



# Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında fas, fas ligand ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Murat Hakan Karabulut<sup>1</sup>, Müberra Seğmen Yılmaz<sup>1</sup>, Cumhuri Selçuk Topal<sup>1</sup>, Medine Murtazaoglu<sup>2</sup>, Dilek Yavuzer<sup>3</sup>, Nimet Karadayı<sup>3</sup>, Gözde Kır<sup>1</sup>

## ÖZET:

Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında fas, fas ligand ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

**Amaç:** Fas (CD95-Apo1) ve bunun ligandı Fas-ligand (FasL) apoptozun (programlı hücre ölümü) düzenlenmesinde önemli bir moleküler marker'dır. Bu retrospektif çalışmada larinks kanserlerinin %96'sını oluşturan skuamöz hücreli karsinomlarda (SHK) Fas ve Fas-ligand ekspresyonu ve bunun klinik, histopatolojik parametreler ile ilişkisi, prognoz üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Larinkste SHK tanısı almış 53 olgunun parafin bloklarından elde edilen kesitlere CD95 (FAS) Ab-4 (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 dakika) ve FAS Ligand (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 dakika) ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

**Bulgular:** Tümör hücrelerinde Fas ekspresyonu ile; histolojik grade arasında ( $p<0.01$ ) ve FasL arasında ( $p<0.05$ ) pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada Fas ekspresyonunun larinks SHK'larında histolojik grade ile ilişkili olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Fas, FasL, Larinks skuamöz hücreli karsinomları

## ABSTRACT:

Fas and fas-ligand expressions and their relationship with clinicopathologic parameters in laryngeal squamous cell carcinomas

**Objective:** Fas (Apo-1, CD95) and its ligand Fas-Ligand (FasL) are important molecular markers for the regulation of the apoptosis (programmed cell death). In this retrospective study, expression of Fas and FasL and their relationship with the clinical, histopathologic parameters and prognosis, in squamous cell carcinomas (SCC) which consists 96% of laryngeal cancers, was investigated.

**Materials and method:** Immunohistochemical staining for the CD95 (FAS) (Ab-4 Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 minutes) and FasL (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 minutes) was applied on the slides obtained from paraffin blocks of the 53 laryngeal SCC.

**Results:** We found significantly positive relationship ( $p<0.01$ ) between the Fas expression and histologic differentiation and between Fas and FasL ( $p<0.05$ ) at the tumor cells.

**Conclusion:** In this study, Fas and FasL are found to be in correlation with histologic grade.

**Key words:** Fas, FasL, laryngeal squamous cell carcinomas

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44(4):145-51

<sup>1</sup>Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye, <sup>2</sup>Dr., Şehit Kamil Devlet Hastanesi, Gaziantep-Türkiye, <sup>3</sup>Dr., Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Murat Hakan Karabulut, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-632-1818/1311

E-posta / E-mail: murhak@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 4 Ocak 2010 / January 4, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 8 Kasım 2010 / November 8, 2010

## GİRİŞ

Fas, apoptoz 1 veya CD95 olarak da adlandırılan ve molekül ağırlığı 45 kd olan tip 1 membran proteindir ve tümör nekroz faktör (TNF) ailesine aittir. Ana fonksiyonu apoptozu tetiklemektir (1,2). Agonistik antikörlerin ya da doğal ligandının (FasL) bağlanmasıyla apoptotik sinyali iletir. FasL, cDNA'nın kodladığı molekül ağırlığı 40kd olan, TNFR ailesine ait, tip 2 membran proteindir (1,2,3). Fas normal dokularda,

lenfoid ve epitelyal hücrelerde eksprese olurken, FasL normal koşullarda aktive T-lenfositlerde, göz, testis, beyin gibi nonlenfoid organlarda eksprese olur (4). FAS geni insanlarda 10. kromozomun uzun kolunda, FASL geni ise 1. kromozomda lokalizedir (1).

