

Klinik Araştırma

Periferik İnflamatuar İndeksler Malign ve Premalign Laringeal Lezyonlar İçin Önemli mi? 213 Olgunun Retrospektif Analizi

Kamil Gökçe TULACI^{1,a}, Erhan ARSLAN¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı benign, premalign ve malign laringeal lezyon (BLL, PLL, MLL) tanısı almış olan hastaların nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) değerleri ile olan ilişkisinin incelenmesi, bu değerlerin PLL'nin takiplerinde düzelme veya progresyon açısından prediktif ve prognostik bir değerinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2014-2020 yılları arasında laringeal lezyon nedeni ile opere edilmiş 213 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek postoperatif histopatolojik tanılarına göre BLL, PLL, MLL olarak gruplandırıldı. Lezyon lokalizasyonuna göre glottik, supraglottik, subglottik ve transglottik olarak gruplandırıldı. Lezyon takiplerindeki iyileşme, nüks, kansere dönüşüm durumuna göre iyi ve kötü prognoz grubu olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, preoperatif tam kan sayımındaki NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların demografik özelliklerine göre ortalama yaş, MLL grubunda en yüksek ve BLL grubunda en düşüktü ($p < 0.001$). Cinsiyet dağılımında ise MLL ve PLL gruplarında BLL grubuna göre erkek cinsiyet anlamlı bir şekilde yüksekti ($p < 0.001$). Lezyonun tanısı, lokalizasyonu ve prognostik özelliklerine göre gruplar arasında NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç: Literatürde önceki çalışmalarda benign, premalign ve malign laringeal lezyonların tanı ve takiplerinde, kullanılmaları konusunda farklı görüşlerin öne sürüldüğü NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerlerinin hastalığın histopatolojik sınıflaması, lokalizasyonu ve prognozuna göre anlamlı bir değişim göstermediği gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Larinks, Displazi, Lenfosit, Nötrofil, İnflamasyon.

ABSTRACT

Are Peripheral Inflammatory Indexes Important for Malignant and Premalignant Laryngeal Lesions? Retrospective Analysis of 213 Cases

Objective: This study aims to examine the relationship between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), red blood cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW) in patients diagnosed with benign, premalignant, and malignant laryngeal lesions (BLL, PLL, MLL), whether these have a predictive and prognostic value in terms of healing or progression in the follow-up of PLL.

Material and Method: The files of 213 patients who were operated for laryngeal lesions between 2014 and 2020 were retrospectively analyzed and grouped as BLL, PLL, MLL according to their histopathological diagnosis. According to the lesion localization, they are also grouped as supraglottic, glottic, subglottic, and transglottic; as good and poor prognosis according to healing, recurrence, and cancer transformation status in follow-up. Age, gender, and NLR, PLR, LMR, RDW, PDW from peoperative blood samples were compared between the groups.

Results: The mean age was the highest in the MLL group and the lowest in the BLL group according to the demographic characteristics of the patients ($p < 0.001$). In gender distribution, the male gender is significantly higher in MLL and PLL groups compared to the BLL group ($p < 0.001$). There is no significant difference between the groups in terms of NLR, PLR, LMR, RDW, and PDW values according to the diagnosis, localization, and prognostic features of the lesion.

Conclusion: It was observed that NLO, PLO, LMO, RDW, and PDW values did not show a significant change according to the histopathological classification, localization, and prognosis of the disease.

Keywords: Larynx, Dysplasia, Lymphocyte, Neutrophile, Inflammation.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Tulacı KG, Arslan E. Periferik İnflamatuar İndeksler Malign ve Premalign Laringeal Lezyonlar İçin Önemli mi? 213 Olgunun Retrospektif Analizi. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(3): 177-183.

How to cite this article: Tulacı KG, Arslan E. Are Peripheral Inflammatory Indexes Important for Malignant and Premalignant Laryngeal Lesions? Retrospective Analysis of 213 Cases. Fırat Med J 2023; 28(3): 177-183.

ORCID IDs: K.G.T. 0000-0001-6783-2133, E.A. 0000-0002-6799-8907.

Baş boyun bölgesi kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan larinksin yassı hücreli karsinomudur. Tüm kanser türleri içerisinde larinks karsinomu görülme sıklığının %1-2 olduğu bilinmektedir (1). Türkiye sağlık istatistikleri 2016 verilerine göre ülkemizdeki görülme sıklığı %2,4 ile 9. sırada yer almaktadır ve erkeklerde daha sık olarak görülmektedir (2).

