 (57,6)	42 (42,4)	
Tümör(T) evresi	Tis	3 (12,0)	22 (88,0)	0,002
	T1	7 (18,5)	31 (81,5)	
	T2	16 (29,7)	38 (70,3)	
	T3	36 (51,8)	35 (49,2)	
	T4	36 (54,6)	30 (45,4)	
Nodal(N) evre	N0	35 (27,6)	92 (72,4)	0,466
	N1	9 (42,9)	12 (57,1)	
	N2	18 (44,0)	23 (56,0)	
	N3	3 (50,0)	3 (50,0)	

*Fisher testi



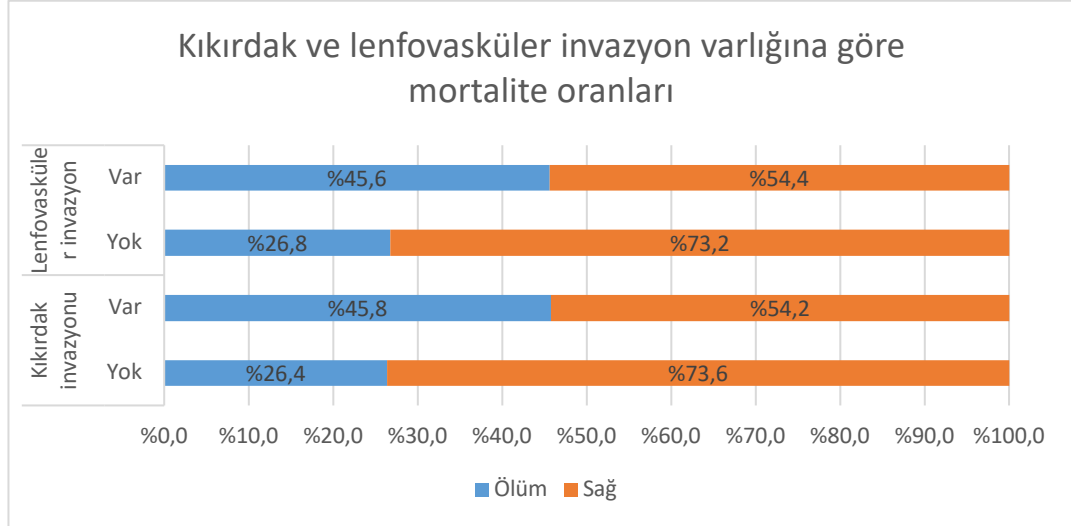
Şekil 19. Histolojik evre, Kanser evresi ve Tümör(T) evresine göre mortalite oranlarının dağılımı

Tümör özellikleri ve kemoradyoterapi uygulaması varlığına göre sağkalım durumu incelendiğinde kemoradyoterapi uygulaması , kıkırdak invazyonu ve lenfovasküler invazyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Postoperatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda mortalite oranı bu tedavileri almayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p: 0,037$). Kıkırdak invazyonu ve lenfovasküler invazyonu gelişen hastalarda mortalite oranı bu invazyonların gelişmediği hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,004$ ve $p: 0,005$). İncelenen diğer parametreler ile mortalite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Tümör özellikleri ve kemoradyoterapi uygulaması varlığına göre sağkalım durumunun incelenmesi

		Sağkalım durumu		p
		Ölüm	Sağ	
		n (%)	n (%)	
Postoperatif KT	Var	38 (50,0)	38 (50,0)	<0,001 ^a
	Yok	37 (23,7)	119 (76,3)	
Postoperatif RT	Var	38 (40,0)	57 (60,0)	0,037 ^a
	Yok	37 (27,0)	100 (73,0)	
ENY	Pozitif	13 (41,9)	18 (58,1)	0,731 ^a
	Negatif	14 (37,8)	23 (62,2)	
Cerrahi sınır	Pozitif	12 (37,5)	20 (62,5)	0,512 ^a
	Negatif	63 (31,7)	136 (68,3)	
Kıkırdak invazyonu	Var	33 (45,8)	39 (54,2)	0,004 ^a
	Yok	42 (26,4)	117 (73,6)	
Perinöral invazyon	Var	17 (37,0)	29 (63,0)	0,453 ^a
	Yok	58 (31,2)	128 (68,8)	
Lenfovasküler invazyon	Var	31 (45,6)	37 (54,4)	0,005 ^a
	Yok	44 (26,8)	120 (73,2)	

^aKikare testi, ^bFisher testi



Şekil 20. Cinsiyete göre mortalite oranları

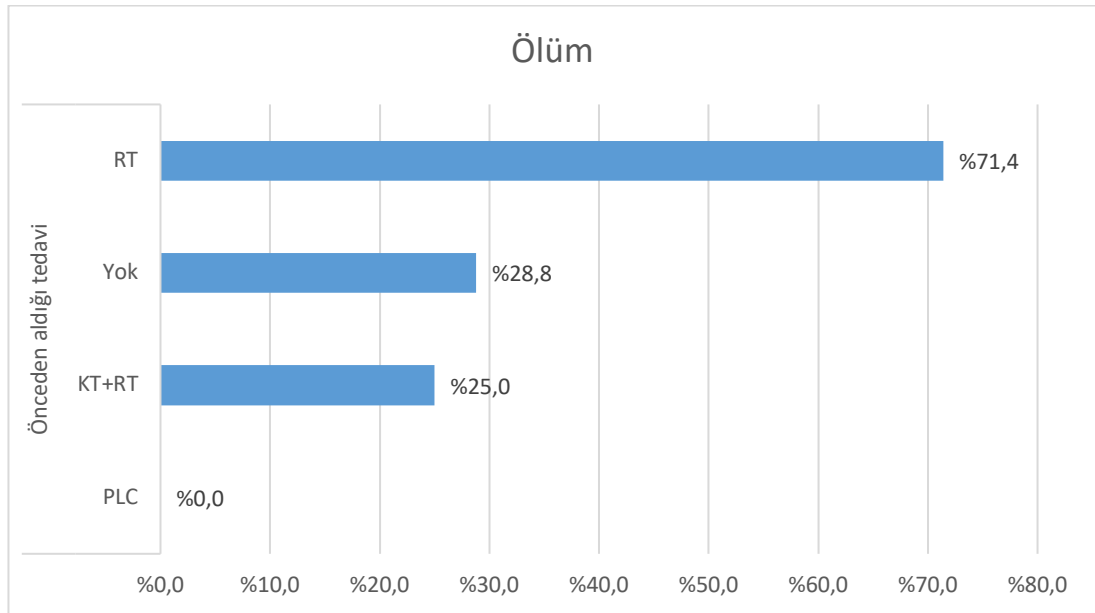
Sağkalım durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Sağkalım durumuna göre lenf nodu hacmi, sayısı ve cerrahi sınıra yakınlıkların karşılaştırılması

	Sağkalım durumu		p*
	Ölüm	Sağ	
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
LN hacmi (cm ³)	1,6 (1,2- 2,5)	2,0 (1,3- 3,1)	0,202
LN sayısı	2,0 (1,0- 3,0)	2,0 (1,0- 3,0)	0,778
Cerrahi sınıra tm yakınlığı (mm)	2,0 (0,5- 5,0)	2,0 (1,0- 3,0)	0,791

*Mann Whitney u testi, IQR: Interquartile Range

Tümör lokalizasyonu ve tedavi seçeneklerine göre sağkalım durumu incelendiğinde önceden alınan tedavi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Önceden tedavi olarak sadece RT alan hastalarda mortalite oranı daha önceden herhangi bir tedavi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Lokalizasyon ve revizyon cerrahisine göre mortalite oranları benzerdir (Tablo 27).



