

LE DISPLASIE

G. Motta, E. Esposito*, D. Testa, R. Iovine, S. Staibano**, S. Motta***

RIASSUNTO

Introduzione. La classificazione delle lesioni displasiche della laringe, la terapia più adeguata per il loro trattamento ed i criteri da adottare per la valutazione dei risultati conseguiti, costituiscono tuttora problematiche con aspetti molto controversi. Gli obiettivi dello studio sul trattamento delle displasie laringee sono stati i seguenti:

- 1) valutare l'incidenza relativa delle diverse forme di displasie in rapporto alla gravità dei relativi reperti istopatologici;
- 2) accertare i risultati che la terapia da noi adottata consente di ottenere in relazione alle caratteristiche della displasia;
- 3) stabilire quale sia la prognosi delle varie forme di displasie considerate;
- 4) riconsiderare criticamente, sulla base dei risultati delle indagini personali gli indirizzi classificativi adottati in letteratura.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 141 pazienti con displasie delle corde vocali (134 uomini e 7 donne, età media 56,2 anni) osservati presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Napoli «Federico II», nel periodo compreso tra il 1981 ed il 1998. Tutti i casi sono stati sottoposti all'asportazione delle lesioni displasiche in microlaringoscopia con l'impiego del laser a CO₂.

Risultati. Nei 141 pazienti oggetto della ricerca si è osservato: in 89 (63,2%) la presenza di lesioni displasiche di grado lieve; in 14 (9,9%) una displasia di grado medio; in 20 (14,2%) una displasia di grado severo; in 18 (12,7%) un carcinoma *in situ*.

In relazione alla sopravvivenza attuariale, calcolata in media a cinque anni, si è rilevato: una sopravvivenza globale per tutti i pazienti dell'89,1%, una sopravvivenza corretta del 98,5%, un controllo locale della malattia dell'86,1%.

In 17 (12%) casi si sono avute recidiva della lesione displasica; in 11 (7,8%) pazienti è insorto un carcinoma infiltrante.

Dipartimento Assistenziale di Otorinolaringoiatria e Scienze Affini, Università «Federico II» di Napoli

* Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale «Santa Maria della Pietà» di Nola

** Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica, Università «Federico II» di Napoli

*** Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore «A. Gemelli» di Roma

Le recidive displasiche sono state riscontrate nel 9% dei pazienti con manifestazioni lievi, nel 7,1% di quelli con forme medie, nel 15% dei soggetti con forme gravi, nel 27,7% dei malati con carcinomi *in situ*.

Un carcinoma infiltrante è comparso nel 5,6% delle displasie lievi, nel 7,1% delle displasie medie, nel 5% delle forme gravi e nel 22,2% dei carcinomi *in situ*.

Le recidive displasiche ed i carcinomi infiltranti sono stati trattati con successo mediante chirurgia endoscopica con l'impiego del laser a CO₂; solo tre casi (2,1%) hanno richiesto un intervento demolitivo (laringectomia totale): si trattava di pazienti che non avevano né interrotto il fumo né rispettato il follow-up previsto; uno di questi casi è deceduto per metastasi diffuse del carcinoma laringeo.

L'incidenza significativamente più elevata di recidive displasiche e di carcinomi infiltranti riscontrata nei carcinomi *in situ* dimostra che tali forme patologiche, dal punto di vista classificativo ed ai fini di un indirizzo prognostico, vanno considerate a parte rispetto alle displasie; esse inoltre richiedono un follow-up particolarmente accurato.

La terapia adottata – escissione del processo patologico in microlaringoscopia diretta con l'impiego del Laser a CO₂ – è una metodica valida:

- per la precisione della tecnica chirurgica;
- per la possibilità che offre di confermare istologicamente sia la diagnosi nell'intera lesione sia la radicalità della exeresi;
- per i risultati che consente di ottenere;
- per i ridotti tempi di recupero dei malati rispetto ad altre forme di terapia, quale quella radiante;
- ed infine anche per i vantaggi economici che offre.

