

LARYNGEAL DYSPLASIA, STATE OF ART

DISPLAZIJE LARINKSA, SAVREMENO SHVATANJE

Novica Boričić¹, Tatjana Terzić¹¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju „Dr Đorđe Joannović“, Beograd, Srbija

Correspondence: boricic.novica@gmail.com

Abstract

Laryngeal dysplasia is a precancerous lesion of laryngeal epithelium. Cigarette smoking and alcohol consumption have been identified as the two most important etiological risk factors for the development of laryngeal dysplasia. It is considered that low-grade dysplasias have a lower malignant potential and that high-grade dysplasias have a higher potential for progression into squamous cell carcinoma. It is necessary to establish a precise diagnosis to prevent the progression of dysplasia into squamous cell carcinoma. Dysplasia has a diverse macroscopic presentation including leukoplakia, erythroleukoplakia, hyperkeratotic thickening, or exophytic tumor-like masses. Available laryngoscopic techniques are not diagnostically efficient. The diagnosis is based on the histopathological picture of the lesion. There are several classification systems of laryngeal dysplasias that are used in practice, but each relies on the subjective interpretation of morphological criteria. There is great interobserver variability among pathologists for each of the existing dysplasia classifications. All classification systems have weak correlations between the degree of dysplasia and the risk of malignant transformation. So far, there is no biological or genetic marker that is specific for dysplasia or type of laryngeal dysplasia; however, recent studies identified some biomarkers that could be used to determine the malignant potential of dysplasias. The aim of this mini-review is to show the novelties in the classification, etiology, histopathological diagnosis, and therapy of laryngeal dysplasia.

Keywords:laryngeal dysplasia,
laryngeal intraepithelial
neoplasia,
carcinoma in situ,
laryngeal carcinoma

Sažetak

Displazija larinksa je prekancerozna lezija epitela larinksa. Pušenje cigareta i konzumacija alkohola su označeni kao dva najznačajnija etiološka faktora za nastanak displazije larinksa. Smatra se da displazije niskog gradusa imaju manji maligni potencijal, a da displazije visokog gradusa imaju veći potencijal za progresiju u skvamocelularni karcinom. Neophodno je na vreme postaviti preciznu dijagnozu da bi se ordinirala odgovarajuća terapija i sprečila transformacija displazije u skvamocelularni karcinom. Displazija larinksa se makroskopski manifestuje na različite načine: kao leukoplakija, eritroleukoplakija, hiperkeratozna lezija ili kao egzofitna tumorska lezija. Dostupnim laringoskopskim tehnikama nije je moguće pouzdano i precizno dijagnostikovati. Dijagnoza se postavlja na osnovu patohistološke slike lezije. Postoji nekoliko sistema klasifikacije displazija larinksa koje se koriste u praksi, ali se svaka oslanja na subjektivno tumačenje morfoloških kriterijuma. Za svaku od klasifikacija displazija koje su u opticaju postoji velika varijabilnost među patolozima. Ni u jednom od postojećih klasifikacionih sistema ne postoji jaka povezanost između gradusa i malignog potencijala displazije. Za sada ne postoji nijedan biološki, kao ni genetski marker specifičan za displaziju ili vrstu displazije larinksa, mada su u novijim studijama identifikovani biomarkeri koji bi se mogli koristiti za određivanje malignog potencijala displazije. Cilj ovog mini-pregleda je da pokaže novine u klasifikaciji, etilogiji, patohistološkoj dijagnostici i terapiji displazija epitela larinksa.

Ključne reči:

displazija larinksa,
laringealna
intraepitelna
neoplazija,
karcinom *in situ*,
karcinom larinksa

Uvod

Displazije epitela larinksa su premaligne lezije nejasne patogeneze i nejasnog biološkog ponašanja. Pacijenti se javljaju lekaru zbog promenjenog kvaliteta glasa i promuklosti. Na osnovu kliničkog pregleda se ne može utvrditi priroda lezije, koja se klinički manifestuje kao leukoplakija, eritroplakija ili tumorski izrastaj, pa se uzima biopsija lezije. Definitivnu dijagnozu postavlja patolog na osnovu histološkog izgleda lezije. Neophodno je postaviti pouzdanu patohistološku dijagnozu jer se smatra da displazije nižeg gradusa imaju niži, a displazije višeg gradusa viši maligni potencijal. Morfološki kriterijumi za dijagnozu displazije larinksa se vrlo subjektivno tumače, pa postoji velika varijabilnost među patolozima u postavljanju ove dijagnoze. Da bi se ova varijabilnost smanjila, napravljeno je nekoliko klasifikacionih sistema displazije. Svaki od sistema klasifikacije imao je svoje pozitivne strane, ali i mane. U poslednjoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017. godine pokušano je da se objedini više najkorišćenijih sistema klasifikacije i da se napravi sveobuhvatan sistem koji će biti lak za interpretaciju i koji će uskladiti dijagnozu sa prognozom lezije.