Laringeal karsinogenez, tam olarak aydınlatılamamış

multifaktöriyel bir süreçtir. Larinks kanseri, laringeal skuamöz epiteldeki yapısal ve sitolojik değişikliklerin bir sonucu olarak gelişir. Çeşitli derecelerde displazi ve karsinoma in situ (CIS) içeren premalign laringeal lezyonlar (PLL) invaziv kansere dönüşebilirler (1). Laringeal karsinogenezde tanı ve takipte ayrıntılı öykü, tam bir baş boyun muayenesi, videolaringostroboskopik (VLS) görüntülemeler kullanılsa da özellikle PLL

ve malign laringeal lezyonların (MLL) kesin tanısı için doku incelemesi gerekmektedir (3, 4). MLL'nin tedavi seçenekleri daha net olmakla birlikte, PLL'nin takiplerinde hangi yöntemin, hangi zaman aralıklarında kullanılacağına dair net konulmuş sınırlar bulunmamaktadır. Bu sebeple lökoplaziler, displaziler ve keratotik lezyonlar gibi PLL'nin maligniteye dönüşme ihtimali nedeniyle bu hastaların takiplerinde VLS görüntülemeler ve/veya tekrarlayan direkt laringoskopi işlemleri ile histopatolojik inceleme gerekebilmektedir (4).

Takiplerde hastaların benign, premalign, malign hastalık spektrumundaki olası risklerinin belirlenmesi için hastalığın seyriyi ortaya koyabilecek prognostik değerlendirmeler konusunda araştırmalar yapılmıştır. Şu anda, klinik uygulamada PLL'lerin gelecekteki davranışını tahmin edilmesindeki biyobelirteçlerin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur (1). Literatürde hastalığın prognostik ve prediktif değerlendirmesinde hastalıklı dokuda NANOG, p60, NF-κB, SOX2, padoplanin, Ki67, siklin B1 gibi parametreler çalışılmıştır (5-11). Bu çalışmalarda immünohistokimyasal inceleme için gerekli olan işlemler ve özel boyamaların maliyeti arttırdığı, değerlendirme için gerekli süreyi uzattığı ve bu parametrelerin hastalıklı dokudan örneklemeye yapılmadan prediktif bir belirteç olarak kullanılamayacakları görülmüştür (5-11). Bu zorluklar düşünüldüğünde, daha kolay, ucuz ve pratik değerlendirmelerin yapılması fayda sağlayacaktır.

Günümüzde yukarıda bahsedilmiş olan ayrıntılı ve pratik olmayan uygulamaların yanında konakçının tümöre karşı inflamatuvar reaksiyonunun ve dolaylı olarak tümörün neden olduğu inflamasyonun anjiogenez, DNA hasarı, proliferasyon ve metastazda önemli rol aldığı görüşü ortaya atılmıştır. Son çalışmalarda da sistemik inflamatuvar yanıtın derecesi ile çeşitli tümörler arasında korelasyonların olduğu gösterilmiştir (1). Bu açıdan önceki yapılan çalışmalarda operasyon öncesi rutin olarak hastalardan alınan tam kan sayımı örneklerindeki sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilen nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) değerlerinin hastalarda var olan lokal ya da sistemik inflamasyon belirteci olarak, PLL ve MLL için prognostik bir değeri olabileceğine dair yayımlar yapılmıştır (1, 4, 12-14).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda laringeal patoloji nedeniyle opere edilen ve histopatolojik inceleme sonrasında benign laringeal lezyon (BLL), PLL ve MLL tanısı almış olan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların preoperatif laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımındaki sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), RDW ve PDW değerleri ile histopatolojik tanı grupları arasındaki ilişkisinin incelenmesi ve bu değerlerin PLL grubundaki hastaların takiplerinde düzelme veya progresyon açısından prediktif ve prognostik bir değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 3. basamak bir sağlık kuruluşunda Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2014- Ekim 2020 yılları arasında laringeal lezyon nedeni ile tedavi edilen 251 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Örneklem büyüklüğü hastane veri tabanı ve hasta kayıtlarında ulaşılabilen veriler ve bu konudaki benzer çalışmalar göz önüne alınarak belirlenmiştir (1, 14).

Çalışma için referans merkez niteliğindeki 3. basamak hastaneden 27.01.2021 tarih ve 2021/24 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alınarak, Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmada verileri kullanılan hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" formu alınmıştır.