Il 95% dei pazienti trattati per displasia laringea erano stati in passato fumatori; non si sono però osservate in proposito differenze significative in rapporto alla gravità della lesione displasica. La cessazione del fumo non sembra modificare l'incidenza delle recidive o l'insorgenza di carcinomi infiltranti; va segnalato tuttavia che questi ultimi si sono presentati sempre in soggetti fumatori.

Conclusioni. I dati emersi dalle indagini riferite documentano quanto segue:

a) nell'ambito delle manifestazioni patologiche considerate i carcinomi *in situ* hanno decorso e prognosi nettamente più sfavorevoli rispetto alle altre forme displasiche; nella valutazione clinica essi vanno quindi distinti dalle displasie anche gravi;

b) l'impiego del laser a CO₂ nel trattamento delle displasie laringee consente di ottenere un'exeresi radicale del processo patologico e quindi risultati molto soddisfacenti; nella casistica studiata si è avuto un solo decesso per l'insorgenza di un carcinoma infiltrante, che ha dato luogo successivamente alla comparsa di metastasi multiple a distanza.

c) l'incidenza delle recidive displasiche e dei carcinomi infiltranti è più elevata quanto più grave è la displasia; il dato appare particolarmente evidente nei carcinomi *in situ*: in questo gruppo le recidive displasiche sono state osservate nel 27,7%, mentre un carcinoma infiltrante è stato riscontrato nel 22,2%.

d) il 95% dei pazienti sottoposti ad intervento in microlaringoscopia con il laser a CO₂ per displasia laringea era stato in passato fumatore.

INTRODUZIONE

La classificazione delle lesioni displasiche della laringe, la terapia più adeguata per il loro trattamento ed i criteri da adottare per la valutazione dei risultati, costituiscono tuttora problemi controversi.

La maggior parte degli AA. distinguono le displasie laringee in lievi, medie e severe^{20 21 33 42 44}, i carcinomi *in situ* vengono considerati da alcuni AA. entità patologiche distinte attenendosi alla classificazione della WHO Collaborating Center for the Istological Classification of Upper Respiratory Tract Tumors^{1 2 4 7 18 22 23 39}, mentre da altri sono inclusi nel gruppo delle displasie gravi^{9 13 38 47}.

In relazione al trattamento terapeutico gli indirizzi prospettati in letteratura sono diversi; in genere l'exeresi radicale di tali lesioni viene praticata per via endoscopica^{14 25 40 49}; di recente tale tecnica è stata integrata dall'impiego del laser a CO₂ con il quale è stata effettuata o la vaporizzazione delle lesioni^{28 36} ovvero, a nostro parere più correttamente, l'asportazione radicale del processo patologico^{30 32}; va segnalato anche come alcuni AA.²⁹ in casi più gravi eseguano l'intervento, attraverso un approccio esterno, per via cervicotomica. Molti AA.^{10 15 17 19 20 25-27 29 35 41} infine ritengono che la terapia radiante debba essere considerata il trattamento di elezione delle forme patologiche considerate.

La valutazione dei risultati ottenuti risente naturalmente dei criteri classificativi e delle tecniche terapeutiche adottate; anche a causa di ciò si è pervenuti a conclusioni non sempre univoche sul giudizio prognostico relativo alle precancerosi laringee.

SCOPO DELLA RICERCA

Gli obiettivi della nostra ricerca sono stati i seguenti:

- 1) valutare l'incidenza relativa delle diverse forme di displasie in rapporto alla gravità dei relativi reperti istopatologici;
- 2) accertare i risultati che la terapia da noi adottata consente di ottenere in relazione alle caratteristiche della displasia;
- 3) stabilire quale sia la prognosi delle varie forme di displasia considerate;
- 4) contribuire alla conoscenza della patogenesi dei processi patologici studiati, con particolare riguardo al fumo;
- 5) valutare criticamente, sulla base dei risultati delle nostre indagini, i relativi indirizzi classificativi delle displasie laringee, adottati in letteratura.