Şekil 21. Önceden alınan tedaviye göre mortalite oranları

Tablo 27. Tümör lokalizasyonu ve tedavi seçeneklerine göre sağkalım durumunun incelenmesi

		Sağkalım durumu		p*
		Ölüm	Sağ	
		n (%)	n (%)	
Önceden aldığı tedavi	PLC	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001
	KT+RT	1 (25,0)	3 (75,0)	
	RT	15 (71,4)	6 (28,6)	
	Yok	59 (28,8)	146 (71,2)	
Revizyon cerrahi	Var	10 (52,6)	9 (47,4)	0,206
	Yok	65 (30,8)	146 (69,2)	
Lokalizasyon	Glottik	23 (28,0)	59 (72,0)	0,416
	Subglottik	6 (54,6)	5 (45,4)	
	Supraglottik	35 (47,3)	39 (52,7)	
	Transglottik	27 (41,5)	38 (58,5)	

*Fisher testi, PLC:parsiyel larenks cerrahisi

Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında incelenen faktörlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortalama	%95 Güven Aralığı		p ^a
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Cinsiyet	Erkek	115,8	102,8	128,7	0,058
	Kadın	173,7	141,2	206,2	
Alkol kullanımı	Var	131,0	105,2	156,9	0,321
	Yok	109,2	96,2	122,2	
Sigara kullanımı	Var	119,3	106,4	132,2	0,770
	Yok	104,0	73,3	134,6	
Ek hastalık varlığı	Var	109,5	91,2	127,8	0,197
	Yok	127,8	110,5	145,0	

^aLog rank testi (Kaplan Meier)

Lezyon özelliklerine göre ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde kanser evresi, Tümör(T) evresi, kıkırdak invazyonu ve lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kanser evresi 1 olan hastalarda ortalama sağkalım süreleri diğer tüm evrelerdeki hastalara göre

anlamli düzeyde daha yuksek bulunmuştur (p:0,016). T evresi T4 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi diğer tüm T evrelerindeki hastalara göre anlamli düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,009). Kıkırdak invazyonu gerçekteşen hastalarda (p:0,010) ve lenfovasküler invazyon gerçekteşen hastalarda (p:0,017) ortalama sağkalım süresi belirtilen durumların gerçekteşmediği hastalara göre anlamli düzeyde daha düşük bulunmuştur. Diğer lezyon özelliklerine göre sağkalım sürelerinin dağılımı istatistiksel açıdan benzerdir (Tablo 29).

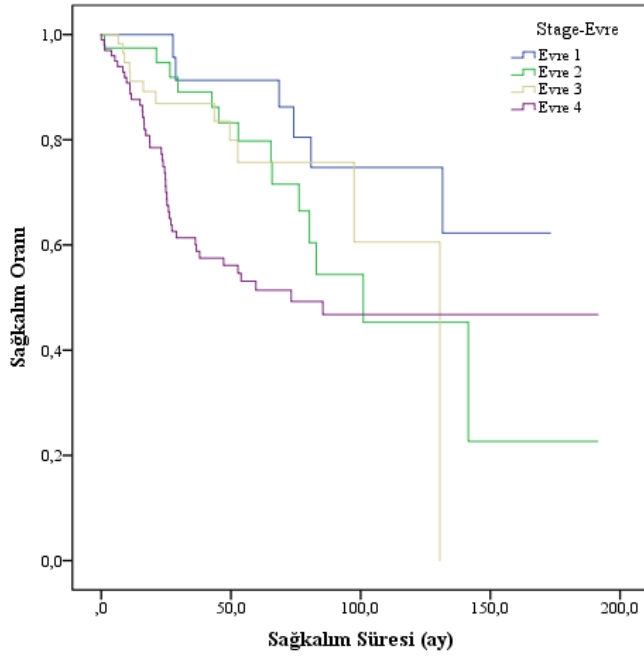
Tablo 29. Lezyon özelliklerine göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortalama	%95 Güven Aralığı		p ^a
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Histolojik evre	G1	147,7	122,5	173,0	0,075
	G2	110,7	93,4	128,0	
	G3	106,8	85,1	128,4	
Kanser evresi*	Evre 1	139,0	116,2	161,9	0,016
	Evre 2	110,3	82,8	137,8	
	Evre 3	100,9	84,6	117,2	
	Evre 4	104,7	86,1	123,2	
Tümör(T) evresi**	T1	142,8	117,1	168,6	0,009
	T2	116,1	91,7	140,6	
	T3	109,0	89,8	128,2	
	T4	90,1	71,0	109,2	
Nodal(N) evresi	N0	119,6	105,3	134,0	0,128
	N1	95,0	66,5	123,5	
	N2	111,6	82,2	141,0	
	N3	16,0	11,1	20,9	
	Nx	105,7	74,7	136,8	
ENY	Pozitif	107,6	74,0	141,2	0,914
	Negatif	101,3	72,3	130,2	
Cerrahi sınır	Pozitif	113,1	80,5	145,7	0,506
	Negatif	119,3	105,5	133,0	
Kıkırdak invazyonu	Var	93,3	74,8	111,9	0,010
	Yok	126,9	111,3	142,4	
Perinöral invazyon	Var	111,6	83,2	140,0	0,247
	Yok	120,4	106,4	134,4	
Lenfovasküler invazyon	Var	101,4	79,5	123,3	0,017
	Yok	127,4	112,4	142,5	
	Negatif	79,3	47,1	111,6	

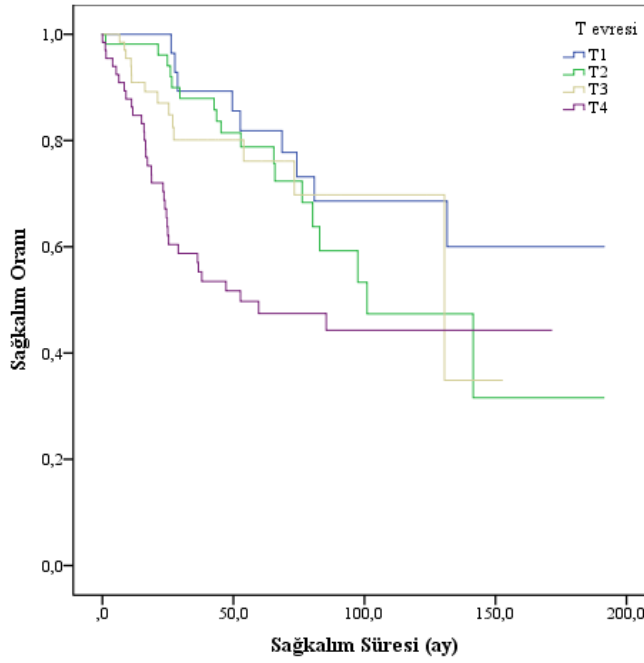
^aLog rank testi (Kaplan Meier)

* Evre 0 grubunda verilerin tamamı sansürlü olduğundan hesaplama yapabilmek için tablodan çıkartılmıştır.

