



KLİNİK ÇALIŞMA

VOKAL KORD DİSPLASTİK LEZYONLARINDA İNVAZİV KARSİNOM GELİŞME RİSKİ: UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI

Dr. Mehmet Özgür PINARBAŞLI¹, Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ¹, Dr. Tankut UZUN¹, Dr. Fatma KAYA², Dr. Mustafa AÇIKALIN², Dr. Ercan KAYA¹, Dr. Erkan ÖZÜDOĞRU¹

¹Esoğü Tıp Fakültesi, KBB, Eskişehir, Türkiye ²Esoğü Tıp Fakültesi, Patoloji, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Giriş-Amaç: Larinks kanserlerin de erken tanı ve tedavinin şekli hastanın yaşam süresi üzerinde belirleyicidir. Displastik larinks lezyonları, larinks kanserleri için önemli bir predispozan faktördür. Bu nedenle vokal kordlarında displastik lezyon saptanan hastaların yakın takibi gerekir. Çalışmamızda, vokal kord displastik lezyonu (displazi, karsinoma in situ) saptanan hastalar retrospektif olarak incelenerek uzun dönem takiplerinde invaziv karsinom gelişme oran ve sebeplerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010 - Ocak 2019 tarihleri arasında direkt laringoskopi ile biyopsi yapılan ve patoloji sonuçları displazi ve karsinoma insitu olarak raporlanan 92 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanım öyküleri, takip süreleri, lezyonların invaziv karsinoma dönüşme oranları tespit edilmiştir.

Bulgular: Vokal kord displastik lezyon tanısı alan 92 hastanın 89'u (%96,7) erkek, 3'ü (%3,3) kadındı. Ortalama yaş 65 (32-89) olarak bulundu. Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 20 (%21,7) hastanın karsinoma in situ, 72 (%78,3) hastanın ise değişik derecelerde displazi tanısı aldığı gözlemlendi. Displazi saptanan hastalar kendi içinde sınıflandırıldığında, 18 (%25) hasta "şiddetli dereceli", 26 (%36,1) hasta "orta dereceli", 28 (%38,9) hasta "hafif dereceli" displazi olduğu görüldü. Ortalama takip süremiz 28 ay olarak hesaplandı. Takipler sırasında 10 (%10,8) hastada invaziv karsinom geliştiği görüldü. Karsinoma in situ tanısı alan 20 hastanın 3'ünde (%15) , şiddetli dereceli displazi tanısı alan 18 hastanın 3'ünde (%16,6), orta dereceli displazi tanısı alan 26 hastanın 2'sinde (%7,7), hafif displazi tanısı alan 28 hastanın 2'sinde (%7,1) invaziv karsinom geliştiği saptandı.

Sonuç: Displastik larinks lezyonları larinks kanseri gelişimi açısından predispozan bir faktördür. Özellikle "karsinoma in situ" ve "şiddetli dereceli displazi" saptanan hastalar invaziv karsinom gelişme riski sebebiyle yakın takip altında tutulmalıdır. Bu hastalar videolaringostroboskopi takibiyle izlenerek lezyon morfolojisi ve büyüklüğündeki değişimlere göre tanı ve tedavi planlanması yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Displazi, Karsinoma in situ, İnvaziv karsinom, Larinks, Vokal kord

RISK FOR PROGRESSION TO INVASIVE CARCINOMA IN PATIENTS WITH VOCAL CORD DYSPLASTIC LESIONS: LONG-TERM FOLLOW-UP RESULTS

SUMMARY

Objectives: Early diagnosis and treatment of larynx cancers determine the survival of the patient. Dysplastic larynx lesions are an important predisposing factor for larynx cancers. Therefore, close follow-up of patients with dysplastic lesions in vocal cords is required. In this study, patients with vocal cord dysplastic lesions (dysplasia, carcinoma in situ) were examined retrospectively and the aim of this study was to determine the incidence and causes of invasive carcinoma in long term follow up.

Material- Methods: 92 patients who underwent biopsy with direct laryngoscopy between January 2010 and January 2019 and whose pathology results were reported as dysplasia and carcinoma in situ were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, smoking history, follow-up period, and invasive carcinoma progressing rates of the lesions were determined.