Cilj ovog mini-pregleda je da pokaže novine u klasifikaciji, etilogiji, patohistološkoj dijagnostici i terapiji displazija epitela larinksa.

Definicija

Displazija larinksa je skup arhitektonskih i citoloških promena u epitelu, koje nastaju kao posledica kumulativnih genetskih promena i koje mogu, ali ne moraju dovesti do nastanka skvamocelularnog karcinoma (1).

Epidemiologija i etiologija

U dostupnoj literaturi nema preciznih podataka o incidenciji displazije larinksa. Može se pronaći podatak da je incidencija displazija larinksa 10,2 na 100.000 stanovnika za muškarce i 2,1 na 100.000 za žene, dok je prosečna starost pacijenata 60 godina (2). Ovi podaci su iz 1991. godine i odnose se na vrlo širok i nejasan pojam laringealne keratoze. Laringealna keratoza je definisana kao klinički vidljiv beli keratozni plak koji se ne može drugačije imenovati. To je makroskopski pojam koji se koristio simultano sa pojmom leukoplakija i obuhvatao je sve promene istog izgleda, bez obzira na histološko prisustvo displazije. Za Evropu ne postoje podaci o incidenciji displazije larinksa (3).

Faktori rizika koji se vezuju za nastanak displazije larinksa su isti kao i za skvamocelularni karcinom larinksa. Najvažniji faktori rizika su pušenje i prekomerna konzumacija alkohola. Povećanje broja popušanih cigareta tokom dana povećava i opasnost od nastanka displazije larinksa. U svojoj studiji na obdukcionim slučajevima, Miler (*Muller*) i Kron (*Khron*) su objavili da su displaziju ili karcinom larinksa uočili kod 4,2% nepušača, 12,5% "lakih" pušača (do 10 cigareta dnevno), 22,9% "umerenih" pušača (do 20 cigareta dnevno) i 44,7% "teških" pušača (preko 20 cigareta dnevno). Kod 12,5% osoba koje su ostavile pušenje u poslednjih 5 godina uočene su prekancerozne promene ili karcinom larinksa (4).

Auerbah (*Auerbach*) i saradnici su objavili malo drugačije rezultate. Promene tipa displazije ili *carcinoma in situ* su pronađene kod 10,2% pušača koji su pušili manje od jedne kutije cigareta dnevno, kod 15,8% pušača koji su pušili dve kutije cigareta dnevno i kod 18,4% pušača koji su pušili više od 2 kutije cigareta dnevno (5). Uočeno je da pušenje i konzumacija alkohola imaju kumulativni efekat za povećanje rizika od nastanka displazije larinksa (6).

Gastroezofagusni refluks je ispitivan kao faktor rizika za nastanak displazije larinksa i rezultati su različiti: jedna studija je pokazala da ne postoji povezanost između nastanka prekanceroznih promena larinksa i postojanja gastroezofagusnog refluksa (7), dok je druga studija novijeg datuma pokazala da umerena povezanost ipak postoji (8). Humani papiloma virus (HPV) ne igra značajnu ulogu u nastanku displazija larinksa (1) i prisutan je u displazijama koje su nastale u rekurentnoj respiratornoj papilomatozi (9). U studiji u koju je bilo uključeno 15 ispitanika, HPV je detektovan u samo jednom slučaju displazije larinksa (6,7%) (10), dok u studiji novijeg datuma, u koju je bilo uključeno 164 ispitanika, HPV nije detektovan ni u jednom slučaju displazije (11), pa je zaključeno da infekcija HPV nije značajan faktor rizika za nastanak displazija larinksa. Ukupna prevalencija HPV u displazijama larinksa je 8 - 12%, a najčešće detektovan tip HPV je 16, mada su detektovani i tipovi 6, 18, 33 i 57 (12).

Klinička slika

Displazija larinksa se obično javlja na glasnim žicama. U najvećem broju slučajeva lezija zahvata jednu glasnju žicu, dok se ređe može javiti bilateralno. Manifestuje se nespecifičnim simptomima u koje spadaju promena kvaliteta glasa, hronični kašalj i promuklost. U glotisnoj i supraglotisnoj regiji displazija je uglavnom asimptomatska i otkriva se prilikom pregleda zbog drugih indikacija. Simptomi su u početku blagi i prisutni su nekoliko meseci pre nego što se pacijent javi lekaru (13). Prilikom laringoskopije displazija se manifestuje kao leukoplakija, eritroleukoplakija, hiperkeratozna lezija ili egzofitna tumorska lezija (14). Video-laringostroboskopija (VLS) nije dovoljno efikasna u razlikovanju displazije od drugih lezija koje se slično laringoskopski manifestuju (15). Definitivnu dijagnozu postavlja patolog nakon biopsije lezije.