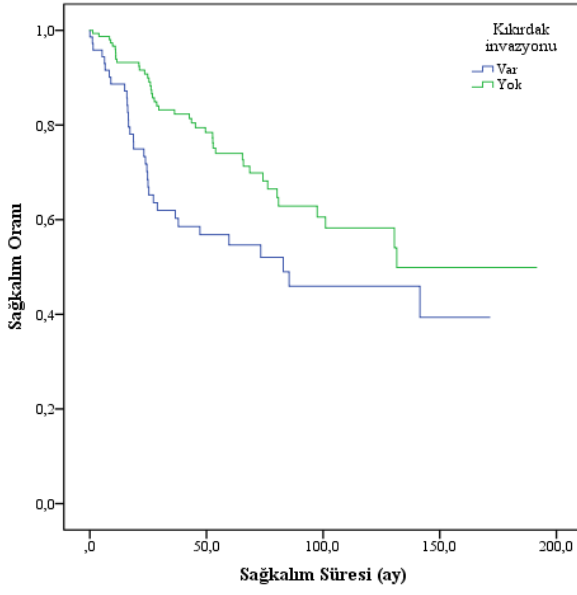
** Tis Grubunda yalnızca 1 sansürlü veri bulunduğundan hesaplama yapabilmek için tablodan çıkartılmıştır



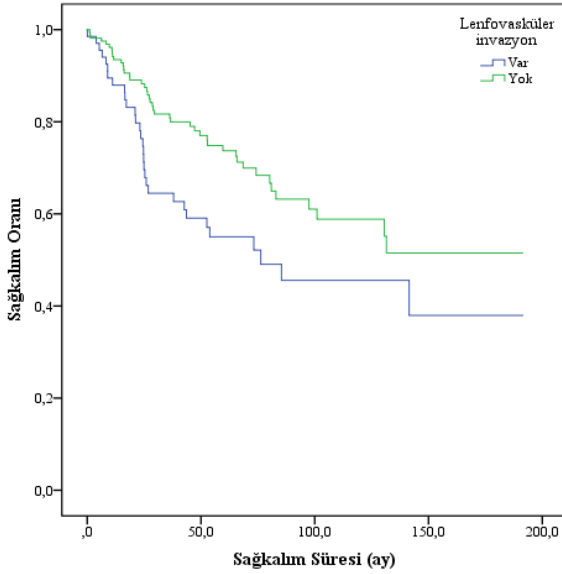
Şekil 22. Kanser evresine göre sağkalm oranlarının incelenmesi



Şekil 23. Tümör(T) evresine göre sağkalm oranlarının incelenmesi



Şekil 24. Kıkırdak invazyonu varlığına göre sağkalım oranlarının incelenmesi



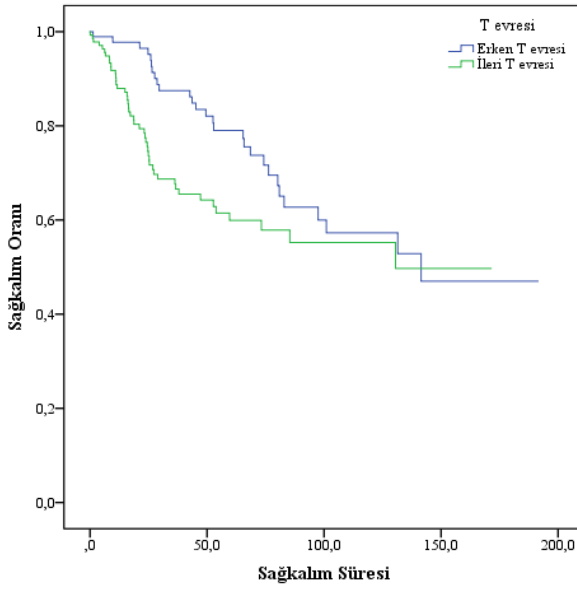
Şekil 25. Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım oranlarının incelenmesi

Kanser evresi ve T evresine göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında erken evre hastalarda ortalama sağkalım süreleri ileri evre hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,044). T evresi erken evre olan hastalarda ortalama sağkalım süresi ileri T evresinde olan hastalara göre sınırda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,050) (Tablo 30).

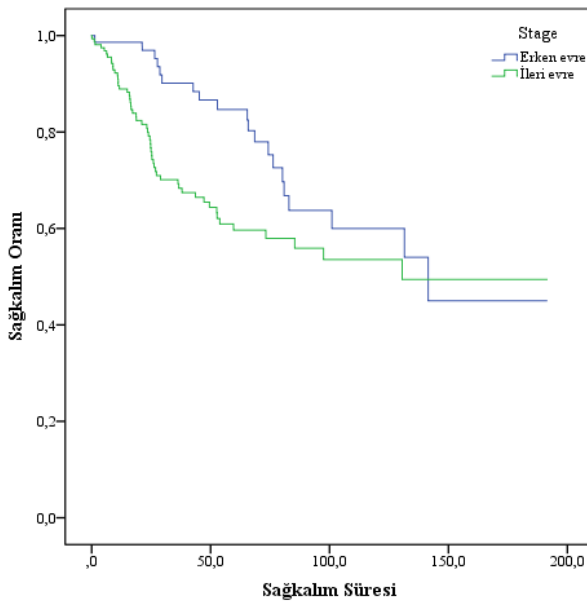
Tablo 30. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortalama	%95 Güven Aralığı		p ^a
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Kanser	Erken evre	131,1	111,0	151,1	0,044
	İleri evre	115,3	99,7	130,9	
Tümör(T) evresi	Erken T evresi	128,6	110,9	146,2	0,050
	İleri T evresi	105,4	90,7	120,1	

^a Kaplan Meier analizi (Log Rank testi ile)



Şekil 26. Erken ve ileri T evrelerine göre ortalama sağkalım süreleri



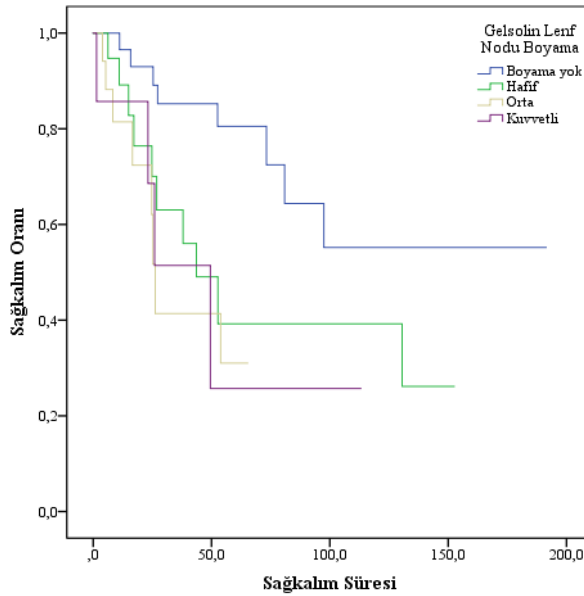
Şekil 27. Erken ve ileri tümörlerde sağkalım süreleri

GSN immunohistokimyasal boyanma özellikleri, lezyon lokalizasyonu göre ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde GSN lenf nodu immunohistokimyasal boyamalara göre anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Boyama sonucunda boyanma olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi boyanma olan diğer tüm hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,015). (Tablo 31).

