

# SKUAMÖZ HÜCRELİ LARİNKS KANSERİNDE p53 MUTASYONU VE p21 SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRÜ EKSPRESYONUNUN SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Nergis Salman,<sup>1</sup> İstemihan Akın,<sup>2</sup> Sema Hücümenoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Bölümü, Ankara

<sup>2</sup> Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, p53 tümör supresör gen ve hücre siklus regülatuar proteini olan p21'in larinks kanserlerinde sağkalım ve prognostik faktörlerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Larinks karsinomu tanısı ile larenjektomi geçiren tamamı erkek 20 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kliniğimizde takip edilen hastaların sağkalımları tespit edildi. Tümör dokuları p53 tümör supresör geni ve hücre siklus regülatuar proteini olan p21 yönünden yapılan immünohistokimyasal incelemelerle değerlendirildi. p21 ve p53 açısından boyanma özellikleri ile hastaların sağkalımları ve klinik evre, tümör yeri, histolojik derece, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, ektrakapsüler yayılım (EKY) gibi prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** 20 erkek hastanın, yaş ortalaması 56,9 (42-70) yılı. 10 hastada (%50) p53 için immünojenik boyanma gösterirken, 18 hastada (%90) p21 için boyanma saptanmıştır.

**Sonuç:** p21 ile boyanma istatistiksel olarak p53 ile boyanmadan daha fazla saptandı ( $p<0,05$ ). p53 tümör supresör gen ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CDKI) p21 ekspresyonu ile larinks kanserli hastaların sağkalımları ve klinik evre, tümör yeri, histolojik derece, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, EKY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Larengeal kanserde p21 ve p53 ekspresyonunun klinik önemini ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Larinks kanseri, p53 tümör supresör gen, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21 Nobel Med 2014; 10(1): 68-73

**THE RELATIONSHIP BETWEEN EXPRESSION OF THE CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR p21 AND MUTATION OF p53 TUMOR SUPPRESSOR GENE AND THE SURVIVAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN THE SQUAMOUS CELL LARYNX CARCINOMA**

**ABSTRACT**

**Objective:** The purpose of this study was to examine the expression of the p21 cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) and p53 tumor suppressor gene of the larynx carcinoma for prognostic effects and survival.

**Material and Method:** We analyzed expression of CDKI p21 and p53 protein presence in squamous cell carcinomas of the larynx in 20 male cases, retrospectively. The survivals of followed patients were determined and the expression of the CDKI p21 and mutation of p53 tumor suppressor gene was detected using immunohistochemistry. The relationship

between immunohistochemical staining with survival, clinical stage, tumor localization and size, histological stage, lymph node metastasis and extracapsular extension were evaluated.

**Results:** Twenty male patients had a mean age of 56.9 (min-max, 42-70) years. In immunohistochemical analysis, we found 10 patients (50%) positive for p53 and 18 patients (90%) positive for p21.

**Conclusion:** We found the expression of p21 higher than p53 in larynx carcinoma ( $p < 0.05$ ). No correlation was observed between p53 and p21 expression and tumor location, stage, histopathological grade, lymph node metastasis and extracapsular extension ( $p > 0.05$ ). Further studies should be undertaken to evaluate whether the assessment of p21 and p53 expression have clinical significance in larynx carcinoma.

**Key Words:** Cancer of larynx, tumor suppressor protein p53, cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Nobel Med* 2014; 10(1): 68-73

**GİRİŞ**

Larinks kanseri, baş boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur ve 40 yaşından sonra daha sık rastlanmaktadır. Tüm kanserler içinde kadınlarda %0,4, erkeklerde %2-3 oranında görülür.<sup>1,2</sup>