Koroner arter hastalığı, bağ doku hastalıkları, kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, vaskulit gibi sistemik hastalığı olanlar, ateş ve öksürüğe bağlı larenkste psödodembran, laringeal fungal enfeksiyon veya laringeal tüberküloz tanısı almış olan, sekonder malignitesi olan ve verilerinde eksiklik bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterini sağlayan hastaların yaş, cinsiyet ve ameliyattan bir hafta önce yapılan tam kan sayımındaki nötrofil, lenfosit, platelet, monosit, RDW, PDW, NLO, PLO, LMO değerleri, laringeal lezyonun lokalizasyonu ve postoperatif histopatolojik sonuçları incelenerek kaydedilmiştir.

Hastaların patolojik incelemeleri bu konuda deneyimli bir patoloji doktoru tarafından konulan tanıların BLL, PLL ve MLL olmak üzere üç gruba ayrılması ile yapılmıştır. PLL grubu, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında önerdiği sınıflamaya dayanarak düşük ve yüksek dereceli displazi olarak sınıflandırılmıştır. Bu ikili sınıflama yayınlanmadan önce eski sınıflamaya göre sınıflandırılmış olan hastaların patolojik preparatları tekrar değerlendirilerek yeni sınıflamaya göre düzenlenmiştir.

Lezyon lokalizasyonu hastaların intraoperatif endolaringeal muayene bulguları ve uygulanmış olan görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) ile glottik, supraglottik, subglottik ve birden fazla bölge tutulumu (transglottik) olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca prognostik değerlendirme için hastalarının takiplerinde hastalık iyileşme, nüks veya kansere dönüşüm durumları kaydedilmiştir. İyileşmiş olan hastalar iyi prognoz grubuna dahil edilirken, nüksedenler, progresyon gösterenler ve kansere dönüşenler kötü prognoz grubuna dahil edilmiştir (4).

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS v 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. Grup verilerinin normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılım gösterenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak

betimlenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası sıklık verileri Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Independent Samples t Test, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında (CI) ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında laringeal lezyon nedeniyle opere edilmiş olan 251 hastadan 2'si laringeal fungal enfeksiyon, 15'i ek sistemik hastalık, 5'i ek malignite ve 16'sı da hasta verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 213 hastanın 171'i erkekti (%80,3) ve ortalama yaş aralığı $57,23 \pm 12,32$ (22-85) olarak bulundu. Hastaların post-operatif histopatolojik verilerine göre; 70 hasta (%32,9) BLL, 87 hasta (%40,8) PLL ve 56 hasta (%26,3) ise MLL olarak gruplandırıldı. Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Yaş ortalamaları MLL grubunda PLL grubundan, PLL grubunda da BLL grubundan yüksek olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımında ise MLL ve PLL gruplarında erkek cinsiyet BLL grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Hastaların patolojik tanıların BLL, PLL ve MLL gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; BLL grubunda en sık tanı alan hastalık vokal kord polipi (%68,57) iken PLL grubunda ağır derecede displazi (%55,2) olduğu saptandı. MLL grubunda ise hastaların hepsinde yassı hücreli kanser (%100) tanısı konulduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların patolojik tanıların benign, premalign ve malign gruplara göre dağılımı.

BLL n :70 (%32,86)	n	%	PLL n :87 (%40,84)		MLL n :56 (%26,30)			
			n	%	n	%		
Polip	48	68,57	YD Displazi	48	55,17	YHK	56	100
Reinke ödemi	7	10	DD Displazi	39	44,83			
Kist	6	8,57						
Granülom	3	4,28						
Nodül	2	2,86						
Fibrokollajenoz doku artışı	2	2,86						
Miksoma	1	1,43						
Kavernöz Hemanjioma	1	1,43						
Toplam	70	100		87	100		56	100

BLL: Benign laringeal lezyon, PLL: Premalign laringeal lezyon, MLL: Malign laringeal lezyon, YD: Yüksek dereceli, DD: Düşük dereceli, YHK: Yassı hücreli kanser.

Hastaların BLL, PLL ve MLL gruplarına göre operasyon öncesi kan örneklerindeki NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW göre dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasındaki periferik inflamatuvar belirteçlerdeki değişiminin incelenmesi.