Tablo 31. Gelsolin boyanma özellikleri, lezyon lokalizasyonu ve boyun diseksiyon tipine göre ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortalama	%95 Güven Aralığı		p ^a
			Alt Sınır	Üst Sınır	
GSN tümör dokusu Boyama	Boyama yok	128,6	107,6	149,5	0,096
	Hafif	125,2	105,6	144,7	
	Orta	72,5	55,7	89,2	
	Kuvvetli	100,0	65,7	134,3	
GSN Lenf Nodu Boyama	Boyama yok	132,5	100,1	165,0	0,015
	Hafif	74,3	43,5	105,1	
	Orta	36,3	23,0	49,6	
	Kuvvetli	50,4	16,2	84,6	
Lokalizasyon	Glottik	110,3	91,4	129,2	0,253
	Subglottik	127,5	77,4	177,6	
	Supraglottik	125,7	103,0	148,3	
	Transglottik	93,7	73,0	114,4	

^aLog rank testi (Kaplan Meier)



Şekil 28. Lenf Nodunda Gelsolin boyanma durumuna göre sağkalım oranlarının incelenmesi

Çalışmaya dahil edilen sağkalım sürelerine ek olarak 5 yıllık sağkalım oranları incelenmiş olup aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 32).

Tablo 32. Evreler ve lokalizasyona göre 5 yıllık sağkalım oranlarının dağılımı

		Sağkalım oranı (%)	Hata oranı (%)
Histolojik evre	G1	85,2	5,9
	G2	61,7	4,9
	G3	67,5	7,3
Kanser evresi	Evre 1	89,3	5,9
	Evre 2	75,8	6,9
	Evre 3	54,7	7,3
	Evre 4	49,4	5,6
Tümör(T) evresi	T1	81,8	7,4
	T2	78,8	6,0
	T3	56,1	6,5
	T4	47,5	6,6
Nodal(N) evre	N0	74,2	4,4
	N1	58,9	12,3
	N2	57,4	8,5
	N3	66,7	19,2
Lokalizasyon	glottik	75,1	5,5
	subglottik	63,6	14,5
	supraglottik	73,5	6,4
	transglottik	52,5	7,1

Sağkalımı etkileyen faktörlerin bağımsız etkileri Cox Regresyon Modeli ile incelenmiştir. Mortalitede; erkeklerde kadınlara göre 9,5 kat (HR: 9,549 (%95 GA: 1,280-71,251) p:0,028), Lenfovasküler invazyon gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre 1,6 kat (HR:1,677 (%95 GA: 1,024-2,746) p:0,040), Tümör dokusunda orta düzeyde GSN boyanması olanlarda boyanma olmayanlara göre 2,6 kat (HR:2,638 (%95 GA:1,330-5,232) p:0,005) ve Lenfovasküler invazyon gelişenlerde gelişmeyenlere göre 1,6 kat (HR:1,677 (%95GA: 1,024-2,746) p:0,040) risk atışı saptanmıştır. Yaştaki her bir birimlik artış mortalitede %7,0'lik risk artışına neden olmaktadır (HR: 1,070 (%95 GA:1,043-1,098) p<0,001) (Tablo 33).

Tablo 33. Sağkalımı etkileyen faktörlerin bağımsız etkilerinin Cox Regresyon Modeli ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR)	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Erkek cinsiyet	9,549	1,280	71,251	0,028
Yaş	1,070	1,043	1,098	<0,001
GSN Tümör Dokusu İmmunohistokimyasal Boyama- Boyanma Yok (Referans)				
GSN -Hafif boyanma	1,077	0,599	1,938	0,804
GSN -Orta boyanma	2,638	1,330	5,232	0,005
GSN -Kuvvetli boyanma	3,439	2,061	5,728	<0,001
T evresi-T0 (Referans)				
T evresi-T1	0,939	0,409	2,155	0,882
T evresi-T2	0,693	0,286	1,683	0,418
T evresi-T3	1,840	0,834	4,059	0,131
Lenfovasküler invazyon varlığı	1,677	1,024	2,746	0,040

Cox Regresyon Modeli (Backward Strateji ile), Modele alınan değişkenler: Cinsiyet, Yaş, GSN Tümör Dokusunda Boyama varlığı, Lokalizasyon, Ek hastalık varlığı, Histolojik evre, Kanser evresi, T evresi, N evresi, Cerrahi sınır pozitifliği, Kıkırdak invazyonu varlığı, Perinöral invazyon varlığı, Lenfovasküler invazyon varlığı

6. TARTIŞMA

Larenks kanserleri baş-boyun kanserleri arasında oral kavite kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür⁵⁹. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl ortalama 8900 yeni vaka görülmekte ve yıllık olarak larenks karsinomuna bağlı 3700 ölümlü vakaya rastlanılmaktadır⁵⁹. Görülme sıklığının yüksek olması ve tedavi edilmediği takdirde mortal seyretmesi nedeni ile günümüzde larenks karsinogenezi üzerine birçok çalışma yapılmaktadır.

Larenks kanseri gelişimi ve prognozunda sigara ve alkol kullanımının belirleyici etkisi günümüzde kanıtlanmış ve oldukça kabul görülen bir teoridir. Yaş, cinsiyet, tümör evresi, lokalizasyon, lenf nodu ve uzak metastaz durumu, kartilaj inazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör diferansiyonu larenks kanser prognozunu ve sağkalımı etkileyen diğer önemli faktörlerdir³⁻⁶. Çalışmamızda yer alan hasta popülasyonunun 90,9%'u erkek olup, ortalama yaş 60' dır. Hoffman ve arkadaşlarının çalışmasında glottik bölge %51' lik oranla en sık tutulan bölge iken, yapmış olduğumuz çalışmada da glottik bölge 52,9%' lik oranla en çok tutulan larenks bölgesidir³⁰. Hastaların 89,4% ü düzenli olarak sigara ve 14%'ü alkol kullanmaktadır. Larenks karsinom olgularının 31,5%'ünde kıkırdak invazyonu, 20,2%'sinde perinöral invazyon, 29,6%'sında ise lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Bu faktörleri göz önüne alarak hastaların doğru şekilde değerlendirilip hastalara spesifik doğru tedavi modaliteleri ile tedavi edilmeleri bu hasta popülasyonunun kür şansını arttırmakta ve sağ kalım sürelerini uzatan bir diğer faktördür.

Larenks karsinogenezde yer alan bu bilindik faktörler haricinde moleküler düzeyde gerçekleşen mekanizmalar üzerine her yıl birçok regülatör ve biyomarker araştırmalara konu olmaktadır. Bu regülatör ve biyomarkerların bazıları genel kanser konseptine özgü olurken bir kısmı ise yalnızca ilgili kanser türüne spesifik olabilmektedir. Larenks karsinogenezinin tüm faktörlerini ortaya koyabilmek larenks kanserine bağlı morbidite ve mortalite oranları düşürebilmek için önem arz etmektedir. Kanser dokularında yer alan fakat normal dokularda yer almayan veya anlamlı düzeylerde daha düşük oranlarda yer alan veya bu durumun tam tersini oluşturan regülatörlerin varlığı, larenks karsinom olgularında hem erken tanıyı desteklemekte hem de hastalık hakkında prognoz açısından bilgi vermesi hususunda önemli bir potansiyele sahiptir. Karsinogenez yollarında yer alan mediatör ve regülatör

yapıların bilinmesi, larenks karsinom tedavisinde hedefe spesifik tedavi modalitelerinin oluşturulması ve geliştirilmesine yardımcı olacak ana unsurlardır.

GSN hücre sitoplazma içerisinde ve mitokondri membranında bulunan aktin bağlama kapasitesine sahip, hücre hareketi, fagositoz ve apoptotik süreçler içerisinde hem indükleyici hem de inhibe edici fonksiyonda bulunabilen protein yapıda bir moleküldür. GSN hücre içerisindeki bu kritik görevleri sebebi ile son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Özellikle apoptoz düzenleyici bir konumda olması sebebi ile onkoloji alanında oldukça popüler bir konuma ulaşmıştır.