Larinks kanserinde etyolojik ve prognostik faktörler üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Klinik evre, tümör yeri, histolojik derece, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, hastanın genel durumu prognostik önemi olan faktörlerdir.<sup>1,3-7</sup>

p53, DNA replikasyonunu, hücre proliferasyonunu ve hücre ölümünü düzenleyen nükleer fosfoproteindir.<sup>8</sup> p53, tümör supresör gen olup, DNA tamirinde önemli rol oynar ve baş-boyun kanserlerinde %39-45 oranında mutasyona uğramıştır.<sup>9-12</sup> Bazı çalışmalarda larinks kanserlerinde p53 ekspresyonunun artması ile gösterilen proliferasyon kontrolünün bozulmasının kanser gelişimiyle ilgili olduğu anlaşılmış ve prognostik olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>1,13-16</sup> Yüksek p53 ekspresyonunun larinks kanserlerinin %60'ında gözlemlendiği rapor edilmiştir.<sup>13</sup> p53 mutasyonunun karsinogenezdeki birçok basamaktan biri olduğu düşünülmektedir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CPKIs) p21, hücre döngüsünü kontrol eden protein ailesinin bir parçasıdır ve mitoz bölünmenin G0 dinlenme fazından G1 fazına aşamalı geçişine aracılık etmede önemlidir.<sup>17,18</sup> p21 ekspresyonu p53 tarafından kontrol edilmektedir ve apoptozis ve hücre siklus durdurulması gibi bazı tümör supresör etkileri düzenlediği düşünülmektedir. p21'in genetik bozuklukları sık görülmektedir.<sup>19</sup> Peschos ve ark.'nın yaptıkları çalışmada

larinks karsinomasında p21 ekspresyonu %58,9 oranında bulunmuş ve kanser hücrelerinde p21, siklin D ve E arasında güçlü pozitif bir ilişki gösterilmiştir ve bu durumun yüksek proliferatif agresif tümörlerde, siklinlerle p21'in koekspresyonunu gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Patel ve ark. yaptıkları çalışmada larinks kanserinde aberran p21 ekspresyonu olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>21</sup> Yüksek p21 seviyeleri ile larinks ve baş-boyun kanserlerinde klinik seyir arasında ters korelasyon olduğu rapor edilmiştir.<sup>22-24</sup> Scambia ve ark. yaptıkları çalışmada neoplastik laringeal dokularda yüksek p21 ekspresyonunun malign fenotip ile ilişkili olabileceğini ve p21 seviyesinin larinks kanserinde normal dokudan daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>25</sup>

Çalışmamızda larinks skuamöz hücreli karsinomunda p53 ve p21 ekspresyonunun sağkalıma etkisi ve prognostik parametrelerle olan ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

**MATERYAL ve METOD**

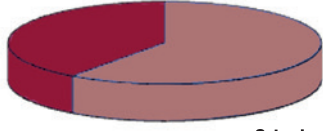
Çalışmamızda larinks skuamöz hücreli kanser tanısı alıp total/parsiyel larenjektomi, radikal/fonksiyonel boyun diseksiyonu operasyonu geçiren ve endikasyon olması durumunda radyoterapinin tedaviye eklendiği 20 vaka üzerinde rastlantısal olarak çalışıldı.

Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), tümörün anatomik yerleşimi, patolojik materyalde metastatik lenf nodu tutulumu ve ekstrakapsüler yayılım (EKY) varlığı, histolojik diferansiyasyon derecesi, pre-operatif trakeotomi →

**SKUAMÖZ HÜCRELİ LARINKS KANSERİNDE p53 MUTASYONU VE p21 SİKLİN BAĞIMLI KINAZ İNHİBİTÖRÜ EKSPRESYONUNUN SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

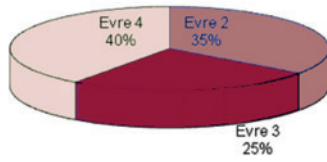
Tablo 1: Vakaların p53 ve p21 boyanma özelliklerine göre dağılımı				
	Boyanma			
	Yok n (%)	Hafif n (%)	Orta n (%)	Şiddetli n (%)
p53	10 (%50)	1 (%5)	2 (%10)	7 (%35)
p21	2 (%10)	5 (%25)	0	13 (%65)