	BLL (n :70)	PLL (n :87)	MLL (n :56)	P*
NLO	1,93 (0,94-12,30)	2,23 (0,71-13,20)	2,24 (0,90-13,50)	0,159
PLO	116,78 (55,48-244)	115 (37,08-492)	108,32 (54-357,50)	0,449
LMO	4,19±1,49	3,77 (1-12)	3,82±1,37	0,366
RDW	13,70 (11,90-32,60)	13,80 (11,90-26)	14 (12,40-19)	0,272
PDW	16,61±0,60	16,60 (15,80-18,50)	16,70 (15,80-18,40)	0,160

BLL: Benign laringeal lezyon, PLL: Premalign laringeal lezyon, MLL: Malign laringeal lezyon, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, LMO: Lenfosit/monosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PDW: Platelet dağılım genişliği, *: Normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

Ayrıca PLL grubunda düşük ve yüksek dereceli displaziler arasında da NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (pNLO :0,695, pPLO :0,415, pLMO :0,246, pRDW :0,993, pPDW :0,183).

Hastalarda var olan lezyonların lokalizasyonuna göre dağılımı incelendiğinde (Tablo 3), MLL grubunda tek bir alt bölgenin tutulu olduğu hastalar ile birden fazla alt bölgenin tutulu olduğu hastaların NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. (pNLO :0,29, pPLO :0,099, pLMO :0,204, pRDW :0,145 ve pPDW :0,645).

Tablo 3. Hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı.

Lokalizasyon (n, %)	BLL	PLL	MLL
Glottik	63 (%90)	78 (%89,7)	33 (%58,9)
Supraglottik	6 (%8,6)	1 (%1,1)	9 (%16,1)
Subglottik	1 (%1,4)	-	2 (%3,6)
Glottik+ supraglottik	-	5(%5,8)	7 (%12,5)
Glottik+ subglottik	-	2 (%2,3)	5 (%8,9)
Glottik+supraglottik+ subglottik tutulum	-	1 (%1,1)	-
Toplam	70 (%100)	87 (%100)	56 (%100)

BLL: Benign laringeal lezyon, PLL: Premalign laringeal lezyon, MLL: Malign laringeal lezyon.

Grupların prognostik değerlendirmesinde BLL grubundaki hastaların tümü iyi prognoz grubunda iken PLL grubundaki hastalar içerisinde nüks (n :8) ve kansere dönüşüm (n :2) gösteren toplam 10 hasta kötü prognoz grubuna dahil edilmiştir. NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerlerinin dağılımına bakıldığında PLL'de prognostik bir değerinin olmadığı görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. PLL grubunda kötü prognostik özellik (nüks ve kansere dönüşüm) gösterenler ile göstermeyenler arasındaki periferik inflammatuar belirteçlerin değişimi.

	İyi prognoz (n :77) Ort±ss veya medyan (min-max)	Kötü prognoz (n :10) Ort±ss veya medyan (min-max)	p*
NLO	2,26 (0,76-10,50)	1,86 (0,71-13,20)	0,765
PLO	113,44 (51,05-467,69)	122,96 (37,08-492)	0,456
LMO	3,78 (1,18-12)	3,73±1,61	0,837
RDW	13,80 (11,90-26)	14,30 (13,10-20,90)	0,143
PDW	16,60 (15,80-18,50)	16,69±0,49	0,754

PLL: Premalign laringeal lezyon, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, LMO: Lenfosit/monosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PDW: Platelet dağılım genişliği.

*: Normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

MLL grubundaki hasta kayıtları incelendiğinde ise sadece bir hastanın nüks gösterdiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Dünyada tüm kanser tipleri içinde 6. sıklıkta görülen baş boyun kanserlerinin yaklaşık %90'ı larinks, oral kavite ve farinks kaynaklıdır (1, 15). Son 30 yılda larinks kanserlerinin insidans ve prevalansı sırasıyla %12,0 ve %23,8 artarken, mortalitesi yaklaşık %5 azalmıştır (16). Bu değişimlerin muayene, görüntüleme ve tedavi seçeneklerinde ortaya çıkan gelişmeler sayesinde premalign lezyonların erken tanınması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (1).