GSN C terminal ve N terminal uçlara sahip protein yapıda bir moleküldür. GSN' nin C terminal ucu anti-apoptotik fonksiyonundan sorumlu segmentidir. GSN ekspresyonunun arttığı durumlarda VDACs (Voltage Dependent Anion Channels) kapanır, bunun sonucunda mitokondrial membran potansiyeli kaybolur ve sitokrom c salınımı inhibe olur. Sitokrom c salınımının inhibisyonu kaspaz 3 aktivasyonu engeller ve apoptozis bu sayede engellenmiş olur^{60,61}. Bununla birlikte GSN N terminal ucunun apoptozisi indüklendiğine yönelik yayınlar da mevcuttur⁵⁵.

Gay ve arkadaşlarının kolon karsinogenezini konu alan çalışmalarında GSN ekspresyonundaki azalmanın adenomdan karsinoma dönüşümle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada GSN ekspresyonundaki azalmanın neoplastik sürecin erken fazlarında noninvaziv formdan invaziv forma geçiş esnasında gerçekleştiği belirtilmiştir. Bununla birlikte çalışmada kolon adenokarsinomlarında tümörün klinik ve patolojik özellikleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda Gay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın aksine malign larenks tümörlerinde GSN ekspresyon düzeyleri benign ve premalign gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde premalign lezyonlardaki GSN ekspresyon düzeyleri de benign lezyonlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Liu ve arkadaşları meme kanserleri ile early growth factor 1 (egr-1) ve GSN arasında yer alan ilişki üzerine yaptıkları çalışmada egr-1 ve GSN ekspresyon düzeylerindeki azalmanın meme kanseri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yapılan bu çalışmada egr-1' in GSN ekspresyonunu indüklediği, egr-1 düzeylerindeki azalmanın GSN ekspresyonunda da azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Liu ve arkadaşları ile Gay ve arkadaşlarının yapmış olduğu her iki çalışmada adenokarsinomlar üzerindeki GSN ekspresyonunun konu almıştır. Çalışmamız ise YHK' lardaki GSN ekspresyon düzeyleri ile ilgilidir. Bu sebepten dolayı GSN' nin farklı doku tiplerindeki davranışını tek bir patern ile açıklamak mümkün değildir. Adenokarsinomlarda GSN ekspresyonu

azalırken YHK’larda artış görülmesi GSN aktivitesinin ve yolaklarının karmaşık yapısı ve hücre tipine göre farklılık gösterebilme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Wang-Yu Zhu ve arkadaşları ise GSN ve akciğer kanserlerinin prognostik özellikleri arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarında ; YHK’ lar ve adenokarsinomlarda (26 YHK vakasının 23’ünde, 32 adenokarsinom vakasının 16’sında) GSN ekspresyon artışı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur¹¹. Ayrıca GSN ekspresyon artışı ile lenf nodu metastazı ve tümörün kötü diferansiyonu arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. GSN ekspresyonu artan olgularda ortalama sağkalım düşük saptanmıştır. Akciğer kanserleri ve GSN arasındaki ilişki bir başka çalışmada Yang ve arkadaşları tarafından yapılmış ve sağkalım üzerinde anlamlı bir düşüşe yol açtığı bildirilmiştir⁶². Yang ve arkadaşlarının GSN ve akciğer kanserleri üzerine yaptığı bir başka çalışmada da ölüm riskini belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir¹⁰. Zhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği üzere YHK’lardaki yüksek GSN ekspresyonu düzeyi çalışmamızla benzerlik göstermektedir ancak çalışmalarındaki lenf nodu metastazları ile anlamlı ilişki çalışmamızda saptanamamıştır. GSN ekspresyonunun farklı dokulardaki ve farklı hücre tiplerindeki ve hatta aynı kanser türünün farklı subtiplerinde dahi davranış paterni farklılık göstermektedir, bu farklılık da kanserli dokuların klinikopatolojik özelliklerine yansımaktadır. Bu sebepten dolayı her kanser dokusu ve tipi ayrı olarak ele alınmalı, tek bir hipotez etrafında tüm kanser türlerinde aynı GSN ekspresyon paterni beklenmemelidir. GSN’ nin kanser spesifik davranış paterni üzerine yeni çalışmalar ileride bu konuyu aydınlatmada önemli bir basamak olarak karşımıza çıkacaktır.

Chen ve arkadaşlarının prostat kanseri ve GSN ekspresyonu arasındaki ilişkiye yönelik yaptıkları çalışmada ileri evre ve kötü diferansiyasyonlu prostat kanserlerinde yüksek düzeyde GSN ekspresyonları saptamışlardır. Bununla birlikte sigara kullanımı ve lenfovasküler invazyon ile yüksek düzey GSN ekspresyonu arasında anlamlı ilişkiler saptamışlardır⁶³. Çalışmamız Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer yönde ileri klinik ve patolojik evrelere sahip vakalarda yüksek düzeyde GSN overekspresyonunu göstermiş olması sebebi ile benzerlik göstermektedir. Sigara kullanımının da benzer şekilde GSN overekspresyonu ile ilişkili olduğu çalışmamızda belirtilmiştir. Fakat lenfovasküler invazyon ile GSN overekspresyonu arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlı olarak bulunmamasına (p değeri 0,067) rağmen, lenfovasküler invazyonun sağkalımda azalmaya yol açtığı saptanmıştır (p değeri 0,017).

Baş-boyun kanserleri ve GSN arasındaki ilişki konusunda kapsamlı bir literatür taraması yaptığımız zaman larenks kanseri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmazken, oral kavite kanserleri ve GSN ilişkisini konu alan Shieh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile baş boyun kanserlerinde kemoterapi direnci ve GSN ilişkisini irdeleyen Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaları içeren iki adet çalışma bulunmaktadır.

Bunlardan ilki Shieh ve arkadaşlarının oral kavite premalign ve malign hastalıklarında GSN düzeyleri üzerine yaptıkları 103 hastayı içeren premalign ve malign özellikte vakaları bulunduran çalışmadır. Bu çalışmada invaziv ve metastatik oral kavite kanserlerindeki GSN ekspresyon düzeyinin normal oral mukoza premalign vakalara göre anlamlı derece yüksek olduğu ve bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olarak saptandığını bildirilmişlerdir¹³. Yapılan bu çalışmanın YHK vakaları üzerine olması ve benign, premalign ve malign vakaların karşılaştırılması çalışmamız ile büyük oranda benzerlik göstermesi sebebi ile önem arz etmektedir.

Baş boyun kanserleri GSN ilişkisi arasında yapılan ikinci çalışmada ise Wang ve arkadaşları baş boyun kanserlerinde GSN' nin sisplatin sensitivitesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada yüksek düzeylerdeki GSN ekspresyonunun kemoterapiye refraktör yanıt oluşmasında etkili olduğu bildirilmiştir⁶⁴. Çalışmamızda GSN ekspresyon düzeyleri yüksek bulunan vakalarda lokorejyonel oranlarının artmış olması tümör agresifliğinin bir göstergesidir. İleri klinik ve patolojik evre tümörlerde GSN ekspresyonunun anlamlı olarak yüksek bulunması, rekürens gelişen vakalarda aynı şekilde GSN ekspresyonunun artması GSN' nin kötü bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da yüksek GSN ekspresyon düzeylerinin kemoterapiye direnç oluşturduğu ve bu durumun kötü prognostik sonuçları olduğu belirtilmiştir. Bu sebeplerden dolayı GSN ile ilgili çalışmaların artması ile birlikte GSN ekspresyonunun prognostik bir belirteç olarak kullanılmasının önü açılmasını beklemekteyiz.