#### İyi derecede diferansiye

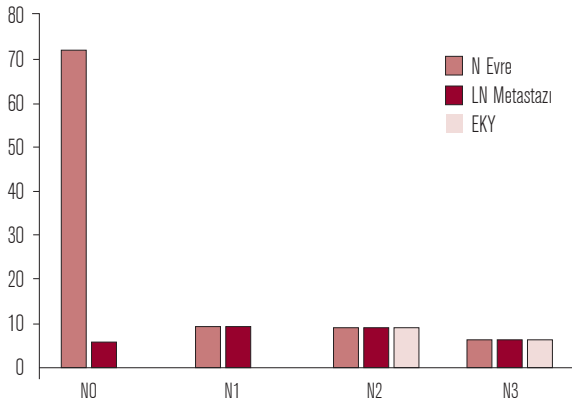


#### Orta derecede diferansiye

Şekil 1: Vakaların histolojik diferansiyasyonlarına göre dağılımı.



Şekil 2: Vakaların evrelere göre dağılımı.



Şekil 3: Lenf nodu evresine göre EKY'nin dağılımı

açılıp açılmadığı tespit edildi. Klinik evrelendirme 2002 Amerikan Kanser Komitesi (AKK)'nin TNM sınıflamasına göre yapıldı. Sigara-alkol kullanım varlığı, kullanım süre ve miktarları sorgulandı. Kliniğimizde takip edilen hastaların sağkalımları tespit edildi.

Tümör dokuları p53 tümör supresör geni ve hücre siklus regülatuar proteini olan p21 yönünden, hastanemiz patoloji kliniğinde immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Doku örnekleri %10'luk formalinle tespit edilip ve parafine gömülerek 4-5 mikrometre kalınlığında kesitler elde edildi. İmmünohistokimyasal boyama aşamasında, olası doku kayıplarına karşı boyasız kesitler 1/10 oranında distile su ile dilüe edilmiş poly-L-Lysine solüsyonunda 5 dakika ve 60 derecelik

ısıda etüvde bir gece bekletildi. İmmünohistokimyasal boyama strept-avidin-protein peroksidaz boyama yöntemi ile yapıldı. Doku kesitlerinde p21/WAF1 Ab-3 (DCS-60.2) Mouse M.ab (Neomarker), p53 (clone D0-7, Novocastra) antiserumları kullanıldı.

### İmmünohistokimyasal Çalışmanın Değerlendirilmesi

Lamlar patolog tarafından p53 pozitifliği, nükleer boyanmanın tüm tümör parankimi içindeki oranları belirlenerek kaydedildi. p53 için nükleusların hiç boyanmadığı olgular "0", nükleusların %10'un altında boyanma gösterdiği olgular (+1) / Hafif, %10-50 arasında boyanma +2/ Orta, %50'nin üzerinde boyanma +3/ Şiddetli olarak değerlendirildi. p21 için %5'ten az boyanma düşük, %5'ten fazla olması ise yüksek olarak gruplandırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizde nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare gerçeklik testi (Fisher's Exact Testi) kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 20 vakanın tamamını skuamöz hücreli larinks kanseri tanısı alıp total/parsiyel larenjektomi yapılan hastalar oluşturuyordu. Hastaların tamamı erkek, yaş ortalaması 56,9 (42-70) yıldı. Histopatolojik olarak 12 vaka (%60) orta derecede diferansiye, 8 vaka (%40) iyi derecede diferansiye olarak rapor edildi (Şekil 1).

T ve N evrelendirmesine göre 7 hasta (%35) T4, 6 hasta (%30) T2, 4 hasta (%20) T3 ve 3 hasta (%15) da T1 evresinde idi.

Vakaların 2'si (%10) N1, 2'si (%10) N2b ve 1'i (%5) de N3 olarak saptandı. 15 (%75) hasta N0 olarak değerlendirildi.