Results: Of the 92 patients with vocal cord dysplastic lesions, 89 (96.7%) were male and 3 (3.3%) were female. The mean age was 65 (32-89) years. Pathology results of the patients were examined. It was observed that 20 (21.7%) patients were diagnosed as carcinoma in situ and 72 (78.3%) patients were diagnosed as various grade dysplasia. When the patients with dysplasia were classified, 18 (25%) were "severe grade", 26 (36.1%) were "moderate", and 28 (38.9%) were "mild". The mean follow-up period was 28 months. During the follow-up, 10 (10.8%) patients progressed invasive carcinoma. In 3 (15%) of 20 patients with carcinoma in situ, in 3 (16.6%) of 18 patients with severe grade dysplasia, in 2 (7.7%) of 26 patients with moderate dysplasia, in 2 (7.1%) of 28 patients with mild dysplasia were found to progressing invasive carcinoma.

Conclusion: Dysplastic larynx lesions are a predisposing factor for the development of laryngeal cancer. Particularly, patients with "carcinoma in situ" and "severe-grade dysplasia" should be kept under close monitoring because of the risk of invasive carcinoma. These patients should be followed up with videolaringostroboscopy and diagnosis and treatment should be planned according to changes in lesion morphology and size.

Keywords: Carcinoma in situ, Dysplasia, Invasive Carcinoma, Larynx, Vocal cord

İletişim kurulacak yazar: Dr. Mehmet Özgür PINARBAŞLI,
Esoğü Tıp Fakültesi, KBB, Eskişehir, Türkiye, E-mail:
ozgurpinarbasli@gmail.com

Gönderilme tarihi: 07 Ocak 2020, revizyonun gönderildiği
tarih: 07 Şubat 2020, yayın için kabul edilme tarihi: 23 Şubat 2020

Kaynak gösterimi: Pınarbaşı M. Ö., Gürbüz M. K., Uzun T.,
Kaya F., Açıkalın M., Kaya E., Özudoğru E. Vokal Kord Displastik
Lezyonlarında İnvaziv Karsinom Gelişme Riski: Uzun Dönem Takip
Sonuçları. KBB-Forum 2020;19(1):069-073

GİRİŞ

Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle larenksin premalign ve malign lezyonlarının insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Baş boyun kanserleri içinde büyük yer tutan larenks maligniteleri önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bütün kanserlerde olduğu



gibi larenks kanserlerinde de erken tanı ve tedavinin şekli hastanın yaşam süresi üzerinde belirleyicidir. Bu sebeple larenksin prekanseröz lezyonları yıllar içerisinde malign transformasyon gösterebilmeleri nedeniyle yakın takip gerektiren lezyonlardır¹. Larenksin prekanseröz lezyonları popülasyonda 2-10/100.000 oranında saptanmaktadır².

Larenksin prekanseröz lezyonları displazi başlığı altında incelenir. Larengeal displazilerin sınıflandırılmasında 20'ye yakın farklı sınıflama olmasına karşın, günümüzde çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Ljubljana sınıflamaları kullanılmaktadır³. WHO 2005 sınıflaması larenksin prekanseröz lezyonlarını hafif, orta, şiddetli displazi ve karsinoma in situ olarak sınıflandırırken, Ljubljana sınıflaması skuamöz hiperplazi, bazal/parabazal hiperplazi, atipik hiperplazi ve karsinoma in situ olarak sınıflandırmaktadır³. WHO 2017 sınıflaması prekanseröz lezyonlar için iki-dereceli sistemi ortaya koymaktadır: düşük dereceli (hafif displazi), yüksek dereceli (orta ve şiddetli displazi/karsinoma in situ). Literatürde çok farklı sınıflamalar olması sebebiyle objektif verilere ulaşmak zordur. Bu lezyonların malign transformasyon oranları literatür incelendiğinde %2 - %74 gibi geniş bir aralıkta bulunmaktadır^{4,5}. Mevcut veriler değerlendirildiğinde saptanan objektif bulgu ise şiddetli displazi ve karsinoma in situ olgularında malign transformasyon oranının daha yüksek olduğudur. Dünyada yaygın olarak kullanılması sebebiyle çalışmamızda WHO 2005 sınıflamasını kullandık.

Çalışmamızda, vokal kord displastik lezyonu (displazi, karsinoma in situ) saptanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların uzun dönem takiplerinde invaziv karsinom gelişme oranları ve sebepleri tespit edilerek literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2010 - Ocak 2019 tarihleri arasında direkt laringoskopi altında biyopsi yapılan ve patoloji sonuçları WHO 2005 sınıflamasına göre çeşitli derecelerde displazi ve karsinoma in situ olarak raporlanan 92 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi 24.09.2019 tarih ve 09 no'lu etik kurul onayı alındı. Displazi tanısı alan hastaların patoloji

sonuçları hafif dereceli, orta dereceli ve şiddetli dereceli displazi olarak kendi içinde değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanım öyküleri, takip süreleri, lezyonların invaziv karsinoma dönüşme oranları tespit edildi.