Fas'ın kendisinin enzimatik aktivitesi yoktur. Bu nedenle apoptotik sinyalin sitoplazmik Fas bağlayıcı proteinler ve/veya Fas modifikasyon yolu ile iletildiği düşünülmektedir (5). Fas aracılı apoptozu karşı hassas dokuların yok olmasını önlemek için, FasL ekspresyo-

nunun sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Apoptoz reseptörü olan Fas'ın pek çok farklı dokuda niçin eksprese olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Fas ekspresyon kaybının en ciddi sonuçları, hücrelerin Fas aracılı apoptoz yoluyla kendilerini ortadan kaldırmadan önce FasL eksprese etmesiyle ortaya çıkar. FasL'larıyla, Fas eksprese eden lenfositlere karşı saldırırlar ve normalde tümör hücrelerini öldürmesi beklenen T-lenfositleri, Fas aracılı apoptoz yoluyla ortadan kaldırılırlar. Böylece FasL eksprese eden tümör, immün ayrıcalıklı bir doku gibi davranır (3).

Tümörlerde Fas-FasL aracılı apoptozun prognostik önemini araştırmaya yönelik çalışmaların sayısı giderek artmakta olup farklı tümörlerde değişik sonuçlar elde edilmektedir (6).

Biz çalışmamızda larinks SHK'larında, Fas ve FasL ekspresyonunu, bunun klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisini, prognoz üzerindeki etkilerini araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniğinde tanı alan 53 larinks SHK olgusu incelendi. Olgulara ait arşiv kayıtları ve tüm preparatlar (hazır lam ve parafin blok) yeniden gözden geçirilerek değerlendirildi. İmmünohistokimyasal inceleme için tümörlere ait en uygun parafin bloklar seçildi.

Tümörlerin 2-3µm'lik parafin kesitleri özel lamlara alınarak bir gece etüvde 37°C'de inkübe edildi. Kesitler deparafinize ve dehidrate edildi. 10mM sitratlı tampon (pH:6) çözeltisi içerisinde mikrodalga fırında 750Watt'da 4,5 dakika ve 160 Watt'da 3x4,5 dakika ısıtıldı, %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak 15 dakika bekletildi. Daha sonra sırasıyla, protein blok solüsyonu ile 10 dakika, primer antikor, sekunder antikor ile 15 dakika ve streptavidin-HRP ile 15 dakika işleme alındı. Kromojen olarak aminoetil karbazol damlatılarak 10 dakika beklendi.

Primer antikor olarak; CD95 (FAS) Ab-4 (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 dakika), Fas Ligand (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision Corp. Neomarkers, Fremont CA, USA. 60 dakika) kullanıldı.

Pozitif kontroller olarak FAS için tümör kesitlerin-

deki stromal lenfoplazmositer hücreler internal kontrol olarak, FASL için prostat kesitleri kullanıldı.

İmmünohistokimyasal incelemede FAS pozitifliği hücre membranında ve intrasitoplazmik granüler olarak izlendi. FasL pozitifliği membranöz ve sitoplazmik boyanma şeklinde izlendi (Resim 1).

Fas ve FasL için boyanan neoplastik hücrelerin yüzdesi bulunarak gruplara ayrıldı: İmmünreaktivite; yok (1), %1-10 arasında (2), %11-25 arasında (3) ve %25'ten fazla (4). Boyanma şiddeti dikkate alınmadı.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrelerin ikili grup karşılaştırılmalarında, parametreler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden Student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's Rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 53 hastanın 3'ü (%5.7) kadın, 50'si (%94.3) erkek olup yaşları 35-76 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 57.40±10.15'tir.

Ortalama tümör çapı 2.82±1.18 cm'dir, tümörlerin 7'si (%13) iyi, 33'ü (%62) orta ve 13'ü (%25) kötü diferansiyedir. Olguların 27'si (%51) supraglottik, 20'si (%37) glottik, 2'si (%4) subglottik ve 4'ü (%8) transglottik tümörlerden oluşmaktadır.

Tümör çevresinde, 18 (%34) olguda zayıf, 24 (%45) olguda orta ve 11 (%21) olguda şiddetli iltihabi yanıt mevcuttur. Tümör çevresi desmoplazik yanıt; 27 (%51) olguda zayıf, 16 (%30) olguda orta ve 10 (%19) olguda şiddetlidir.