Çalışmaya katılan hasta popülasyonunun %10,9'unu vokal nodül, vokal polip ve vokal kist gibi benign lezyonlar oluştururken, %24'ünü DDD, YDD ve KİS tanımlı premalign lezyonlar, %65,1'ini YHK tanımlı malign vakalar oluşturmaktadır. Benign lezyonların %65,8'inde GSN ile herhangi bir boyanma gözlenmezken, %34,2'sinde sadece hafif düzeyde boyanma izlenmiştir. Premalign lezyonlarda %55,9 oranında herhangi bir boyanma izlenmemiş, %40'4'ünde hafif düzeyde boyanma görülmüş ve sadece %3,7'sinde orta düzeyde boyanma saptanmıştır. Bununla birlikte malign

lezyonların %29,4'ünde GSN ile boyanma görülmemiş, %41,2'sinde hafif düzeyde, %21,1'inde orta düzeyde, %8,3'ünde ise kuvvetli düzeyde boyanma saptanmıştır. Patolojik tanı ve GSN tümör boyanması arasındaki bu ilişki istatistiki olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur($p < 0,001$). Premalign lezyonların benign lezyonlara göre GSN ile daha yüksek oranda boyanması ve malign lezyonlarında benign ve premalign lezyonlara göre daha yüksek oranlarda GSN ile boyanması larenks karsinogenezinde premalign formdan invaziv forma geçişte önemli bir rol oynadığını göstermektedir. GSN' nin larenk karsinom gelişindeki bu önemli etkisi GSN' nin anti-apoptotik etkisini göstermektedir. Anormal bir biçimde proliferasyon gösteren kanserli hücrelerde apoptotik süreçlerin GSN tarafından inhibe edilmesi, hücre siklusundaki kontrol basamaklarının devre dışı kalmasına ve kontrolsüz kanserli hücre proliferasyonuna yol açmaktadır. Kanserli dokulardaki apoptotik süreçlerin tam olarak aydınlatılması bu süreçlere etki eden moleküllerin oluşturulmasında anahtar role sahiptir. Bununla birlikte GSN' nin apoptotik süreçlerdeki bu etkin rolü, GSNin hastalık seyri ve prognozunda bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Larenks kanserlerinde sağkalım üzerine yapmış olduğumuz literatür taramasında evre 1 larenks kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %,89,1- 90,6 evre 2'de %,75,3-78,3, evre 3'te %,47,2- 65,8 ve evre 4'te %,22,4-56,8 olarak karşımıza çıkmaktadır³⁰. Çalışmamızda ise bu oranlara yakın veriler elde edilmiştir; evre 1'de 5 yıllık sağkalım %,89,3, evre 2'de %,75,8, evre 3'te %,54,7 ve evre 4'te %,49,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile birlikte ortaya çıkan bir diğer veri ise larenks kanserlerinde evredeki artış ile GSN boyanma durumundaki artış arasında anlamlı ilişki bulunmasıdır($p:0,003$). Bu anlamlı korelasyon GSN ile boyanma düzeyinin karsinomun agresif seyri hususunda bize fikir vermesi ve sağkalım üzerine de anlamlı derecede düşüşe yol açacağını göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda GSN ile boyanmanın diğer prognostik belirteçler arasında yer alan lenf nodu metastazı, uzak metastaz, kıkırdak invazyonu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon gibi faktörler ile herhangi bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu prognostik belirteçlerin varlığında sağkalımda düşüş gözlenirken, GSN ile boyanmanın sağkalımdaki düşüş sebebi bu belirteçlerden bağımsızdır. Apoptozis inhibisyonu tümör agresifliğinin bir nedeni olabilirken, çevre dokulara invazyon ve metastaz ise bu agresif tümör davranışın bir sonucu olması herhangi bir korelasyon saptanamamasının göstergesi olabilir.

Çalışmamızda 36 (%14,1) vakada lokorejyonel rekürrens gözlenmiştir. Bu vakalarda rekürrensin özelliklerine göre hastalar kemoradyoterapi veya revizyon cerrahi gibi ek tedavi yöntemlerine yönlendirilmiştir. Rekürrens gelişen vakalar incelendiği zaman bu vakaların %86,1'inde GSN ile immunohistokimyasal boyanma gerçekleşmiş, bu vakaların %41,7'sinde orta ve kuvvetli düzeylerde GSN ile boyanma saptanmıştır. Rekürrens görülmeyen vakalarda ise %75,9 oranında ya hiçbir boyanma görülmemiş ya da hafif düzeyde bir boyanma saptanmıştır. Bu verilerin çerçevesinde GSN ile boyanmanın rekürrenslere öngörme hususunda önemli bir role sahip olduğu aşikardır. Tanısal olarak yapılan larenks biyopsilerinde YHK bulunan lezyonlardaki GSN boyanma miktarı bizlere rekürrens gelişme ihtimalini gösterebilir ve bu veri sayesinde hastalara daha agresif tedavi seçenekleri uygulanabilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar ile birlikte GSN' nin rekürrens üzerine etkileri daha açık bir şekilde ortaya koyulabilirse rekürrensi predikte etme konusunda GSN bir marker olarak kullanılabilir.

Larenks karsinomlarında cerrahi tedavi sonrası adjuvan(kemoterapi ve/veya radyoterapi) tedavi alan vakalarda 5 yıllık sağkalım, adjuvan tedavi almayan vakalara göre belirgin şekilde daha düşük bulunmuş ve bu veri istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0,001$). Bu durumun oluşmasında ana sebep adjuvan tedavi alan vakaların daha ileri evre tümörler olması ve bu sebeple tümör agresif davranış paterninin daha baskın olmasıdır.

Kıvırdak invazyonu ve lenfovasküler invazyon görülen vakalarda 5 yıllık sağkalım, invazyon görülmeyen olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Çevre dokulara invazyonun AJCC 8. baskıda belirtildiği üzere Tümör (T) evresini arttırdığı ve dolayısı ile evre seviyesini arttırdığı göz önüne alınırsa sağkalımdaki bu anlamlı düşme beklenen bir parametredir.

Sağkalımı etkileyen faktörler Cox regresyon modeli ile incelendiği durumlarda, GSN ile boyanma görülen vakaların referans olarak alındığı şartlarda GSN ile orta düzey boyanma için tehlikeli oran 2,638 olarak bulunurken, bu oran GSN ile kuvvetli boyanma durumunda 3,439 olarak saptanmıştır. GSN ile boyanmanın derecesi arttıkça ölüm riskini arttırdığı görülmektedir. GSN' nin sağkalım üzerine bu önemli etkileri sağkalımı etkileyen birçok faktörle ilişkili ve anlamlı sonuçlar vermektedir.

GSN prognostik bir belirteç olarak üzerinde durulması gereken önemli bir moleküldür. Yapılan çalışmaların sayısı arttıkça GSN ve prognoz arasındaki anlamlı bağlantı daha detaylı bir şekilde karşımıza çıkacağı umulmaktadır.