Patohistološka slika

Svaki epitel ima vrlo uređenu građu. U pločasto slojevitim epitelima postoji više slojeva epitela: bazalni, spinozni i površni sloj. Pločasto slojeviti epitel larinksa se sastoji od bazalnog sloja u kome se nalaze ćelije male veličine, oskudne citoplazme, ovoidnog jedra, koje su perpendikularno orijentisane prema površini. Iznad bazalnog sloja se nalazi spinozni sloj, u kome se nalaze epitelne ćelije koje su krupnije, sferičnog jedra sa vezikularnim hromatinom, obilnije, eozinofilne citoplazme. Spinozni sloj je najdeblji sloj pločasto slojevitog epitela larinksa. Površni sloj epitela se sastoji od pljosnatih ćelija sa malim jedrom kondenzovanog hromatina.

U displaziji je poremećena opisana uređena građa epitela i vide se arhitektonske i citološke promene, koje se zovu arhitektonska i citološka atipija. Arhitektonske promene (atipija) su posledica povećanog umnožavanja i poremećenog sazrevanja epitelne ćelije. Ove promene su produžavanje epidermalnih papila u pravcu submukoze (što može biti i reaktivna promena), poremećaj stratifikacije,

povećanje celularnosti površnih slojeva epitela, zbijanje ćelija sa gubitkom polariteta (asimetrija u obliku, strukturi i organizaciji ćelijskih komponenti: ćelijske membrane, organela i citoskeleta), što je posebno izraženo u bazalnom sloju; povećana mitotska aktivnost, naročito u srednjem i površnom sloju epitela, prisustvo atipičnih mitoz; abnormalna keratinizacija (diskeratoza) i paradoksalno sazrevanje (maturacija) koji se manifestuju u pojedinim ćelijama ili stvaranjem keratinskih perli u produženim epidermalnim prečkama.

Citološke promene (atipija) su: anizonukleoza (varijacije u veličini jedara), nuklearni pleomorfizam (varijacije oblika jedara), poremećen nukleocitoplazmatski odnos (povećan odnos zapremine jedra u odnosu na količinu citoplazme), nuklearna hiperhromazija (poremećaj bojenja hromatina – hromatin se intenzivnije i neravnomerno boji), nepravilne konture jedra, pojava jedaraca (ova promena nije specifična za displaziju jer se može uočiti i u nekim reaktivnim stanjima, kada postoji povećana sinteza proteina).

Gradiranje displazija u pločastoslojevitim epitelima

Postoje različiti načini za gradiranje displazija u pločasto slojevitim epitelima.

Kao osnova svakog od različitih načina za gradiranje displazije uzeto je gradiranje displazije epitela cerviksa. U displazijama cervikalnog epitela displazija napreduje od bazalnog sloja do površnog sloja epitela i gradus displazije se određuje prema debljini zahvaćenog epitela. Ako se displazija nalazi samo u donjoj trećini epitela gradira se kao displazija lakog stepena, ako se nalazi u donje dve trećine epitela gradira se kao displazija umerenog stepena, a ako se nalazi u više od donje dve trećine epitela gradira se kao displazija visokog stepena. Ovakav način gradiranja displazije nije bio primenjiv na displazije larinksa, pa je do sada više puta modifikovan.

Gradiranje displazija larinksa nije lako zbog varijacija u patohistološkoj slici, nepoznavanja patogenetskih mehanizama i povezivanja gradusa displazije sa prognozom displazije. Dobar sistem za gradiranje bi trebalo da bude reproducibilan, da ima malu varijabilnost između patologa, da predvidi mogućnost rekurencije i maligne transformacije, kao i da može da služi kao vodič za terapijski pristup. Na kraju, dobar sistem za gradiranje trebalo bi da bude i opšteprihvaćen. Bilo je mnogo pokušaja da se napravi ovakav sistem za gradiranje displazija larinksa.

Istorijat gradiranja displazija larinksa

Stout je 1952. godine uveo termin *carcinoma in situ* u patologiju larinksa, a nedugo zatim, 1963. godine Klajnsaser (*Kleinsasser*) je na osnovu nuklearne atipije displaziju larinksa gradirao na prostu hiperplaziju, hiperplaziju sa fokalnom atipijom i karcinom *in situ* (16).

Kambič i Lenart su 1971. displaziju klasifikovali na prostu, atipičnu i abnormalnu hiperplaziju i na karcinom *in situ* (17). Nijedna od ovih klasifikacija nije bila široko prihvaćena. Sledeći pokušaji klasifikacije su se oslanjali na terminologiju koja se koristi u klasifikaciji displazija cerviksa. Kako se menjala terminologija u patologiji displazija cerviksa, menjala se i terminologija u patologiji displazija larinksa, to jest, traženi su nazivi analogni nazivima koji se koriste u ginekološkoj patologiji. Naziv cervikalna intraepitelna neoplazija je uveden 1969. godine za displazije u cerviksu uterusa, a 1976. godine je uveden naziv skvamozna intraepitelna neoplazija, koja se koristila u patologiji larinksa. Naziv intraepitelna neoplazija larinksa (engl. *Laryngeal intraepithelial neoplasia* - LIN) uveden je 1986. godine. Intraepitelna neoplazija larinksa I je bio ekvivalent blagoj displaziji, LIN II umerenoj displaziji, a LIN III ekvivalent displaziji visokog gradusa. Nijedan od opisanih klasifikacionih sistema nije se pokazao dovoljno dobrim jer su se svi oslanjali na sistem gradiranja displazije cerviksa uterusa i zanemarivali su različite patogenetske mehanizme nastanka lezija larinksa (18). Pošto nije bilo moguće usaglasiti sve postojeće sisteme gradiranja displazija, u trećem izdanju klasifikacije SZO tumora glave i vrata iz 2005. godine predstavljena su tri najviše korišćena sistema:

1. sistem od pet kategorija: hiperplazija skvamoznih ćelija, laka displazija, umerena displazija, displazija teškog stepena i karcinom *in situ*;

2. sistem skvamozne intraepitelne neoplazije (engl. *Squamous intraepithelial neoplasia* - SIN): displazija lakog stepena (hiperplazija bazalnih/parabazalnih ćelija), displazija umerenog stepena i displazija teškog stepena (u koju spada i *carcinoma in situ*);

3. Ljubljanska klasifikacija: skvamozna hiperplazija, bazalna/parabazalna hiperplazija, atipična hiperplazija i karcinom *in situ*.

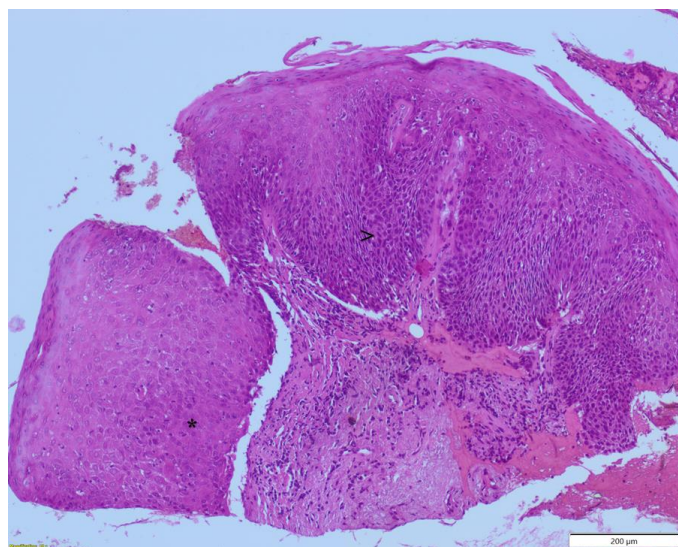
Ispostavilo se da u sva tri sistema klasifikacije postoji velika varijabilnost između patologa (19). I navedene

klasifikacije su se, međutim, suviše oslanjale na princip klasifikacije displazija cerviksa uterusa, gde se promene posmatraju u odnosu na debljinu epitela u kojoj se nalaze.

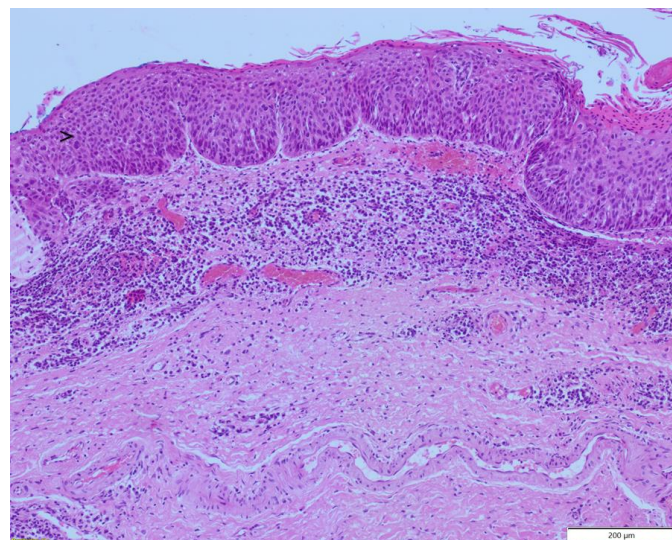
S obzirom na patogenezu, postoje dve vrste displazija u pločasto slojevitom epitelu: keratinizujuće, čiji nastanak nije povezan sa infekcijom humanim papiloma virusom i nekeratinizujuće, u čijoj patogenezi je bitna infekcija humanim papiloma virusom. Prema tome, najčešće displazije cerviksa su nekeratinizujuće, a najčešće displazije larinksa keratinizujuće (20), a navedeni sistemi nisu bili najprecizniji u gradiranju keratinizujućih displazija. U keratinizujućim displazijama izražene arhitektonske i citološke promene su vrlo često prisutne samo u donjoj trećini pločasto slojevitog epitela, dok se u gornje dve trećine epitela vidi regularno sazrevanje ćelija. Prema tome, osim debljine epitela, veći značaj je morao biti pridodat prisustvu diskernoznih ćelija u celoj debljini epitela (21). Najnovija SZO klasifikacija displazije iz 2017. godine bazirana je na morfološkim kriterijumima Ljubljanske klasifikacije (**tabela 1**).