Laringeal patolojilerde lezyonlar genel olarak benign, premalign ve malign olarak sınıflanmaktadır. Bu patolojiler arasında hastalığın seyri ve sınıflar arasında geçişlerin olabilmesi sebebiyle özellikle hastaların takipleri önem arz etmektedir. Bu açıdan bakıldığında en çok kategoriler arası geçiş premalign lezyonlarda olduğu görülmektedir. Ancak literatürde bu patolojilerin takip sıklıkları ve süreleri hakkında farklı görüşler mevcut olsa da kesinleşmiş bir uzlaşma bulunmamaktadır. Buradaki temel problem, hastalıkların takiplerindeki değişimlere yol açacak olan risk faktörlerinin sınırlı ve yetersiz olmasıdır.

PLL, eski sınıflamadan farklı bir şekilde 2017'deki DSÖ sınıflaması patolojik değerlendirmelerine göre düşük derece displazi ve yüksek derecede displazi olarak sınıflanmıştır (17). Bu displaziler klinikte vokal kord üzerinde düzensizlik, lökoplazi, eritroplazi ve eritrolökoplazi gibi görünümlemlerle karşımıza çıkabilmektedir. Displazi derecesinin artması ile hastalıkların malign transformasyon gösterme ihtimali de yükselmektedir (17-19).

Laringeal karsinogenezin doğası gereği hastalık sınıfları arasındaki geçişlerin öngörülebilmesi, hastalığın morbiditesi ve mortalitesinin azaltılması için özellikle PLL'de erken tanı ve yeterli tedavinin planlanması aşamasında kullanılacak preoperatif risk faktörleri ile ilgili arayış devam etmektedir. Bu açıdan PLL'nin tanısında, malign lezyonlardan ayırımında ve progresyonunun takibinde indirekt laringoskopik muayene, VLS, dar band özellikli endoskopik muayene, flore-

san/otofloresan görüntüleme, kontakt endoskopi, yakın ve sık takip ve tekrarlayan direkt laringoskopi ile biyopsiler alınması uygulamalarının yanı sıra dokuda immünohistokimyasal yöntemler ile NANOG, p60, NF-κB, SOX₂, padoplanin, Ki67, siklin B1 vb. belirteçlerin ekspresyonunun araştırılması önerilmiştir (5-11, 20-22). NANOG, laringeal karsinomlar da dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde sıklıkla anormal şekilde eksprese edilen embriyonik kök hücre regülatörüdür. Seksen iki hastanın dahil edildiği çalışmada PLL'de immünohistokimyasal yöntemler ile %27 oranında güçlü NANOG ekspresyonunun olduğu gösterilmiş olup laringeal karsinogenez ile ilişkisinin histopatolojik sınıflamadan daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (5). Vokal kord prekanseröz lezyonlarındaki Ki67 proliferasyon oranının araştırıldığı çalışmada ise Ki67 oranının %40 üzerinde olması yüksek risk faktörü olarak tanımlanmıştır (10). Fakat bu yöntemlerin her birinde farklı maliyet, uygulanabilirlik ve zaman kaybı gibi farklı kısıtlamalar mevcuttur. Bu açıdan takiplerde daha az maliyet ve zaman, daha sık ve kolay uygulanabilirlik özelliğine sahip belirteçlere ihtiyaç vardır.

Genel fizyolojik işleyişte patolojik olaylara karşı oluşan ilk cevap dokudaki inflammatuar yanıttır. İnflammatuar yanıtın lokal ve/veya sistemik belirteçleri enfeksiyöz durumlar, otoimmün hastalıklar, malign ve benign tümörlerde tanı ve takip amacıyla kullanılmaktadır (1, 23-26). Literatürde akciğer kanseri, kolo-rektal kanser ve baş boyun kanserlerinde inflammatuar yanıt ile kanser arasındaki ilişki araştırılmış ve gerek lokal gerek sistemik inflammatuar yanıtın, tümörün büyüme ve metastaz oluşturma mekanizması ile olan ilişkileri gösterilmiştir (1, 23-26). Bu açıdan lokal olarak hastalıklı dokudaki nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları ve birbirleri ile olan oransal dağılımdaki değişimlerinin genetik hasarın indüklenmesi, tümör gelişiminin hızlandırılması, anjiogenezin aktivasyonu, mikrovasküler geçirgenliğin artırılarak tümör hücrelerinin damar dışına kaçışının kolaylaştırılması gibi mekanizmalarla tümör dönüşümündeki etkileri saptanmıştır. Ayrıca bu lokal inflammatuar yanıtın sistemik olarak kan tablosundaki izdüşümlerinin ve değişimlerinin varlığı da gösterilmiştir (1, 4, 27-29). Bu değerlerden özellikle NLO, MLO, PLO, RDW ve PDW değerlerinin benign, premalign ve malign lezyonlarda farklılıklar gösterdiği izlenmiştir (30-34).