Vasküler/lenfatik invazyon 16 (%30) olguda, Perinöral invazyon 29 (%55) olguda, Kartilaj invazyonu 13 (%24) olguda mevcuttur.

Primer tümör, 4 (%8) olgu T1, 10 (%19) olgu T2, 26 (%49) olgu T3, 13 (%24) olgu T4'tür. 36 (%68)

olgu N0, 7 (%13) olgu N1, 10 (%19) olgu N2'dir.

Olguların 4 (%8)'ü evre 1, 10 (%19)'u evre 2, 20 (%38)'si evre 3 ve 19 (%35)'u evre 4'tür.

Fas ile İmmünohistokimyasal olarak 17 (%33) olguda boyanma olmadı. 19 (%36) olguda %1-10, 11 (%20) olguda %11-25 ve 6 (%11) olguda %25'ten fazla boyanma görüldü.

Fas ekspresyonu ile olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulun-

madı ( $p>0.05$ ).

Fas ekspresyonu ile olguların tümör çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

Fas boyanma oranı iyi diferansiye tümörlerde anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.01$ ). Fas ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, vasküler/lenfatik invazyon, perinöral invazyon, kartilaj invazyonu, iltihabi ve desmoplazik yanıt, tümör evresi, lenf nodu

**Tablo 1: Fas ekspresyonu ile yaş ve tümör çapı ilişkisi**

	FAS								Test ist.; p
	1 (n=17)		2 (n=19)		3 (n=11)		4 (n=6)		
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
Yaş	56,94±9,50	56	54,63±10,04	54	57,54±10,45	57	67,17±7,47	65,5	KW:6,473 p:0,091
Tümör çapı	2,58±1,18	2,5	2,86±1,28	3	3,09±1,16	3,5	2,83±1,08	2,7	KW:1,922 p:0,589

KW: Kruskal Wallis Testi

**Tablo 2: Fas ekspresyonu ile grade, lokalizasyon, vasküler/lenfatik inv., perinöral inv., kartilaj inv., iltihabi yanıt, desmoplazik yanıt, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, ve evre ilişkisi**

		FAS								Test ist.; p
		1 (n=17)		2 (n=19)		3 (n=11)		4 (n=6)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	
Histolojik Grade	Az	15	88,2	8	42,1	1	9,1	-	-	2:36,593 p:0,001**
	Orta	1	5,9	11	57,9	6	54,5	1	16,7	
	İyi	1	5,9	-	-	4	36,4	5	83,3	
Tümör Lokalizasyonu	Glottik	4	23,5	10	52,6	2	18,2	4	66,7	$\chi^2$ :13,003 p:0,162
	Subglottik	1	5,9	-	-	-	-	1	16,7	
	Supraglottik	11	64,7	7	36,8	8	72,7	1	16,7	
	Transglottik	1	5,9	2	10,5	1	9,1	-	-	
Vasküler/Lenfatik invazyon	Pozitif	3	17,6	8	42,1	4	36,4	1	16,7	$\chi^2$ :3,269 p:0,352
	Negatif	14	82,4	11	57,9	7	63,6	5	83,3	
Perinöral invazyon	Pozitif	11	64,7	12	63,2	5	45,5	1	16,7	$\chi^2$ :5,118 p:0,163
	Negatif	6	35,3	7	36,8	6	54,5	5	83,3	
Kartilaj invazyonu	Pozitif	4	23,5	5	26,3	2	18,2	2	33,3	$\chi^2$ :0,533 p:0,912
	Negatif	13	76,5	14	73,7	9	81,8	4	66,7	
İltihabi Yanıt	Zayıf	4	23,5	9	47,4	3	27,3	2	33,3	$\chi^2$ :6,789 p:0,341
	Orta	10	58,8	7	36,8	6	54,5	1	16,7	
	Şiddetli	3	17,6	3	15,8	2	18,2	3	50,0	
Desmoplazik Yanıt	Zayıf	7	41,2	9	47,4	7	63,6	4	66,7	$\chi^2$ :6,960 p:0,325
	Orta	4	23,5	8	42,1	2	18,2	2	33,3	
	Şiddetli	6	35,3	2	10,5	2	18,2	-	-	
Tümör Evresi	Evre I	2	11,8	1	5,3	1	9,1	-	-	$\chi^2$ :3,510 p:0,941
	Evre II	3	17,6	4	21,1	1	9,1	2	33,3	
	Evre III	8	47,1	9	47,4	7	63,6	2	33,3	
	Evre IV	4	23,5	5	26,3	2	18,2	2	33,3	
Lenf Nodu Tutulumu	Pozitif	4	23,5	6	31,6	5	45,5	2	33,3	$\chi^2$ :1,480 p:0,687
	Negatif	13	76,5	13	68,4	6	54,5	4	66,7	
Evre	Evre I	2	11,8	1	5,3	1	9,1	-	-	$\chi^2$ :5,042 p:0,831
	Evre II	3	17,6	4	21,1	1	9,1	2	33,3	
	Evre III	7	41,2	6	31,6	6	54,5	1	16,7	
	Evre IV	5	29,4	8	42,1	3	27,3	3	50,0	