Evrelere göre vakaların dağılımı ise 8 hasta (%40) evre 4, 7 hasta (%35) evre 2, 5 hasta (%25) evre 3 olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).

Ameliyat materyalinin histopatolojik incelemesinde boyun diseksiyonu yapılan 17 vakanın 6'sında metastatik lenf nodu tutulumu, 3'ünde EKY tespit edildi. Metastatik lenf nodu tutulumu N evresine göre 2 tane N1 evresindeki hastada, 2 tane N2b evresindeki hastada, 1 tane N3 evresindeki hastada ve 1 tane de N0 hastada tespit edildi. EKY olan hastalar N2b (n=2) ve N3 (n=1) evresindeki hastalardı (Şekil 3).→

**Tablo 2:** Hastaların Klinikopatolojik Bulguları

Hasta No	Yaş	T	N	Tm Yerleşimi	LN Met.(ad.)	Histolojik Diferansiasyon	Preop. Trakeotomi	Tümör Boyutu (cm)	EKY	Sigara	Alkol	Sağ Kalım (Ay)	Ex.
1	47	4	0	SG		Orta	Var	3x2,5	Yok	+	-	71	
2	62	1	1	SG	3	Orta	Yok	3x3	Yok	+	-	72	
3	42	1	1	SG	3	İyi	Yok	4x3	Yok	+	+	75	
4	59	1	2b	SG	7	Orta	Yok	10x7	Var	+	+	25	+
5	52	4	0	TG		Orta	Yok	9x6	Yok	+	-	87	
6	61	4	0	SG		İyi	Yok	9,5x7,5	Yok	+	-	84	
7	67	4	3	TG	Konglomere	Orta	Yok	4x4	Yok	+	-	8	+
8	70	4	0	SG		İyi	Yok	2x1,5	Var	+	-	16	+
9	46	2	0	SG	10	Orta	Yok	3x2	Yok	+	+	85	
10	58	2	0	TG		Orta	Yok	4x2	Yok	+	-	86	
11	70	2	0	TG		İyi	Yok	2,5x2	Yok	+	-	81	
12	55	4	0	SG		Orta	Yok	2x2	Yok	+	-	14	+
13	61	3	0	G		İyi	Var	3,5x2	Yok	+	+	80	
14	60	2	0	TG		Orta	Yok	1,6x1	Yok	+	-	82	
15	62	3	0	TG		Orta	Yok	6x5	Yok	+	-	84	
16	62	2	0	TG		İyi	Yok	1,5x1,5	Yok	+	-	86	
17	48	3	0	TG		İyi	Yok	4x2,5	Yok	+	+	99	
18	50	2	0	SG		İyi	Yok	4x2,5	Yok	+	+	77	
19	43	3	0	G		Orta	Yok	2x2	Yok	+	-	16	+
20	63	4	2b	TG	8	Orta	Yok	4x2	Var	+	-	60	+

Tm:Tümör, LN met: Lenf nodu metastazi, EKY: Ekstrakapsüler yayılım, SG: Supraglottik, G: Glottik, TG: Transglottik

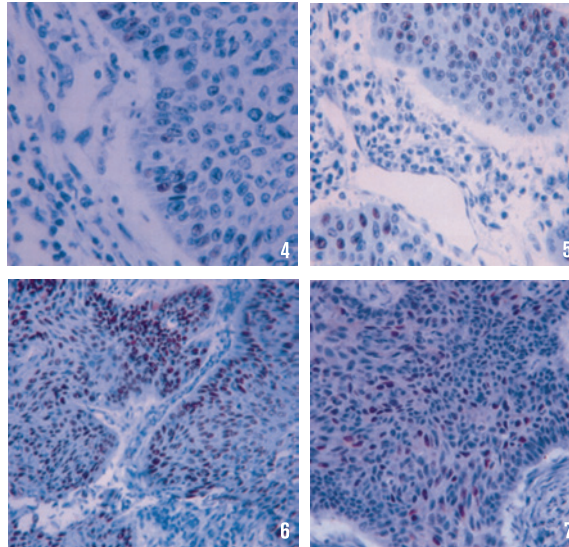
Hastalarımızın 10 (%50)'ü p53 için immünohistokimyasal boyanma göstermemiştir. Boyanma oranlarına göre 1 hasta (%5) p53 için hafif immünohistokimyasal boyanma gösterirken (Şekil 4), 2 hasta (%10) orta, 7 hasta (%35) da şiddetli boyanma göstermiştir (Şekil 5).