Na slikama se vide dva gradusa displazije: displazija niskog gradusa (**slika 1**), u koju spadaju skvamozna hiperplazija i blaga displazija i displazija visokog gradusa (**slika 2**), u koju spadaju umerena displazija, displazija visokog gradusa i karcinom *in situ*. Ovaj način gradiranja prikladan je i za gradiranje keratinizujućih displazija. Na ovaj način je pokušano usklađivanje svih dosadašnjih klasifikacija i pravljenje najbolje korelacije između patohistološke slike i ponašanja lezija (**tabela 2**).

Jedina studija u kojoj je do sada analizirano slaganje između patologa za gradiranje displazija larinksa po novom sistemu SZO 2017 pokazala je da je slaganje između patologa bolje nego što je bio slučaj za raniju SZO 2005 klasifikaciju, ali da je i dalje na relativno niskom nivou (22). Iako ova klasifikacija jasno razdvaja lezije sa visokim malignim potencijalom od lezija sa niskim malignim potencijalom, u grupi displazija niskog gradusa ne razdvaja lezije bez malignog potencijala od lezija sa niskim malignim potencijalom (23).



Slika 1. HE x 100. * Normalan epitel larinksa; > Displazija niskog gradusa. Uočavaju se hiperplazija bazalnog i parabazalnog sloja epitela, nuklearna atipija lakog stepena, uz očuvano sazrevanje ćelija i očuvanu arhitekturu u gornje dve trećine epitela.



Slika 2. HE x 100. > U epitelu se uočavaju poremećaj maturacije epitelnih ćelija, delimičan gubitak polariteta i izražena ćelijska atipija.

Tabela 1. Morfološki kriterijumi za klasifikaciju displazija larinksa. Modifikovano prema Odell E. et al. 2021 (3).

Displazija niskog gradusa (engl. <i>Low-grade dysplasia</i>). Niski maligni potencijal. Spektar morfoloških promena koje obuhvataju promene od skvamozne hiperplazije do umnožavanja bazalnog i parabazalnog sloja. Promene su prisutne u donjoj trećini debljine epitela, dok gornji slojevi epitela zadržavaju maturaciju.	
Arhitektonski kriterijumi	<p>Očuvana je stratifikacija: postoji tranzicija ćelija bazalnog soja ili umnoženih bazalnih/parabazalnih ćelija koje su upravno postavljene na bazalnu membranu i horizontalno orijentisane pljosnate ćelije u višim delovima</p> <p>Spinozni sloj: spektar promena koje variraju od umnoženog celog spinoznog sloja do prisustva pljosnatih ćelija samo u gornjoj polovini epitela</p> <p>Bazalne i parabazalne ćelije: spektar promena koji varira od prisustva 2 do 3 neizmenjena sloja ćelija do umnožavanja bazalnih i parabazalnih ćelija u donjoj trećini epitela</p>
Citološki kriterijumi	<p>Minimalna ćelijska atipija</p> <p>Lako povećana količina citoplazme u parabazalnim ćelijama (u odnosu na bazalne ćelije), uvećana jedra, uniformna distribucija hromatina, nema međućelijskih mostova</p> <p>Retke mitoze regularnog oblika u bazalnom sloju ili u neposrednoj blizini bazalnog sloja</p> <p>Prisutne retke diskeratozne ćelije</p>
Displazija visokog gradusa (engl. <i>High-grade dysplasia</i>) - u ovu kategoriju spadaju displazija umerenog stepena, displazija jakog stepena i karcinom <i>in situ</i> . Premaligna lezija koja predstavlja spektar promena od prisustva nezrelih ćelija koje ispunjavaju više od jedne trećine debljine epitela.	
Arhitektonski kriterijumi	<p>Abnormalna maturacija</p> <p>Različit stepen poremećaja stratifikacije i polariteta ćelija koji mogu da se vide celom debljinom epitela</p> <p>Izmenjene epitelne ćelije koje zauzimaju od polovine do cele debljine epitela</p> <p>Dva podtipa: nekeratinizujuć (tip bazalnih ćelija) i keratinizujuć (tip spinoznih ćelija)</p> <p>Različit stepen poremećene morfologije papila (batičasti oblik, širenje naniže) uz intaktnu bazalnu membranu</p> <p>Nema poremećaja strome</p>
Citološki kriterijumi	<p>Lako vidljiva ćelijska i nuklearna atipija</p> <p>Uočljive varijacije veličine i oblika ćelija</p> <p>Varijacije intenziteta bojenja, izrazita nuklearna hiperhromazija</p> <p>Uvećani i brojniji nukleolusi</p> <p>Povećan nukleocitoplazmatski odnos, povećan broj mitozama u bazalnom i/ili suprabazalnom sloju sa atipičnim mitozama ili bez njih</p> <p>Diskeratozne apoptozne ćelije u celoj debljini epitela</p>
Potpuni gubitak stratifikacije i polarnosti i/ili izražena citološka atipija i atipične mitoze kvalifikuju leziju za dijagnozu <i>carcinoma in situ</i> ako se koristi sistem gradiranja sa tri gradusa.	