$\chi^2$ : Ki Kare Testi \*\*  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

tutulumu ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Fas Ligand ile immünohistokimyasal olarak 11 (%20) olguda boyanma izlenmezken, 19 (%36) olguda %1-10, 16 (%32) olguda %11-25 ve 7 (%12) olguda da %25'ten fazla boyanma izlendi.

FasL ekspresyonu ile olguların yaş ortalamaları ve tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

FasL ekspresyonu ile histolojik grade sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo4).

FasL ile tümör lokalizasyonu, vasküler/lenfatik invazyon, kartilaj invazyonu, desmoplazik yanıt, tümör evresi, lenf nodu tutulumu ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3:** FasL ekspresyonu ile yaş ve tümör çapı ilişkisi

	FASL								Test ist.; p
	1 (n=11)		2 (n=19)		3 (n=16)		4 (n=7)		
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
Yaş	57,45±12,13	56	55,31±7,96	55	57,69±10,19	54	62,28±12,47	69	KW:2,884 p:0,410
Tümör çapı	2,36±1,04	2	2,55±1,30	2,5	3,32±1,02	3,2	3,10±1,13	3	KW:4,886 p:0,182

KW: Kruskal Wallis Testi

**Tablo 4:** FasL ekspresyonu ile grade, lokalizasyon, vasküler/lenfatik inv., perinöral inv., kartilaj inv., iltihabi yanıt, desmoplazik yanıt, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, ve evre ilişkisi

		FASL								Test ist.; p
		1 (n=17)		2 (n=19)		3 (n=11)		4 (n=6)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	
Histolojik Grade	Az	2	18,2	8	42,1	2	12,5	1	14,3	$\chi^2$ :12,282 p:0,056
	Orta	8	72,7	11	57,9	11	68,8	3	42,9	
	İyi	1	9,1	-	-	3	18,8	3	42,9	
Tümör Lokalizasyonu	Glottik	5	45,5	8	42,1	4	25,0	3	42,9	$\chi^2$ :6,254 p:0,714
	Subglottik	-	-	-	-	1	6,3	1	14,3	
	Supraglottik	5	45,5	10	52,6	10	62,5	2	28,6	
	Transglottik	1	9,1	1	5,3	1	6,3	1	14,3	
Vasküler/Lenfatik invazyon	Pozitif	2	18,2	6	31,6	7	43,8	1	14,3	$\chi^2$ :3,006 p:0,391
	Negatif	9	81,8	13	68,4	9	56,2	6	85,7	
Perinöral invazyon	Pozitif	5	45,5	13	68,4	10	62,5	1	14,3	$\chi^2$ :6,830 p:0,078
	Negatif	6	54,5	6	31,6	6	37,5	6	85,7	
Kartilaj invazyonu	Pozitif	3	27,3	3	15,8	47	25,0	3	42,9	$\chi^2$ :2,101 p:0,552
	Negatif	8	72,7	16	84,2	12	75,0	4	57,1	
İltihabi Yanıt	Zayıf	3	27,3	9	47,4	6	37,5	-	-	$\chi^2$ :10,924 p:0,091
	Orta	6	54,5	9	47,4	4	25,0	5	71,4	
	Şiddetli	2	18,2	1	5,2	6	37,5	2	28,6	
Desmoplazik Yanıt	Zayıf	7	63,6	6	31,6	9	56,3	5	71,4	$\chi^2$ :5,259 p:0,511
	Orta	3	27,3	8	42,1	4	25,0	1	14,3	
	Şiddetli	1	9,1	5	26,3	3	18,8	1	14,3	
Tümör Evresi	Evre I	1	9,1	2	10,5	-	-	1	14,3	$\chi^2$ :6,715 p:0,667
	Evre II	3	27,3	2	10,5	4	25,0	1	14,3	
	Evre III	4	36,4	12	63,2	8	50,0	2	28,6	
	Evre IV	3	27,3	3	15,8	4	25,0	3	42,9	
Lenf Nodu Tutulumu	Pozitif	2	18,2	6	31,6	8	50,0	1	14,3	$\chi^2$ :4,353 p:0,226
	Negatif	9	81,8	13	68,4	8	50,0	6	85,7	
Evre	Evre I	1	9,1	2	10,5	-	-	1	14,3	$\chi^2$ :4,900 p:0,843
	Evre II	3	27,3	2	10,5	4	25,0	1	14,3	
	Evre III	4	36,4	9	47,4	5	31,3	2	28,6	
	Evre IV	3	27,3	6	31,6	7	43,7	3	42,8	