7. SONUÇLAR

1. Çalışmada 37 tane benign larenks lezyon tanısı olan olgu, 83 adet premalign lezyon tanılı olgu ve 230 malign lezyon tanılı olgu yer almaktadır.
2. Çalışmada yer alan olguların %90,9'u erkek, %9,1'i kadın cinsiyettedir. Yaş ortalaması 60 olarak saptanmıştır. Tüm hastaların %89'4'ü sigara kullanmaktadır.
3. Ortalama 5 yıllık sağkalım %67,7 olarak saptanmıştır.
4. Malign olguların %37,8'i erken evre larenks kanseri iken %62,2'u ileri evre larenks kanserleridir.
5. Malign olguların %26,9'unda boyunda lenf nodu metastazına rastlanmıştır.
6. Malign olguların lokal ve rejyonel rekürrens olarak %14 olarak bulunmuştur.
7. Larenks lezyonlarının %52,9'u glottik yerleşimlidir.
8. Benign lezyonların %65,8'inde GSN ile herhangi bir boyanma gözlenmezken, %34,2'sinde sadece hafif düzeyde boyanma izlenmiştir.
9. Premalign lezyonlarda %55,9 oranında herhangi bir boyanma izlenmemiş, %40'4'ünde hafif düzeyde boyanma görülmüş ve sadece %3,7'sinde orta düzeyde boyanma saptanmıştır.
10. Malign lezyonların %29,4'ünde GSN ile boyanma görülmemiş, %41,2'sinde hafif düzeyde, %21,1'inde orta düzeyde, %8,3'ünde ise kuvvetli düzeyde boyanma saptanmıştır.
11. Patolojik tanı ve GSN tümör boyanması arasındaki bu ilişki istatistiki olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur($p < 0,001$).
12. Larenks kanser evresi yüksek olan olgularda GSN ile tümör dokusu boyanma oranları daha yüksek bulunmuştur.
13. İleri evre larenks kanserlerinde GSN ile boyanma oranları daha yüksek saptanmıştır.
14. İleri evre larenks kanserlerinde, erken evre larenks kanserlerine göre kartilaj invazyonu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve postoperatif cerrahi sınır pozitiflik oranları anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.
15. Lokal ve rejyonel rekürrens gelişen vakalarda GSN ile boyanma oranları daha yüksek saptanmıştır.

16. Boyun metastazı olan larenks karsinom olgularında lenf nodlarındaki GSN boyanma miktarları ile sosyodemografik özellikler, klinik ve histopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
17. Erkek hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %65,9 iken, kadınlarda bu oran %93,3 olarak saptanmıştır.
18. Larenks karsinomlarında tümörün diferansiasyon derecesindeki artış ve tümör evresindeki artış ile 5 yıllık sağkalım ve ortalama sağkalım sürelerinde düşüş saptanmış ve bu korelasyon anlamlı olarak bulunmuştur.
19. Larenks karsinomu nedeni ile opere edilen olgularda postoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapi ile adjuvan tedavi alan olgularda 5 yıllık sağkalım adjuvan almayan olgulara anlamlı derece daha düşük saptanmıştır.
20. Kartiaj invazyonu ve lenfovasküler invazyon görülen larenks karsinom olgularında 5 yıllık sağkalım anlamlı derece daha düşük saptanmıştır.
21. Larenks karsinom olgularında tümör dokularındaki GSN ile boyanma derecesi arttıkça ortalama sağkalım süresinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Bu ilişki lenf nodlarındaki GSN ile boyanma derecesi ile sağkalım arasında saptanamamıştır.
22. GSN ile orta düzeyde boyanma görülen olgularda ölüm riski boyanma görülen vakalara göre 2,6 kat daha fazladır.
23. GSN ile kuvvetli düzeyde boyanma görülen olgularda ölüm riski boyanma görülen vakalara göre 3,4 kat daha fazladır.

8. KAYNAKLAR

1. Armstrong WB, Vokes DE, Maisel RH. *Malignant Tumors of the Larynx*. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2012. doi:10.1016/b978-0-323-05283-2.00108-7
2. Salvador-Coloma C, Cohen E. Multidisciplinary Care of Laryngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(8):717-724. doi:10.1200/jop.2016.014225
3. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1998;20(1):16-21.
4. Jalisi M, Jalisi S. Advanced laryngeal carcinoma: surgical and non-surgical management options. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38(1):47-57. doi:10.1016/j.otc.2004.09.001
5. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed Regional Metastases, Distant Metastases, and Second Primary Malignancies in Squamous Cell Carcinomas of the Larynx and Hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111(6):1079-1087. doi:10.1097/00005537-200106000-00028
6. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The Influence of Lymph Node Metastasis in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, Larynx, and Hypopharynx: N0 Versus N+. *Laryngoscope*. 2005;115(4):629-639. doi:10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
7. Baig RM, Mahjabeen I, Sabir M, et al. Mutational spectrum of Gelsolin and its down regulation is associated with breast cancer. *Dis Markers*. 2013;34(2):71-80. doi:10.3233/DMA-120952
8. Liu J, Liu YG, Huang R, et al. Concurrent down-regulation of Egr-1 and gelsolin in the majority of human breast cancer cells. *Cancer Genomics and Proteomics*. 2007;4(6):377-386.
9. Gay F, Estornes Y, Saurin JC, et al. In colon carcinogenesis, the cytoskeletal protein gelsolin is down-regulated during the transition from adenoma to carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39(10):1420-1430. doi:10.1016/j.humpath.2008.02.020
10. Yang J, Tan D, Asch HL, et al. Prognostic significance of gelsolin expression level and variability in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;46(1):29-42. doi:10.1016/j.lungcan.2004.03.022

11. Zhu WY, Hunag YY, Liu XG, et al. Prognostic Evaluation of CapG, Gelsolin, P-gp, GSTP1, and Topo-II Proteins in Non-Small Cell Lung Cancer. *Anat Rec.* 2012;295(2):208-214. doi:10.1002/ar.21523
12. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: Advances in identification, understanding, and management. *Oral Oncol.* 2006;42(8):770-788. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.01.002
13. Shieh D Bin, Chen IW, Wei TY, et al. Tissue expression of gelsolin in oral carcinogenesis progression and its clinicopathological implications. *Oral Oncol.* 2006;42(6):599-606. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.10.021
14. Pasha R. No Title. In: *Otolaryngology Head & Neck Surgery, Clinical Reference Guide.* 1st ed. Singular Pub Group; 2000:84.
15. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. *Laryngoscope.* 1996;106(5 Pt 1):559-567.
16. Armstrong W. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. In: *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery.* sixth. ; 2015:1601-1633.
17. Mor N, Blitzer A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(4):533-545. doi:10.1016/j.otc.2015.04.002
18. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and physiology of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(1):1-10. doi:10.1016/j.otc.2005.10.004
19. Sato K, Sato K. Spaces of the Larynx. *Funct Histoanatomy Hum Larynx.* 2018:273-285. doi:10.1007/978-981-10-5586-7_20
20. Mor N, Blitzer A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(4):533-545. doi:10.1016/j.otc.2015.04.002
21. Kooli H, Zhioua A, Zekri S, Najeh D, Jaafoura MH, Ferjaoui M. [Histology of the larynx]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2001;122(5):291-294.
22. Flint P. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. In: *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery.* sixth. ; 2015:899-927.
23. Ferlito A, Devaney KO, Hunt JL, Hellquist H. Some Considerations on the WHO Histological Classification of Laryngeal Neoplasms. *Adv Ther.* May 2019. doi:10.1007/s12325-019-00978-7
24. Panwar A, Lindau R, Wieland A. Management of premalignant lesions of the