Biološki i genetski markeri

Dijagnostički i prediktivni značaj nekoliko imunohistohemijskih markera ispitivan je u displazijama larinksa. Uglavnom su to markeri koji su se dobro pokazali u dijagnostici displazija drugih regija. Kao dijagnostički marker, Ki67 se nije pokazao kao pouzdan jer su displazije larinksa uglavnom keratoznog tipa i u takvim slučajevima je promena ograničena na donju trećinu epitela, dok je u gornjim trećinama epitela očuvano sazrevanje epitelnih ćelija. Stoga je proliferativni indeks najčešće

povećan samo u donjoj trećini debljine epitela (21). U dijagnostici displazija larinksa takođe je ispitivano p16 antitelo. Pokazalo se da je imunohistohemijsko bojenje na p16 (imunohistohemijski marker koji korelira sa HPV infekcijom) najčešće negativno ili, ređe, slabo fokalno pozitivno, čak u displazijama visokog gradusa (24). Ovo je posledica toga što HPV infekcija ne igra značajnu ulogu u patogenezi displazija larinksa. Imunohistohemijska ekspresija p53 je ispitivana u prognostičke svrhe, ali se nije pokazala kao značajna s obzirom na to da je p53 najčešći mutiran gen i u displazijama niskog i u displazijama

Tabela 2. Usporedna analiza najkorišćenijih sistema gradiranja displazija larinksa. Modifikovano prema Odell E. et al. 2021 (3).

Nivo abnormalne maturacije ćelija (SZO 2005)	SZO klasifikacija 2005	SIN klasifikacija	Ljubljanska klasifikacija	Izmenjena Ljubljanska klasifikacija	SZO klasifikacija 2017
Donja 1/3	Skvamozna hiperplazija	Skvamozna hiperplazija	Skvamozna hiperplazija	Niskogradusna skvamozna intraepitelna lezija (SIL)	Displazija niskog gradusa
	Blaga displazija	SIN1	Bazalna/parabazalna hiperplazija		
Donja 1/3 do 1/2	Umerena displazija	SIN1 ili 2	Atipična hiperplazija	Visokogradusna skvamozna intraepitelna lezija (SIL)	Displazija visokog gradusa
Gornja 1/2 do 3/4	Umerena displazija	SIN2			
Cela debljina epitela	Displazija visokog gradusa				
		Karcinom <i>in situ</i>		Karcinom <i>in situ</i>	

visokog gradusa (25). Za razliku od navedenih antitela, imunohistohemijska ekspresija NANOG, transkripcionog faktora koji ima veliku ulogu u embriogenezi, ima značajnu prediktivnu vrednost u displazijama larinksa. Zaključeno je da se NANOG eksprimira u lezijama koje maligno progrediraju u skvamocelularni karcinom i da je imunohistohemijska ekspresija NANOG statistički značajniji prediktivni faktor nego histopatološko gradiranje lezija (26). U jednoj skorašnjoj studiji otkriveno je da su mutacije u genima FGFR3 i PIK3CA prisutne u lezijama koje progrediraju u skvamocelularni karcinom, a odsutne u lezijama koje ne progrediraju. Ista studija je pokazala da su mutacije gena JAK3, MET i FBXW7 prisutne u lezijama koje ne progrediraju u malignitet (27).

Biolško ponašanje displazija larinksa

Urađene su mnoge studije sa praćenjem pacijenata obolelih od displazije larinksa i rezultati tih studija su poprilično heterogeni. Barns (*Barnes*) je 2001. godine objavio da 5,7% pacijenata sa blagom displazijom, 22,5% pacijenata sa umerenom displazijom i 28,4% pacijenata sa displazijom teškog stepena oboli od karcinoma larinksa (28). Izenberg (*Isenberg*) i saradnici su 2008. godine zaključili da kod 3,7% pacijenata bez dijagnostikovane displazije nastaje skvamocelularni karcinom larinksa, kao i da 10,1% pacijenata sa dijagnostikovanom blagom ili umerenom displazijom oboli od karcinoma larinksa, dok 18,1% pacijenata sa inicijalno postavljenom dijagnozom displazije visokog gradusa oboli od karcinoma larinksa. Karatajli-Ezgirsoj (*Karatayli-Ozgursoy*) i saradnici su 20 godina pratili 107 pacijenata sa dijagnostikovanim displazijama larinksa. Zaključili su da 15,9% pacijenata sa blagom displazijom, 12,1% pacijenata sa umerenom displazijom i 23,4% pacijenata sa displazijom teškog stepena oboli od karcinoma larinksa (29). Lurs (*Luers*) i saradnici su 2014. godine objavili zapanjujuće rezultate posle desetogodišnjeg praćenja 70 pacijenata (30). Zaključili su da ne postoji

statistički značajna korelacija između gradusa displazije i rizika od progresije bolesti u skvamocelularni karcinom. Van Hulst i saradnici su u svom pregledu medicinske literature došli do zaključka da je rizik od progresije u skvamocelularni karcinom od 0 do 41,7% za blagu displaziju, od 0 do 48% za umerenu displaziju, od 14,3 do 44,4% za displaziju visokog gradusa i od 11,1 do 75% za karcinom *in situ* (31). U raznim studijama varira i vremenski period koji je potreban za progresiju u skvamocelularni karcinom. Tako vremenski interval za progresiju u karcinom varira od 25 do 65 meseci za blage displazije, od 17 do 68 meseci za umerene displazije i od 10 do 192 meseca za grupu u kojoj su displazija teškog stepena i karcinom *in situ* (29).