$\chi^2$ : Ki Kare Testi

Fas ile FasL arasında pozitif yönde; %34.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5: Fas-FasL ilişkisi**

	r	p
FAS - FASL	0,349	0,010*

r: Spearman's rho korelasyon testi \*  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı

## TARTIŞMA

Larinks kanserleri, baş-boyun bölgesinin en sık görülen, uygun tanı ve tedavi metodları ile uzun yaşam süreleri elde edilebilen kanserleridir (7). Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en güvenilir parametreler TNM sınıflaması ile saptanabilir (8).

Ancak tüm parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Son yıllarda bunlar arasında özellikle hücre siklusu, proliferasyon ve apoptoz'u inceleyen genetik moleküler faktörler çok sayıda araştırmacı tarafından ön planda tutulmaktadır.

Apoptoz ve hücre proliferasyonu arasındaki dengenin bozulması, tümörlerin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (1). Apoptozu kontrol eden ve başlatan moleküllerin başında Fas ve FasL ligand (FasL) reseptör-ligand ikilisi gelir. Fas-FasL ekspresyonlarının otoimmün hastalıklarda, bazı tümörlerde ve transplant rejeksiyonlarının önlenmesinde rol oynayabileceği ve daha gelişmiş tedavi yöntemleri için bir basamak olabileceği düşünülmektedir (5).

Literatürde larinks kanserlerinde Fas ve FasL için ayrı ayrı prognostik faktörler ile ilişkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (9).

Çalışmamızda Fas ile FasL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu reseptör-ligand çifti tümör nekroz faktörü ailesine ait olup kendilerini taşıyan hücrelerde apoptoz indükleyicisi olarak etki gösterirler (1,5). Çeşitli hücreler Fas eks-