Hastaların videolaringostroboskopik (VLS) muayene ile takipleri histopatolojik tanının konmasından sonra ilk 6 ay boyunca her ay, ikinci 6 ay boyunca iki ayda bir, ikinci yıl içinde üç ayda bir, 3-5. yıllar arasında altı ayda bir ve sonrasında yılda bir olarak yapıldı.

BULGULAR

Vokal kord displastik lezyon tanısı alan 92 hastanın 89'u (%96,7) erkek, 3'ü (%3,3) kadındı. Ortalama yaş 65,0±12,1 (32-89) olarak bulundu. Ortalama takip süremiz 28,5±31,4 ay (1-144) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Ortalama sigara içim süresi 35,3±12,3 (5-60) yıl olarak hesaplandı. İnvaziv karsinom tanısı alan tüm hastaların takiplerinde sigara kullanmaya devam ettikleri tespit edildi. Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 20 (%21,7) hastanın karsinoma in situ, 72 (%78,3) hastanın ise değişik derecelerde displazi tanısı aldığı gözlemlendi. Displazi saptanan hastalar kendi içinde sınıflandırıldığında, 18 (%25) hastada şiddetli, 26 (%36,1) hastada orta, 28 (%38,9) hastada hafif dereceli displazi olduğu görüldü (Tablo 1).

Takipler sırasında 10 (%10,8) hastada invaziv karsinom geliştiği görüldü. Karsinoma in situ tanısı alan 20 hastanın 3'ünde (%15), şiddetli dereceli displazi tanısı alan 18 hastanın 3'ünde (%16,6), orta dereceli displazi tanısı alan 26 hastanın 2'sinde (%7,7), hafif displazi tanısı alan 28 hastanın 2'sinde (%7,1) invaziv karsinom geliştiği saptandı (Tablo 2).

Karsinom gelişen 10 (%10,8) hastanın invaziv karsinom gelişme süresi ortalama 20,6±20,8 ay (4-72) olarak hesaplandı.

Karsinom gelişen hastaların 5'i (%50) radyoterapi (RT) ile tedavi edilirken, 5 (%50) hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Uzun dönem takiplerde, 4 (%40) hastanın tedavi sürecinde kaybedildiği saptandı. Bu 4 hastanın 3'ü (%75) RT tedavisi, 1'i (%25) ise cerrahi tedavi almıştı.

İnvaziv karsinom gelişen hastaların invaziv karsinom tanısı aldığı tarihten itibaren



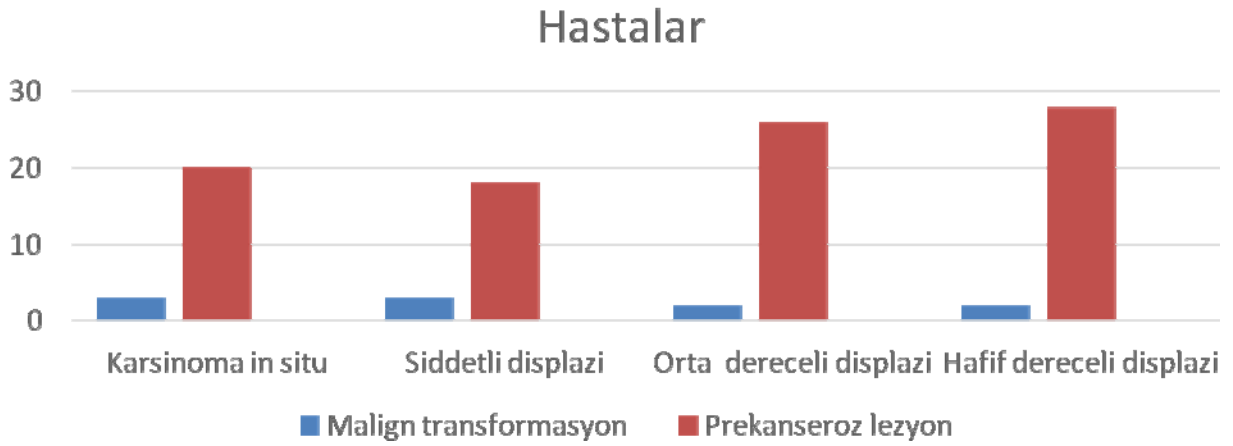
ortalama yaşam süresi 38,4 (7-74) ay olarak saptandı. İnvaziv karsinom tanısı alan ve hayatta

olan 6 (%60) hasta halen sağ sağlıklı olarak takip edilmektedir.