Lečenje i prevencija displazija larinksa

Lečenje displazija larinksa je zasnovano na lečenju karcinoma glotisa u ranoj fazi, pod pretpostavkom da displazije slično reaguju na iste terapijske metode kao karcinom u ranoj fazi (32). Za slučajeve displazije lakog i umerenog stepena praktikuje se praćenje pacijenta i eventualno ponavljanje biopsije (31). Za slučajeve displazije visokog gradusa metoda izbora je hirurško lečenje. Postoji više vrsta intervencija koje se praktikuju, ali je u najvećem broju evropskih zemalja metoda izbora transoralna laserska mikrohirurgija. U Sjedinjenim Američkim Državama metoda izbora je korišćenje angioličkih lasera (32). Osim hirurškog uklanjanja lezije, u lečenju displazija larinksa se koristi i radioterapija. Ona se primenjuje kod upornih, rekurentnih displazija i/ili kod pacijenata kod kojih postoje multiple promene, pa bi hirurške intervencije dovele do značajnog ožiljavanja. Radioterapija se takođe primenjuje kod pacijenata kod kojih postoji ozbiljan rizik za uvođenje u anesteziju i kod pacijenata koji ne mogu da prekinu sa pušenjem (33). Pojedini autori čak i preferiraju radioterapiju jer je nakon nje značajno niža pojava perzistentne disfonije nego nakon laserske hirurgije (34). Nakon terapijske intervencije

neophodno je praćenje pacijenata. Preporuke su da se pacijenti sa blagom ili blagom do umerenom displazijom prate najmanje 6 meseci, a da se pacijenti sa displazijom visokog gradusa prate 5 godina (35). U poslednje vreme su postignuti određeni uspesi u terapiji metforminom. Metformin se uzima pre i posle operacije, utiče na metabolizam tumorske mikrookoline i pokazao se kao lek koji smanjuje mogućnost recidiva displastičnih lezija larinksa (36). Ipak, prestanak pušenja je najvažniji faktor prevencije za nastanak prekanceroznih lezija larinksa, kao i za sprečavanje nastanka recidiva nakon tretmana displazije (37).

Zaključak

Displazija epitela larinksa i dalje predstavlja dijagnostički i terapijski problem. Nijedan sistem klasifikacije se do sad nije pokazao dovoljno pouzdanim i dovoljno tačnim jer se svi i dalje oslanjaju samo na morfološke kriterijume. Iako se misli da displazije višeg gradusa imaju veći maligni potencijal, postoje studije sa oprečnim rezultatima. Najveći problem svih dosadašnjih klasifikacija je što ne postoji visoka korelacija između gradusa displazije i prognoze. Etiologija displazija je još uvek nejasna, kao i mehanizmi koji dovode do maligne transformacije displastičnog epitela. Potrebni su novi biomarkeri na osnovu kojih bi se olakšalo postavljanje dijagnoze i koji bi bili u korelaciji sa prognozom lezije.