Laringeal malignitelere NLO ve PLO değerlerindeki değişimlerle ilgili yapılan çalışmalarda literatürde çelişkili görüşler mevcuttur. Du ve ark. (35) NLO ve PLO değerlerinin larinks kanserlerinde evreye göre değişim gösterdiğini, Zeng ve ark. (36) larinks kanserinde NLO değerinin prognostik değerinin olduğunu, Kara ve ark. (37) ise hastalığın evresine göre PLO değerinde anlamlı bir değişim olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaların aksine NLO, PLO gibi hematolojik parametrelerin laringeal malignitede prognostik olarak kullanılamayacağını belirten çalışmalar da mevcuttur (13, 38).

Özellikle embriyolojik laringeal gelişim özellikleri ve glottik bölgedeki drenajın diğer bölgelere göre daha

zayıf olması sebebiyle, lezyon saptanan bölgelere göre kan parametrelerinde farklılık olabileceği düşünülmüştür. Bu açıdan Du ve ark. (35) NLO değerinin glottik kanserlerde glottik olmayan kanserlere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Zeng ve ark. (36) ise larinks kanserinde glotik, supraglottik, ve subglottik lokalizasyona göre NLO oranında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda MLL grubundaki hastaların lezyon lokalizasyonlarına göre glottik, subglottik, supraglottik ve transglottik (birden fazla alt bölge tutulumu) lokalizasyonlarına göre NLO, PLO, MLO, RDW, PDW değişimlerini incelediğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Diğer yandan, PLL açısından DSÖ'nün 2017'deki sınıflamasının da göz önüne alındığı laringeal displaziler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi açıklayan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (1, 4, 13, 14). Az sayıdaki bu çalışmaların sonuçları tartışmalı ve birbirleri ile çelişkilidir. Özellikle PLL'de lezyondaki displazi derecesine göre stripping, kordektomi, RT gibi farklı tedavi protokolleri olduğu göz önüne alındığında, hastanın takipteki risk durumunun da ortaya konulması açısından periferik inflamatuvar parametrelerin önemini araştırılarak hasta takip ve tedavi kararının verilmesinde fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu görüşe binaen, ilk olarak Kum ve ark. (1) NLO ile PLL arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hafif displazi, orta displazi ve ağır displazi/Karsinoma in situ grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Kara ve ark. (13) NLO değerinin laringeal kanserlerde benign ve premalign lezyonlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlarken, Fang ve ark. (4) tarafından gerçekleştirilen 589 hastalık geniş bir hasta grubunun retrospektif incelemesinde NLO, PLO ve MLO değerlerinin ağır displazi ve yassı hücreli karsinom hastala-

rında hafif ve orta displazi hastalarına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Prognostik değer açısından yapılan çalışmalarda PLL hastalarında NLO, PLO ve MLO değerlerinin nükseden ve kansere dönüşen hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 14). Aksine Kara ve ark. (13) PLL'de NLO, PLO, MLO, RDW ve PDW değişimlerinin prognostik olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca vokal kordu tutan PLL'de lezyon boyutu ve ön komisür tutulumunun periferik inflamatuvar hücre oranları ile ilişkisi de araştırılmış olup, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (14). Çalışmamızda ise PLL grubundaki hastaların kan NLO, MLO, PLO, RDW ve PDW değerlerinin BLL ve MLL gruplarındaki hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim göstermediği ortaya konmuştur. Ayrıca nüks ve kansere dönüşüm açısından prognostik olarak incelendiğinde PLL grubunda yukarıda saydığımız parametrelerde anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamız retrospektif dizayn ile yapıldığından dolayı hasta kontrol ve verilerin devamlılığındaki olası eksikliklerden kaynaklanabilecek problemler mevcuttur. Daha geniş katılımlı ve prospektif dizaynda yapılacak çalışmalar konunun netleşmesi açısından faydalı olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda opere edilerek histopatolojik olarak saptanmış olan benign, premalign ve malign laringeal lezyonların tanı ve takiplerinde, literatürde önceki çalışmalarda kullanılmaları konusunda farklı görüşlerin öne sürüldüğü NLO, PLO, LMO, RDW ve PDW değerlerinin hastalığın histopatolojik sınıflandırılması, lokalizasyonu ve prognozuna göre anlamlı bir değişim göstermediği gözlenmiştir. Bu konunun aydınlatılması için daha geniş vaka serileri ile ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kum RO, Ozcan M, Baklaci D et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7351-5.
2. Kara F, Keskinliç B. Türkiye Kanser istatistikleri 2016, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019.
3. İskender Emekli Z, Işık AÜ. Larinks kanserlerinin epidemiyolojisi ve preoperatif değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2017; 10: 147-53.
4. Fang Y, Yang Y, Chen M et al. Elevated peripheral inflammatory markers are related with the recurrence and canceration of vocal fold leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 2857-64.