p21 için ise %5'ten az boyanma düşük (Şekil 6), %5'ten fazla olması ise yüksek olarak gruplandırıldı (Şekil 7).

Hastalarımızdan biri p53 ve p21'in her ikisi için de immünohistokimyasal boyanma göstermemiştir. 9 hasta p53 için boyanma göstermezken p21 için boyanma göstermiş; 1 hasta da p21 için boyanma göstermezken p53 için boyanma göstermiştir. Vakaların p21 ve p53 için immünohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Vakalarımızın p53 ve p21 ile immünohistokimyasal boyanma ile yaş, tümör diferansiasyonu, tümör evresi, tümör yerleşim yeri, metastatik lenf nodu tutulumu varlığı, EKY, sigara içim süre ve miktarı, alkol kullanımı ve sağkalım değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Metastatik lenf nodu tutulumu ile p21 boyanması karşılaştırıldığında  $p=0,079$  olarak bulundu.

Vakalarda p21 ile immünohistokimyasal boyanma p53 ile boyanmadan istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).



Şekil 4: p53 ile hafif boyanma x440. Şekil 5: p53 ile şiddetli boyanma x220.

Şekil 6: p21 düşük ekspresyonu x440. Şekil 7: p21 yüksek ekspresyonu x440.

Hastaların tümör diferansiasyonu, tümör yerleşimi, evre, T ve N evresi, metastatik lenf nodu tutulumu, EKY, sağkalım ve alkol-sigara kullanımı ile ilgili özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

## TARTIŞMA

Larinkste en sık karşımıza çıkan malignite skuamöz →

SKUAMÖZ HÜCRELİ  
LARINKS KANSERİNDE p53  
MUTASYONU VE p21 SIKLIĞI  
BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRÜ  
EKSPRESYONUNUN  
SAĞKALIM VE PROGNOZİK  
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

hücreli kanserdir. Etyolojik ve prognostik faktörleri üzerinde çalışmaların halen devam ettiği larinks kanserlerinde dünyaca kabul gören prognostik faktörler mevcuttur. Bunlar tümör yerleşim yeri, boyunda metastatik lenf nodu varlığı, histolojik diferansiyasyon derecesi, klinik evredir.<sup>26</sup> Bu faktörlerin yanı sıra onkogen ve tümör supresör genlerin de larinks kanserinin davranışında etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>27,28</sup> Son zamanlarda larinks skuamöz hücreli kanserlerinde p53 gen mutasyonlarının ve p21 ekspresyonunun prognostik önemini araştıran çalışmalar yapılmıştır.<sup>11,15</sup>

p53 tümör supresör genin karsinogenezdeki rolü bilinmektedir ve larinks karsinomunda moleküler marker olarak rolü yaygın olarak bildirilmiştir. Barbatis ve ark. yaptıkları çalışmada 28 displazi ve 41 larinks karsinom vakasında kontrol grubuna kıyasla yüksek p53 ekspresyonu saptamışlardır.<sup>29</sup> Garazzo ve ark. p53 yüksek ekspresyonunu kanser gelişimi ile ilişkili bulmuşlardır.<sup>30</sup> Jeannon ve ark. 114 larinks displazisi olan hastada yaptıkları çalışmada p53 ve p21 ekspresyonu ile displazi derecesi veya larinks kanser riski arasında ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir.<sup>31</sup> Yapılan çalışmalarda larinks kanserlerinde p53 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak yaklaşık %50 oranında tespit edilmiştir.<sup>13,32</sup>