Tablo 1: Displazi Saptanan 72 Hastanın Derecesine göre Dağılımı

Displazi Derecesi	Hafif	Orta	Şiddetli
Hasta Sayısı	28 (%38,9)	26 (%36,1)	18 (%25)

Tablo 2: Lezyonların Takiplerde Malign Transformasyon Sayıları



TARTIŞMA

Larenksin prekanseröz lezyonlarının derecelendirilmesi farklı sınıflamalara göre yapılmaktadır. Bu sınıflamalar dokudaki hücresel veya yapısal değişiklikleri dikkate almaktadır. Farklı sınıflamalar olmakla birlikte dünyada yaygın olarak WHO 2005 ve Ljubljana sınıflamaları kullanılmaktadır³. WHO 2017 toplantısında ise larengeal prekanseröz lezyonları düşük ve yüksek dereceli olarak 2 başlık altında sınıflamıştır. Bu sınıflamada, daha önce "karsinoma in situ" alt başlığında değerlendirilen hastalar artık yüksek dereceli displazi başlığı

altında incelenmektedir⁶. Biz çalışmamızda, 2010 yılından itibaren takip edilen hastaları değerlendirdiğimiz için WHO 2005 sınıflamasını kullandık.

WHO 2005 sınıflamasında hafif dereceli displazide minör hücresel anormallikler ve en derin tabakada epitelyal değişiklikler izlenirken, karsinoma in situ"da yaygın hücresel anormallikler ve tam kat epitelyal değişiklikler mevcuttur^{3,7}.

Larenksin prekanseröz lezyonlarında meydana gelen bu hücresel anormalliklerin ve epitelyal değişikliklerin en önemli nedeninin



yoğun sigara - alkol kullanımı ve laringofaringeal reflü olduğu bilinmektedir⁸⁻¹⁰. Bizim çalışmamızdaki 92 hastanın tümü kronik sigara içicisiydi. İnvaziv karsinoma ilerleyen 10 hastanın tümünün takiplerinde sigara içmeye devam ettikleri görüldü.

Klinik pratikte, displastik lezyonların davranışları birbirlerinden ciddi farklılık gösterebilmektedir. Zang ve Liu'nun¹¹ WHO sınıflamasını kullanarak yapmış olduğu 10 yıllık uzun dönem takip çalışmasında, hafif dereceli displazinin orta dereceli, şiddetli dereceli displazi ve karsinoma in situ"ya göre farklı davranış gösterdiği, orta ve şiddetli displazilerin ise benzer davranış özellikleri gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada ayrıca özellikle karsinoma in situ vakalarının invaziv karsinoma dönüşme oranları yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hafif ve orta dereceli displazinin uzun dönem takiplerindeki davranış paterni, bu çalışmadan farklı olarak benzer saptanmıştır.

Weller ve ark.¹² yapmış olduğu bir diğer çalışmada da, displazi nedeniyle takip edilen 940 hastanın uzun dönem takiplerinde invaziv karsinom gelişme oranı %14 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 92 hastanın 10 (%10,8)"unda invaziv karsinom geliştiği tespit edildi. Aynı çalışmada hafif-orta dereceli displazi hastalarında invaziv karsinom gelişme riski %10,6 olarak bulunurken, şiddetli displazi ve karsinoma in situ tanıli hastalarda bu oran %30,4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da şiddetli displazi ve karsinoma in situ saptanan hastalarda invaziv karsinom gelişme oranı yüksek olarak saptanmıştır. Displazi derecesi arttıkça malign transformasyon riski artmaktadır.

Jabarin ve ark.¹³ tekrarlayan vokal kord lökoplazili 52 hasta üzerinde yaptığı uzun dönem takip (ortalama 109 ay) çalışmasında, ağır sigara kullanan erkeklerde yapılan ilk biyopsilerde şiddetli displazi saptanması durumunda bu olguların invaziv karsinoma dönüşme riskinin %33 olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ilk biyopsilerinde şiddetli dereceli displazi tanısı alan 18 hastanın 3"ünde (%16,6) invaziv karsinom geliştiği görüldü. Bu hastaların tümü erkekti ve sigara kullanımı mevcuttu.

Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, displazi sınıflamasına ek olarak lökoplazik lezyonların düzgün sınırlı olanlarında konservatif yaklaşım ve hayat tarzı değişiklikleri ile lezyonların takip edilebileceği, düzensiz görünümdeki lökoplazik lezyonlarda operasyon seçeneğinin akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır. Günümüzde tedavi algoritmalarında hastanın yaşının, mevcut lökoplazik lezyonun morfolojik tipinin, lezyon büyüklüğünün de mevcut patolojik sonuçla birlikte risk değerlendirmesinde hesaba katılması ve tedavi algoritmasının bir bütün halinde ele alınması önerilmektedir¹⁴⁻¹⁷.

Fang ve ark.¹⁸ yaptığı çalışmada mevcut lökoplazik lezyonun endoskopik takiplerinde lezyonun rengi, boyutu, düzgün sınırlı olup olmadığı, hiperemi varlığı, simetrik olup olmadığının incelenmesi gerektiğini vurgulamış ve bu parametrelerdeki değişikliklerin prekanseröz lezyonların invaziv karsinoma ilerleyişini gösteren erken bulgular olduğunu belirtmişlerdir. Biz de kliniğimizde displastik larenks lezyonu tanısı alan hastalarımızı sık aralıklarla VLS takibiyle izlemekte ve yukarıdaki çalışmada belirtilen lezyon morfolojisi ve büyüklüğündeki değişimleri inceleyerek tanı ve tedavi planlanması yapmaktayız.

SONUÇ

Displastik larenks lezyonları larenks kanseri gelişimi açısından predispozan bir faktördür. Özellikle "karsinoma in situ" ve "şiddetli dereceli displazi" saptanan hastalar invaziv karsinom gelişme riski sebebiyle yakın endoskopik takip altında tutulmalıdır. Vokal kord displastik lezyonlarının gelişmesinde uzun süreli sigara kullanımı önemli bir etiyolojik faktördür. Bu hastalar VLS takibiyle izlenerek lezyon morfolojisi ve büyüklüğündeki değişimlere göre tanı ve tedavi planlanması yapılmalıdır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları; 2002;1:539-716



2. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck*. 1991;13(6):488-97.
3. Sengiz S, Pabuççuoğlu U, Sarioğlu S. Immunohistological comparison of the World Health Organization (WHO) and Ljubljana classifications on the grading of preneoplastic lesions of the larynx. *Pathol Res Pract* 2004; 200:181-188.
4. Minni A, Barbaro M, Rispoli G, Diaferia F, Bernardeschi D, Filipo R. Treatment with laser CO2 cordectomy and clinical implications in management of mild and moderate laryngeal precancerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(2):189-93.
5. Sampedro A, Alvarez CA, Suarez C, Nistal AM. Quantitative pathology of the intraepithelial laryngeal neoplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(2):185-94.
6. Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(1):15-33.
7. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics head and neck tumors. *Ear, Nose and Throat Journal*. 2006; 85(2): p74
8. Merea VS, Nelson RC, Benninger MS. Laryngeal Dysplasia and Early Glottic Cancer. In: *Laryngology: A Case-Based Approach*. 2019: 261-273
9. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013;35(12):1814-1818.
10. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):504-515.
11. Zhang HK, Liu HG. Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10-year follow-up of laryngeal precancerous lesions. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(3):325-328.
12. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(5):364-372.
13. Jabarin B, Pitaro J, Marom T, Muallem-Kalmovich L. Dysplastic Changes in Patients with Recurrent Laryngeal Leukoplakia: Importance of Long-Term Follow-Up. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(10):623-626.
14. Li C, Zhang N, Wang S, Cheng L, Wu H, Chen J, Chen M, Shi F. A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(6):584-589.
15. Chen M, Li C, Yang Y, Cheng L, Wu H. A morphological classification for vocal fold leukoplakia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(5):588-596.
16. Garrel R, Uro Coste E, Costes-Martineau V, Woisard V, Atallah I, Remacle M. Vocal-fold leukoplakia and dysplasia. Mini-review by the French Society of Phoniatics and Laryngology (SFPL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;S1879.
17. Young CK, Lin WN, Lee LY, et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading. *Laryngoscope* 2015;125:62-66.
18. Fang TJ, Lin WN, Lee LY, et al. Classification of vocal fold leukoplakia by clinical scoring. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1998-E2003.