5. Rodrigo JP, Villaronga MA, Menéndez ST et al. A novel role for NANOG as an early cancer risk marker in patients with laryngeal precancerous lesions. *Sci Rep* 2017; 7: 11110.
6. Giopanou I, Lilis I, Papadaki H, Papadas T, Stathopoulos GT. A link between Rel B expression and tumor progression in laryngeal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 114019-30.
7. Mesolella M, Iorio B, Landi M et al. Overexpression of chromatin assembly factor-1/p60 predicts biological behaviour of laryngeal carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 17-24.
8. Granda-Díaz R, Menéndez ST, Mallo DP et al. The novel role of SOX2 as an early predictor of cancer risk in patients with laryngeal precancerous lesions. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 286.
9. Ibrahim BB, Salem MM, Khairy RA, Al Gunaid RAR. Expression of podoplanin in laryngeal squamous cell carcinoma and dysplasia. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: EC31-5.
10. El-Bolkainy T, Mohamed G, Badawy O. Precursor lesions of the vocal cord: A study on the diagnostic role of histomorphology, histometry and Ki-67 proliferation. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 515-20.
11. Niranjana KC, Tayaar A, Kumar GS, Krishnapillai R, Hallikeri K, Hunasgi S. Immunohistochemical expression of Cyclin B1 in epithelial hyperplasia, dysplasia and oral squamous cell carcinomas- A comparative study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZC85-90.
12. Diakos CI, Charles KA, Mc Millan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-503.
13. Kara A, Guven M, Demir D, Yilmaz MS, Gundogan ME, Genc S. Are calculated ratios and red blood cell and platelet distribution width really important for the laryngeal cancer and precancerous larynx lesions. *Niger J Clin Pract* 2019; 22: 701-6.
14. Fang Y, Chen M, Yang Y et al. The Variation of Peripheral Inflammatory Markers in Vocal Leukoplakia before and after Recurrence and Canceration. *Dis Markers* 2020; 2020: 724178.
15. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1143-54.
16. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 18-25.
17. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumours: what is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol* 2017; 11: 23-32.
18. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours, Ear, Nose. *Throat J* 2006; 85: 74.
19. Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 843-52.
20. El-Demerdash A, Fawaz SA, Sabri SM, Sweed A, Rabie H Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 1189-93.
21. Chen M, Changjiang L, Yang Y, Cheng L, Wu H. A morphological classification for vocal fold leukoplakia. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85: 588-96.
22. Stanikova L, Satankova J, Kucova H, Walderova R, Zelenik K, Kominek P. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 355-9.
23. Diem S, Schmid S, Krapf M et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2017; 111: 176-81.
24. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankoic S et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Dis Markers* 2019; 2019: 6036979.
25. Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 229-44.
26. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2017; 117: 60-9.
27. Wenger FA, Jacobi CA, Zieren J, Döcke W, Volk HD, Müller JM. Tumor size and lymph-node status in pancreatic carcinoma—is there a correlation to the preoperative immune function? *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 473-8.
28. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood* 2015; 126: 582-8.
29. Franklin RA, Liao W, Sarkar A et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science* 2014; 344: 921-5.
30. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1950-8.
31. Idowu OK, Ding Q, Taktak AF, Chandrasekar CR, Yin Q. Clinical implication of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in soft tissue sarcoma. *Biomarkers* 2012; 17: 539-44.
32. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 493-7.

33. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5237-42.
34. Chen L, Zeng H, Yang J et al. (2018) Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18: 816.
35. Du J, Liu J, Zhang X et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 1664-72.
36. Zeng YC, Chi F, Xing R et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 46: 126-31.
37. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 535-42.
38. Duzlu M, Karamert R, Tutar H, Karaloglu F, Sahin M, Cevizci R. Neutrophil-lymphocyte ratio findings and larynx carcinoma: A preliminary study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 351-4.