Bizim çalışmamızda da p53 ile immünohistokimyasal olarak boyanma oranı %50 olarak tespit edildi ve bu oran birçok çalışmayla paralellik göstermektedir.

p53 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.<sup>33</sup> Çalışmamızda p53 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu, tümör yerleşim yeri, evre, metastatik lenf nodu tutulumu, EKY ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Poljak ve arkadaşları, epitelyal hiperplaziden karsinomaya kadar olan değişikliklerde, morfolojik değişikliğin ciddiyetine göre p53 pozitifliğinin arttığını rapor etmişler.<sup>13</sup>

Çalışmamızda p53 için immünohistokimyasal boyanma ile tümör evresi arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte, erken evre tümörlerde p53 ile immünohistokimyasal olarak boyanmama oransal olarak daha fazla idi.

Çalışmamızda tümör yerleşim yeri ile p53 için immünohistokimyasal boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak supraglottik tümörlerde oransal olarak p53 ile boyanma daha fazla tespit edildi. Vücutta diğer birçok tümörde (mide, küçük hücreli dışı akciğer, prostat ve meme karsinomu) p21 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olarak rapor edilmiştir. Fakat p21 ekspresyonunun larinks kanserindeki prognostik önemi halen bilinmemektedir.<sup>34,35</sup>

Pruneri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük p21 ekspresyonu ile metastatik lenf nodu tutulumu arasında ilişki rapor edilmiştir.<sup>35</sup> Çalışmamızda p21 ile immünohistokimyasal boyanma ile metastatik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,079$ ). Ancak bu bulgu, vaka sayısının artırılarak yapılacağı çalışmaların bu ilişkiyi ortaya koymaya yardımcı olacağını düşündürmektedir.

Yuen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada p21 ekspresyonu ile yaş, tümörün yerleşim yeri ve T evresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.<sup>34</sup> Bu çalışma ile uyumlu olarak vakalarımızda tümör yerleşim yeri, evre, EKY ile p21 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Jeanon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iyi diferansiye larinks kanserinde yoğun, kötü diferansiye kanserde p21 ile zayıf boyanma rapor edilmiştir.<sup>22</sup> Çalışmamızda iyi diferansiye olan vakalarımızda oransal olarak daha fazla p21 ile yüksek boyanma olduğunu tespit ettik. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Histolojik diferansiyasyon ile p53 ekspresyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Perez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da p53 proteini ile sağkalım arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir.<sup>36</sup>

Yuen ve ark., Jeannon ve ark. ile Pruneri ve ark. yaptıkları çalışmalarda p21 ekspresyonunun yaşam süresini azalttığı bildirilmiştir.<sup>22,34,35</sup>

Bazı çalışmalarda p53 ile hayatta kalma süresi arasında ilişki olduğu, bazı çalışmalarda ise olmadığı belirtilmiştir.<sup>37,38</sup> Çalışmamızda hayatını kaybeden hastalarımızdan 3'ü p53 ile şiddetli, 1'i orta boyanma gösterirken; 4'ü p21 ile yüksek, 1'i de düşük boyanma gösteriyordu. Hayatını kaybeden 6 hastadan 4'ü T4 tümörü olan hastalardı. p53 ve p21 ekspresyonlarını ayrı ayrı sağkalımla analiz ettiğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Pruneri ve ark. yaptıkları çalışmada p53 gen mutasyonu ile tümörün p21 ekspresyonu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.<sup>35</sup> Çalışmamızda p21 ile boyanma istatistiksel olarak p53 ile boyanmadan daha fazla saptandı ( $p<0,05$ ).