prese edebilirken FasL temel olarak aktive T lenfositlerde bulunur. İmmün sistem içinde çeşitli dokulara tolerans oluşturulması amacıyla immün reaksiyonların sınırlandırılması ve T hücre aracılı sitotoksitesite Fas-FasL sisteminin rol oynadığı başlıca durumlardır (1). Ayrıca literatürde Fas-FasL eksprese eden tümörlerin bunu tümöre karşı gelişmesi beklenen immün yanıtta kaçış için kullandığı, konağın immün yanıt derecesini azaltarak tümör progresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (2). Bu yönüyle çalışmamızda elde ettiğimiz Fas ile FasL arasındaki anlamlı istatistiksel ilişki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Jackel ve arkadaşlarının çalışmasında larinks SHK'larında Fas-FasL ekspresyonu, iyi diferansiye tümörlerde yüksek oranda izlenirken az diferansiye tümörlerde izlenmemektedir (10). Bu çalışmada da buna benzer şekilde Fas-FasL ekspresyonu iyi diferansiye tümörlerde anlamlı şekilde yüksek, az diferansiye tümörlerde ise düşük bulunmuştur. Buna karşın Bayazit ve arkadaşları ve Batur'un çalışmalarında Fas-FasL ile histolojik grade arasında bir ilişki gösterilmemiştir (11). Ancak literatürde özofagus, meme, tiroid ve oral mukoza kanserlerinde histolojik grade ile Fas-FasL ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Buna göre iyi diferansiye tümörlerde belirgin Fas-FasL ekspresyonu izlenirken, az diferansiye tümörlerde Fas-FasL ekspresyonu zayıf olarak izlenmekte ya da hiç izlenmemektedir (12). Az diferansiye tümörler, iyi diferansiye tümörlere oranla daha hızlı büyürler ve daha agresif seyir gösterirler. Tümör hücrelerinde artmış Fas-FasL ekspresyonu, apoptozun da artması anlamına gelir. İyi diferansiye tümörlerde gözlenen belirgin Fas-FasL ekspresyonu, tümör hücrelerinde apoptozun artmasına yol açarak tümörün progresyonunu yavaşlatmaktadır (13). Renal hücreli karsinomlarda ise farklı olarak nükleer grade arttıkça Fas-FasL ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (14). Bu durum, bazı az diferansiye tümörlerde tümör hücrelerinde spontan apoptoz görülebilmesiyle açıklanabilir (15).

Literatürde tümör hücrelerinde Fas-FasL ekspresyonu ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki bildiren çalışma bulunmamaktadır (16). Bizim çalışmamızda da hasta yaşı ile Fas-FasL ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tümör çapı ile Fas-FasL ekspresyonunu karşılaştı-



ran bazı araştırmacılar iki parametre arasında zıt yönde korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Buna göre tümör çapı arttıkça Fas-FasL ekspresyonu azalmaktadır (13). Buna karşın Bayazıt ve arkadaşları larinks SHK'larında tümör çapı ile Fas-FasL ekspresyonu arasında ilişki bulamamışlardır (11). Bu çalışmada da bununla uyumlu olarak bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca diğer bazı organ tümörlerinde de Fas-FasL ekspresyonu ile tümör boyutu arasında ilişki gösterilememiştir (16).

Larinks SHK'larında da özofagus ve oral mukoza SHK'larında olduğu gibi Fas-FasL ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki gösterilememiştir (16). Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı ile Fas-FasL ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Jackel ve arkadaşları Fas-FasL ekspresyonu ve stromal iltihabi yanıt arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada Fas-FasL ile iltihabi yanıt arasında pozitif korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (10). Batur'un çalışmasında da benzer bir ilişki saptanmış olup hücre yüzeyinde Fas-FasL reseptörünün azalmasının iltihabi yanıtı azalttığı bildirilmiştir (17). Deneysel çalışmalarda, deney hayvanlarına enjekte edilen yüzeylerinde Fas reseptörü bulunan hücrelerin, T lenfosit infiltrasyonunu uyardığı Fas içermeyen tümör hücrelerinin ise böyle bir yanıt oluşturmadığı gözlenmiştir. Mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte Fas-FasL eksprese eden tümör hücrelerinin apoptoz ve fagositoza uğramalarının inflamatuvar hücreler için kemotaktik ajanların salınımına yol açtığı ileri sürülmektedir (10). Bizim çalışmamızda ise Fas-FasL ile iltihabi yanıt ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Bu çalışmada Fas-FasL ekspresyonu ile T kategorisi, evre ve lenfatik/vasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Lite-

ratürde de gerek larinks karsinomlarında gerek diğer organ tümörlerinde Fas-FasL ile evre arasında ilişki bulunamamıştır (10). Oral mukoza ve akciğer SHK'larında da Fas-FasL ekspresyonu ile tümör evresi ve lenfatik/vasküler invazyon arasında ilişki gösterilememiştir (16).

Çalışmamızda larinks SHK'larında Fas-FasL ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, dezmozoplazik yanıt, kartilaj invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu parametreleri inceleyen sınırlı sayıda çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (17).