Literatura

1. EI-Naggar AK, C Han JKCG, Randis JR, Takata T, Sloatweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
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. Odell E, Eckel HE, Simo R, Quer M, Paleri V, Klussmann JP, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part I: aetiology and pathological classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278(6):1717-22.
4. Müller KM, Krohn BR. Smoking habits and their relationship to precancerous lesions of the larynx. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1980; 96(2):211-7.
5. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer*. 1970; 25(1):92-104.
6. Bosatra A, Bussani R, Silvestri F. From epithelial dysplasia to squamous carcinoma in the head and neck region: an epidemiological assessment. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997; 527:47-8.
7. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013; 35(12):1814-8.
8. Anis MM, Razavi MM, Xiao X, Soliman AMS. Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 4(4):278-81.
9. Lindeberg H, Krogdahl A. Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997; 22(4):382-6.
10. Waters HH, Seth R, Hoschar AP, Benninger MS. Does HPV have a presence in diffuse high grade pre-malignant lesions of the larynx? *Laryngoscope*. 2010; 120(S4):S201.
11. Pagliuca G, Martellucci S, Degener AM, Pierangeli A, Greco A, Fusconi M, et al. Role of Human Papillomavirus in the Pathogenesis of Laryngeal Dysplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150(6):1018-23.
12. Davids T, Muller S, Wise JC, Johns MM 3rd, Klein A. Laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: an update on prevalence and HPV subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014; 123(6):402-8.
13. Thompson L, Goldblum J. *Head and Neck pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2019.
14. Wenig, Bruce M. *Atlas of Head and Neck Pathology*. 3ed ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
15. van Balkum M, Buijs B, Donselaar EJ, Erkelens DC, Goulin Lippi Fernandes E, Wegner I, et al. Systematic review of the diagnostic value of laryngeal stroboscopy in excluding early glottic carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42(1):123-30.
16. Hellquist H, Ferlito A, Mäkitie AA, Thompson LDR, Bishop JA, Agaimy A, et al. Developing Classifications of Laryngeal Dysplasia: The Historical Basis. *Adv Ther*. 2020; 37(6):2667-77.
17. Kambic V, Lenart I. Notre classification des hyperplasies de l'épithélium du larynx au point de vue pronostic [Our classification of hyperplasia of the laryngeal epithelium from the prognostic point of view]. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac*. 1971; 20(10):1145-50.
18. Kurita T, Chitose SI, Sato K, Sakazaki T, Fukahori M, Sueyoshi S, et al. Pathological mechanisms of laryngeal papillomatosis based on laryngeal epithelial characteristics. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019; 4(1):89-94.
19. Fleskens SA, Bergshoeff VE, Voogd AC, van Velthuysen ML, Bot FJ, Speel EJ, et al. Interobserver variability of laryngeal mucosal premalignant lesions: a histopathological evaluation. *Mod Pathol*. 2011; 24(7):892-8.
20. Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin*. 2017; 10(1):15-33.
21. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: dysplasia and select variants. *Mod Pathol*. 2017; 30(S1):S112-8.
22. Mehlum CS, Larsen SR, Kiss K, Groentved AM, Kjaergaard T, Möller S, et al. Laryngeal precursor lesions: Interrater and intrarater reliability of histopathological assessment. *Laryngoscope*. 2018; 128(10):2375-9.
23. Cho KJ, Song JS. Recent Changes of Classification for Squamous Intraepithelial Lesions of the Head and Neck. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(7):829-32.
24. Bussu F, Sali M, Gallus R, Vellone VG, Zannoni GF, Autorino R, et al. HPV infection in squamous cell carcinomas arising from different mucosal sites of the head and neck region. Is p16 immunohistochemistry a reliable surrogate marker? *Br J Cancer*. 2013; 108(5):1157-62.
25. Nankivell P, Weller M, McConkey C, Paleri V, Mehanna H. Biomarkers in laryngeal dysplasia: a systematic review. *Head Neck*. 2011; 33(8):1170-6.
26. Rodrigo JP, Villaronga MÁ, Menéndez ST, Hermida-Prado F, Quer M, Vilaseca I, et al. A Novel Role For Nanog As An Early Cancer Risk Marker In Patients With Laryngeal Precancerous Lesions. *Sci Rep*. 2017; 7(1):11110.
27. Manterola L, Aguirre P, Larrea E, Arestín M, Gaafar A, Elorriaga K, et al. Mutational profiling can identify laryngeal dysplasia at risk of progression to invasive carcinoma. *Sci Rep*. 2018; 8(1):6613.
28. Barnes L. *Surgical pathology of head and neck*. Marcel Dekker: New York. 2001
29. Karatayli-Ozgunsoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, Best SR, Bishop JA, Akst LM. Laryngeal dysplasia, demographics, and treatment: a single-institution, 20-year review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 141(4):313-8.
30. Luers JC, Sircar K, Drebbler U, Beutner D. The impact of laryngeal dysplasia on the development of laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(3):539-45.
31. van Hulst AM, Kroon W, van der Linden ES, Nagtzaam L, Ottenhof SR, Wegner I, et al. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. *Head Neck*. 2016; 38 (S1):E2284-90.
32. Eckel HE, Simo R, Quer M, Odell E, Paleri V, Klussmann JP, et

- al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part II: diagnosis, treatment, and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(6):1723-32.
33. Gale N, Gnepp DR, Poljak M, Strojan P, Cardesa A, Helliwell T, et al. Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23(2):84-91.
34. Huang G, Luo M, Zhang J, Liu H. Laser surgery versus radiotherapy for T1a glottic carcinoma: a meta-analysis of oncologic outcomes. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(11):1204-9.
35. Cosway B, Paleri V. Laryngeal dysplasia: an evidence-based flow-chart to guide management and follow up. *J Laryngol Otol.* 2015; 129(6):598-9.
36. Lerner MZ, Mor N, Paek H, Blitzer A, Strome M. Metformin Prevents the Progression of Dysplastic Mucosa of the Head and Neck to Carcinoma in Nondiabetic Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017; 126(4):340-3.
37. Al-Mamgani A, van Rooij PH, Mehilal R, Verduijn GM, Tans L, Kwa SL. Radiotherapy for T1a glottic cancer: the influence of smoking cessation and fractionation schedule of radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(1):125-32.