## SONUÇ

p53 gen mutasyonunun larinks karsinogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak prognostik faktörlerle direkt bir ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. Bu durum p53 gen mutasyonunun karsinogenezin sadece ilk aşamalarında etkili olduğunu düşündürmektedir. →

Bu çalışmada p53 tümör supresör gen ve CDKI p21 ekspresyonu ile larinks kanserli hastaların sağkalım ve prognostik faktörlerle arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. p21'in hücre siklusu üzerine etkileri larinks kanseri ile ilişkisi açısından

merak uyandırmaktadır. p53 tümör supresör gen ve p21'in larinks kanserli hastalarda tümör progresyonu ve prognoz üzerindeki rolünün anlaşılması için vaka sayısının artırılarak daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



<b>i</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Nergis Salman Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, 06110 Dışkapı, Ankara <a href="mailto:nergissalman@hotmail.com">nergissalman@hotmail.com</a>
<b>✓</b>	<b>GÖNDERİĞİ TARİH:</b> 27 / 07 / 2013 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 24 / 12 / 2013

## KAYNAKLAR

1. Kaya S. Larinks Kanseri. Larinks Hastalıkları. Bölüm 17. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002; 539-590.
2. Gopal H, Frankenthaler R, Freid M. Advanced Cancer of the Larynx. In: Bailey BJ, Calhoun KH eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Third edition. 2001; 2: 1505-1521.
3. Silvestri F, Bussani R, Stanta G, Cosatti C, Ferlito A. Supraglottik versus glottik laryngeal cancer. Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992; 54: 43-48.
4. Wiernick G, Millard PR, Haybittle JL. The predictive value of histologic classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. Histopathology 1991; 19: 411-417.
5. Small W Jr, Mittal BB, Brand WN, et al. Results of radiation therapy in early glottic carcinoma. Multivariate analysis of prognostic and radiation therapy variables. Radiology 1992; 183: 789-794.
6. Barona de Guzman R, Martorell MA, Basterra J, et al. Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. Laryngoscope 1993; 103: 538-540.
7. Gallo O, Libonati GA, Gallina E, et al. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1991; 117: 1007-1010.
8. Foster BA, Coffey HA, Morin MJ, Rastinejad F. Pharmacological rescue of mutant p53 conformation and function. Science 1999; 286: 2507-2510.
9. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. Cancer Res 1991; 51: 6304-6311.
10. Smith B, Haffty B, Sasaki CT. Molecular markers in head and neck squamous cell carcinoma: Their biological function and prognostic significance. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 221-228.
11. Chomchai JS, Du W, Sarkar FH, et al. Prognostic Significance of p53 Gene Mutations in Laryngeal Cancer. Laryngoscope 1999; 109: 455-459.
12. Wolf C, Flechtenmacher C, Dietz A, et al. p53 – Positive Tumor – Distant Squamous Epithelia of the Head and Neck Reveal Selective Loss of Chromosome 17. Laryngoscope 2004; 111: 698-704.
13. Poljak M, Nina G, Vinko K, Dusan F, Janez F. Overexpression of p53 protein in benign and malignant laryngeal epithelial lesions. Anticancer Research 1996; 16: 1947-1952.
14. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology, 7. Edition W.B. Saunders Company Philadelphia 2003; pp. 165-210.
15. Vielba R, Bilbao J, Ispizua A, et al. p53 and Cyclin D1 as Prognostic Factors in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. Laryngoscope 2003; 113: 167-172.
16. Nogueira CP, Dolan RW, Gooley J, et al. Inactivation of p53 and Amplification of Cyclin D1 Correlate With Clinical Outcome in Head and Neck Cancer. Laryngoscope 1998; 108: 345-350.