MATERIALI E METODI

Casistica e criteri classificativi

Sono stati studiati 141 pazienti con displasie delle corde vocali, giunti consecutivamente alla nostra osservazione presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Napoli «Federico II», nel periodo compreso tra il 1981 ed il 1998.

I pazienti oggetto della ricerca avevano un'età compresa tra i 25 ed i 77 anni – età media 56,2 anni – di essi 134 erano uomini e 7 donne.

Tutti i casi sono stati sottoposti all'asportazione delle lesioni displasiche in microlaringoscopia, con l'ausilio del laser a CO₂; si è sempre effettuata l'escissione radicale del processo patologico con un adeguato margine di sicurezza, nel rispetto di quei criteri di radicalità che riteniamo irrinunciabili per tali forme patologiche.

Per la classificazione delle lesioni displasiche studiate ci siamo attenuti ai criteri riportati da Ackerman¹; più precisamente abbiamo distinto:

- *le displasie lievi* – esse sono caratterizzate da:
 - anomalie nucleari nel 1/3 basale dell'epitelio di rivestimento; in questo strato possono essere presenti delle mitosi atipiche;
 - segni di discheratosi associata a manifestazioni flogistiche nella sottomucosa;
- *le displasie medie* – in tali forme all'esame istopatologico si rilevano fondamentalmente (Fig. 2):
 - anomalie nucleari evidenti con nucleoli che mostrano una chiara tendenza alla prominenza; le modificazioni interessano principalmente i 2/3 più profondi del rivestimento epiteliale (discheratosi moderata);
 - maturazione ed una stratificazione cellulare nei piani superficiali nel complesso rispettata;
- *le displasie severe* – si tratta di patologie caratterizzate da (Figg. 2 e 3):
 - marcate anomalie nucleari ed un basso grado di maturazione che interessano più dei 2/3 dello spessore dell'epitelio;
 - mitosi atipiche in elevato numero;
 - ridotta o assente stratificazione delle cellule superficiali (discheratosi severa);
 - associata frequentemente a cheratosi;
- *il carcinoma in situ* - presenta le seguenti caratteristiche istologiche (Fig. 3):
 - assenza di segni di maturazione negli strati più superficiali dell'epitelio;
 - completa disorganizzazione dell'epitelio con la membrana basale intatta;
 - atipie nucleari a carico della maggior parte delle cellule, spesso associate ad aneuploidia.

Tecnica Chirurgica

In microlaringoscopia diretta in sospensione con il laser a CO₂ si è effettuata un'escissione, alcuni millimetri all'esterno dei margini della lesione displasica, impiegando il raggio alla massima focalizzazione con modalità continua o super-pulse, a potenza compresa tra 2,5-7 watt; si è quindi proceduto allo scollamento della superficie d'impianto del processo patologico, seguendo un piano di clivaggio sottomucoso e rispettando gli strati più profondi della lamina elastica. Il lembo di mucosa interessato dalla displasia è stato protetto dall'azione del raggio laser mediante l'interposizione, fra esso ed il raggio stesso, del tubo dell'aspiratore: ciò allo scopo di poter esaminare i piani connettivali a contatto con il processo patologico e verificare così la radicalità dell'escissione mediante lo studio istopatologico. Sostanzialmente tale intervento segue lo stesso piano di clivaggio della cordectomia sottomucosa (tipo I), proposta dall'European Laryngological Society³⁷.

A tutti i soggetti fumatori è stata raccomandato di sospendere il fumo.

Valutazione dei risultati

I pazienti sono stati sottoposti a follow-up per un periodo compreso tra i 2 anni ed i 14 anni (follow-up medio: 5 anni) secondo un protocollo da noi messo a punto; esso ha previsto dei controlli ambulatoriali periodici con l'impiego della fibrolaringoscopia, che sono stati effettuati:

- il primo anno: una volta al mese;
- il secondo anno: una volta ogni tre mesi;
- il terzo ed il quarto anno: una volta ogni 6 mesi;
- negli anni successivi: una volta ogni 12 mesi.