- larynx. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(9):1045-1051. doi:10.1586/14737140.2013.829643
25. Gürbüz MK, Birdane L, Açıklan MF, et al. Vocal fold hyperplastic lesions: an evaluation of surgical outcome with videolaryngostroboscopy. *Balkan Med J.* 2013;30(2):172-177. doi:10.5152/balkanmedj.2012.113
 26. J.S. I, D.L. C, S.H. D. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(1):74-79.
 27. Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS. Laryngeal dysplasia: Epidemiology and treatment outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(8):596-602. doi:10.1177/000348949510400802
 28. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res.* 1990;50(20):6502-6507.
 29. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-789. doi:10.1093/jnci/djk179
 30. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope.* 2006;116(9 SUPPL. 2):1-13. doi:10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
 31. Dayman GL, Eicher SA, Sicard MW, Razmpa E, Goepfert H. Surgical outcomes in head and neck cancer patients 80 years of age and older. *Head Neck.* 1998;20(3):216-223. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199805)20:3<216::AID-HED6>3.0.CO;2-3
 32. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: Significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer.* 1996;77(5):834-842. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<834::AID-CNCR5>3.0.CO;2-E
 33. P.F. N-T, Q.-T. L, J.-M. Q, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: The University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1172-1180. doi:10.1016/S0360-3016(01)01538-3
 34. Pnn MRIEP. in Pattern Extracapsular Spread and Desmoplastic of Factors Neck

- Lymph Nodfs : Two Prognostic Laryngeal Cancer. 1999:672-676.
35. Lewis JS, Carpenter DH, Thorstad WL, Zhang Q, Haughey BH. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24(11):1413-1420. doi:10.1038/modpathol.2011.105
 36. Castelijns JA, Golding P, Snow B. Neck Carcinoma in Laryngeal Cartilage with the Risk of Recurrence ' Therapy : :151-155.
 37. Daisne J-F, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor Volume in Pharyngolaryngeal Squamous Cell Carcinoma: Comparison at CT, MR Imaging, and FDG PET and Validation with Surgical Specimen. *Radiology*. 2004;233(1):93-100. doi:10.1148/radiol.2331030660
 38. Foote RL. Neoplasms of the Larynx. Edited by Alfio Ferlito; Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, 618 pp,. *Head Neck*. 1995;17(4):367-368. doi:10.1002/hed.2880170419
 39. Ho KJ, Jones JM, Herrera GA. Mucoepidermoid carcinoma of the larynx: a light and electron microscopic study with emphasis on histogenesis. *South Med J*. 1984;77(2):190-195.
 40. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1172-1179.
 41. Yilmaz T, Hoşal AŞ, Gedikoğlu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 1999;256(3):139-144. doi:10.1007/s004050050127
 42. Galli J. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: Towards an integrated clinicobiological approach. *Eur J Cancer*.
 43. Pignataro L, Sambataro G, Pagani D, Pruneri G. Clinico-prognostic value of D-type cyclins and p27 in laryngeal cancer patients: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(2):75-85.
 44. Parikh RR, Yang Q, Haffty BG. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in T1-2 N0 laryngeal cancer treated with primary radiation therapy. *Cancer*. 2007;109(3):566-573. doi:10.1002/cncr.22432
 45. Blanchoin L, Boujemaa-Paterski R, Sykes C, Plastino J. Actin Dynamics, Architecture, and Mechanics in Cell Motility. *Physiol Rev*. 2014;94(1):235-263. doi:10.1152/physrev.00018.2013

46. Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, Stergiopoulos N, Yin HL, Hayoz D. Gelsolin superfamily proteins: key regulators of cellular functions. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(19-20):2614-2623. doi:10.1007/s00018-004-4225-6
47. Yin HL. Gelsolin: Calcium- and polyphosphoinositide-regulated actin-modulating protein. *BioEssays.* 1987;7(4):176-179. doi:10.1002/bies.950070409
48. Feldt J, Schicht M, Garreis F, Welss J, Schneider UW, Paulsen F. Structure, regulation and related diseases of the actin-binding protein gelsolin. *Expert Rev Mol Med.* 2018;20:e7. doi:10.1017/erm.2018.7
49. Nag S, Larsson M, Robinson RC, Burtnick LD. Gelsolin: The tail of a molecular gymnast. *Cytoskeleton.* 2013;70(7):360-384. doi:10.1002/cm.21117
50. McLaughlin PJ, Gooch JT, Mannherz H-G, Weeds AG. Structure of gelsolin segment 1-actin complex and the mechanism of filament severing. *Nature.* 1993;364(6439):685-692. doi:10.1038/364685a0
51. Burtnick LD, Koepf EK, Grimes J, et al. The crystal structure of plasma gelsolin: implications for actin severing, capping, and nucleation. *Cell.* 1997;90(4):661-670.
52. Badmalia MD, Sharma P, Yadav SPS, et al. Bonsai Gelsolin Survives Heat Induced Denaturation by Forming β -Amyloids which Leach Out Functional Monomer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12602. doi:10.1038/s41598-018-30951-3
53. Garg R, Peddada N, Sagar A, Nihalani D, Ashish. Visual insight into how low pH alone can induce actin-severing ability in gelsolin under calcium-free conditions. *J Biol Chem.* 2011;286(23):20387-20397. doi:10.1074/jbc.M111.236943
54. Janmey PA, Stossel TP. Gelsolin-polyphosphoinositide interaction. Full expression of gelsolin-inhibiting function by polyphosphoinositides in vesicular form and inactivation by dilution, aggregation, or masking of the inositol head group. *J Biol Chem.* 1989;264(9):4825-4831.
55. Chhabra D, Nosworthy NJ, dos Remedios CG. The N-terminal fragment of gelsolin inhibits the interaction of DNase I with isolated actin, but not with the cofilin-actin complex. *Proteomics.* 2005;5(12):3131-3136. doi:10.1002/pmic.200401127
56. Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev.* 2012;32(5):999-1025.

doi:10.1002/med.20231

57. Tanaka M, Müllauer L, Ogiso Y, et al. Gelsolin: a candidate for suppressor of human bladder cancer. *Cancer Res.* 1995;55(15):3228-3232.
58. Deng B, Fang J, Zhang X, Qu L, Cao Z, Wang B. Role of gelsolin in cell proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Gene.* 2015;571(2):292-297. doi:10.1016/j.gene.2015.06.083
59. Mojica-Manosa P, Reidy J, Wilson K, Douglas W. Larynx squamous cell carcinoma: concepts and future directions. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13(1):99-112. doi:10.1016/S1055-3207(03)00130-3
60. Kusano H, Shimizu S, Koya RC, et al. Human gelsolin prevents apoptosis by inhibiting apoptotic mitochondrial changes via closing VDAC. *Oncogene.* 2000;19(42):4807-4814. doi:10.1038/sj.onc.1203868
61. Koya RC, Fujita H, Shimizu S, et al. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release. *J Biol Chem.* 2000;275(20):15343-15349. doi:10.1074/jbc.275.20.15343
62. Yang J, Ramnath N, Moysich KB, et al. Prognostic significance of MCM2, Ki-67 and gelsolin in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:1-10. doi:10.1186/1471-2407-6-203
63. Chen C-C, Chiou S-H, Yang C-L, et al. Secreted gelsolin desensitizes and induces apoptosis of infiltrated lymphocytes in prostate cancer. *Oncotarget.* 2017;8(44):77152-77167. doi:10.18632/oncotarget.20414
64. Wang PW, Abedini MR, Yang LX, et al. Gelsolin regulates cisplatin sensitivity in human head-and-neck cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(12):2760-2769. doi:10.1002/ijc.28928