17. Morgan DO. Principles of CDK regulation. Nature 1995; 374: 131-134.
18. Pines J. Cyclins & cyclin-dependent-kinases: a biochemical view. Biochem J 1995; 308, 697-711.
19. El-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. Cancer Res 1994; 54, 1169-1174.
20. Peschos D, Tsanou E, Stefanou D, et al. Expression of cyclin-dependent kinases inhibitors p21(WAF1) and p27(KIP1) in benign, premalignant and malignant laryngeal lesions. correlation with cell cycle regulatory proteins. In Vivo 2004; 18: 719-724.
21. Patel V, Jakus J, Harris CM, et al. Altered expression and activity of G1/S cyclins and cyclin-dependent kinases characterize squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Cancer 1997; 73: 551-555.
22. Jeannon JP, Soames J, Lunec J, et al. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21(WAF1) and p53 tumour suppressor gene in laryngeal cancer. Clin Otolaryngol 2000; 25: 23-27.
23. Hirvikoski P, Kellokoski JK, Kumpulainen EJ, et al. Down-regulation of p21/WAF1 is related to advanced and dedifferentiated laryngeal squamous cell carcinoma. J Clin Pathol 1999; 52: 440-444.
24. Erber R, Klein W, Andl T, et al. Aberrant p21 (CIP1/WAF1) protein accumulation in head-and-neck cancer. Int J Cancer 1997; 74: 383-389.
25. Scambia G, Catozzi L, Benedetti-Panici P, et al. Expression of ras oncogene p21 protein in normal and neoplastic laryngeal tissues: correlation with histopathological features and epidermal growth factor receptors. Br J Cancer 1994; 69: 995-999.
26. Rosai J. Larynx and trachea. Ackerman's Surgical Pathology, 8th edition, New York: Mosby 1996; 321-328.
27. Sarkar FH, Sakr WA, Li YW, Jacops J, Crissman JD. Tumor suppressor p53 gene mutation in squamous cell carcinoma of the larynx. Diagn Mol Pathol 1996; 5: 201-205.
28. Rowley H, Roland NJ, Helliwell TR, et al. p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. Clin Otolaryngol 1998; 23: 57-62.
29. Barbatis C, Loukas L, Grigoriou M, et al. Overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma and dysplasia. J Clin Pathol Clin Mol Pathol 1995; 48: 194-197.
30. Garozzo A, Cutrona D, Palmeri S, et al. The role of p53 tumour suppressor gene as a prognostic factor in laryngeal squamous cell carcinoma. Acta Otorhinol Ital 1999; 19: 342-347.
31. Jeannon JP, Soames JV, Aston V, Stafford FW, Wilson JA. Molecular markers in dysplasia of the larynx: expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p21, p27 and p53 tumour suppressor gene in predicting cancer risk. Clin Otolaryngol Allied Sci 2004; 29: 698-704.
32. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, et al. The role of the p53 tumor suppressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 1118-1122.
33. Shin DM, Kim J, Ro JY, et al. Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. Cancer Res 1994; 54: 321-326.
34. Yuen PW, Lam KY, Choy JT, Ho WK, Wei W. Clinicopathological Significance of p53 and p21 Expression in the Surgical Treatment of Laryngeal Carcinoma. Anticancer Research 2000; 20: 4863-4866.
35. Pruneri By G, Pignataro L, Carboni N, et al. Clinical Relevance of Expression of the CIP/KIP Cell-Cycle Inhibitors p21 and p27 in Laryngeal Cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 3150-3159.
36. Perez-Carro Rios A, Lozano Ramirez A, Garcia Cabellero T, Labella T, Clemente Garcia A: An immunohistochemistry study of p53 protein in squamous cell carcinoma of the larynx. Acta Otorinolaryngol Esp 2003; 54: 263-268.
37. Kropveld A, Slootweg PJ, Blankenstein MA, Terhaard CH, Hordijk GJ. Ki-67 and p53 in T2 laryngeal cancer. Laryngoscope 1998; 108: 1548-1552.
38. Narayana A, Vaughan ATM, Gunaratne S, et al. Is p53 an independent prognostic factor in patients with laryngeal carcinoma? Cancer 1998; 82: 286-291.