Fas ekspresyon kaybı ve FasL ekspresyonu tümör gelişiminde ve ilerlemesinde önemlidir. Bazı araştırmacılar, Fas ekspresyon kaybının tümör progresyonunda FasL ekspresyonundan daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Deneysel çalışmalarda, Fas ekspresyon kaybının tümör metastazını arttırdığı buna karşın yeniden Fas verilmesi ile lokal tümör büyümesinin ve metastazların azaldığı gösterilmiştir (3).

Fas ekspresyon kaybı melanomalar, özofagus kanserleri, kolorektal kanserler, meme kanserleri, hepatoselüler karsinomlar, renal hücreli karsinomlar, tiroid karsinomları ve akciğer kanserlerinde gösterilmiştir (9,12). Fas pozitifliği özofagus, akciğer ve meme kanserlerinde iyi prognostik faktör olarak kabul edilmiş ve uzun sürvi ile ilişkili bulunmuştur (18).

Sonuç olarak; bu çalışmada Fas-FasL reseptör-ligand çifti iyi diferansiye tümörlerde daha fazla eksprese olarak histolojik grade ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki bildirimler ile kısmen uyumlu olarak kabul edilebilir. Ancak Fas-FasL çiftinin diğer klinikopatolojik parametrelerle korelasyon göstermemeleri nedeniyle bizim sonuçlarımıza göre güvenilir prognostik faktörler olmaları mümkün görünmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jackel M, Selmann L, Dorudian MA, Youssef S, Fuzesi L : Prognostic significance of p53/bcl-2 coexpression in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 1339-45.
2. Koufman JA, Burke AJ: The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997 Feb; 30 (1) : 1-19.
3. Lazaris AC, Lendari I, Kavantzias N, et al.: Correlation of tumor markers p53, bcl-2 and cathepsin-D with clinicopathologic features and disease free survival in laryngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Int* 2000; 50: 717-24.
4. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV: Apoptosis. *Cancer* 1994; 73: 2013-26.
5. Jackel MC, Dorudian MA, Marx D, Brinck U, Schauer A, Steiner W: Spontaneous apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma is independent of bcl-2 and bax protein expression. *Cancer* 1999; 85: 591-9.
6. Nadal A, Cardesa A: Molecular biology of laryngeal carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442: 1-7.

7. *Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea*, in: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds *World Health Organization Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Pres; Lyon 2005: 108-62.
8. Gutierrez MI, Cherney B, Hussain A, et al.: *Bax is frequently compromised in Burkitt's lymphomas with irreversible resistance to Fas-induced apoptosis*: *Cancer Res* 1999; 59: 696-703.
9. Nagata S, Golstein B : *The Fas death factor*. *Science* 1995; 267: 1449-55.
10. Mitsiades N, Poulaki V, Mastorakas G, et al.: *Fas ligand expression in thyroid carcinomas; a potential mechanism of immune evasion*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2924-32.
11. Mottolese M, Buglioni S, Bracalenti C, et al.: *Prognostic relevance altered Fas (CD95) system in human breast cancer*. *Int J Cancer* 2000; 89: 127-32.
12. Nayar R, Schindler S, *Head and neck* in: Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O, eds. *Differential diagnosis in surgical pathology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2002, 363-453.
13. Muscat JE, Wynder EL : *Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer*. *Cancer* 1992; 69: 2244-51.
14. Sasaki CT, Carlson RD; *Malignant neoplasms of the larynx*, in: Cummings CW, ed *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol 3 St Louis, Mosby, 1986.
15. Mialcarek-Kuchta D, Olofsson J, Golusinski W: *p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 549-54.
16. Owen-Schaub L : *Solubl Fas and Cancer*. *Clin Cancer Res* 2001; 1108-9.
17. Younes M, Schwartz MR, Ertan A, Finnie D, Younes A: *Fas ligand expression in esophageal carcinomas and their lymph node metastases*. *Cancer* 2000; 88: 524-8.
18. O'Connell J, Bennet MW, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F: *Resistance to Fas (Apo1/CD95) mediated apoptosis and expression of Fas ligand in esophageal cancer; The Fas counterattack*. *Dis Esophagus* 1999; 12: 83-9.