È stato altresì raccomandato ai pazienti di praticare tempestivamente il controllo qualora fosse comparsa una disfonia persistente od ingravescente; inoltre controlli più frequenti sono stati raccomandati a quei soggetti che dopo l'intervento non avevano sospeso il fumo.

La sopravvivenza attuariale globale, la sopravvivenza attuariale corretta ed il controllo locale della malattia (NED) sono state calcolate a 5 anni dall'intervento chirurgico.

RISULTATI

A. In rapporto alla gravità del processo displasico, nei 141 soggetti reclutati per lo studio si è osservato (Tab. I):

- in 89 (63,2%) la presenza di lesioni displasiche di grado lieve;
- in 14 (9,9%) una displasia di grado medio;
- in 20 (14,2%) una displasia di grado severo;
- in 18 (12,7%) un carcinoma *in situ*.

B. In relazione alla sopravvivenza si è rilevato (Tab. II):

- una sopravvivenza globale per tutti i pazienti del 89,1%;

Tab. I.

Distribuzione dei casi con displasia in relazione alla gravità. Dati personali e rilievi riportati in letteratura.

1° Autore	n. casi	Displasia lieve	Displasia media	Displasia grave	Carcinoma <i>in situ</i>	Displasia grave + Ca <i>in situ</i>
Gallo 1993 ¹⁴	94	45	20	-	-	29
		47,9%	21,3%			30,8%
Blackwell 1995 ³	59	26	15	9	9	18
		44,1%	25,4%	15,2%	15,2%	27,2%
Holmos 1997 ¹⁹	89	69	11	6	3	9
		77,5%	12,4%	6,7%	3,4%	10,1%
Czigner 1997 ⁵	59	32	11	9	7	16
		54,2%	18,6%	15,3%	11,9%	27,2%
De Vincentiis 1997 ⁷	116	56	28	-	-	32
		48,3%	24,1%	-	-	27,6%
Motta 2001	141	89	14	20	18	38
		63,2%	9,9%	14,2%	12,7%	26,9%

Tab. II.
Sopravvivenze e NED.

Displasia	Sopravvivenza attuariale corretta	Sopravvivenza attuariale globale	NED
Lieve (89 casi)	100%	91,9%	88,7%
Media (14 casi)	100%	92,3%	87,5%
Grave (20 casi)	100%	90%	83,4%
Ca <i>in situ</i> (17 casi)	94,1%	82,3%	82,7%
Totale (141)	98,5%	89,1%	86,1%

– una sopravvivenza attuariale corretta del 98,5% (un solo caso di morte era riconducibile al tumore laringeo; si trattava di un caso in cui era stato diagnosticato un carcinoma *in situ*, nel quale secondariamente, dopo 11 mesi dall'asportazione della lesione primitiva, era insorto un carcinoma infiltrante; a causa dell'estensione della lesione si rese necessaria una laringectomia totale; a distanza di 14 mesi da quest'ultimo intervento il paziente è deceduto per metastasi diffuse);

– il controllo locale ha escluso la comparsa del processo morboso (NED) a 5 anni nell'86,1% dei casi.

C. Dall'analisi dei nostri dati **con riferimento ai risultati clinici** ottenuti, è emerso quanto segue (Tab. III):

– una guarigione clinica nel periodo dello studio si è osservata in 121 casi (85,8%);

– in 17 malati (12%) si è avuta la ricomparsa della displasia; più precisamente si è osservato (Tab. IV):

- in 10 pazienti (7%) una sola recidiva,
- in 4 soggetti (2,8%) due recidive,
- in 2 pazienti (1,4%) tre recidive,

Tab. III.
Risultati del trattamento delle displasie con l'impiego del laser a CO₂.

Displasie	Numero casi	Guarigione Clinica	Comparsa di recidive	Insorgenza di carcinoma	Laringectomie Totali
Lievi	89	88,7% (79)	9% (8)	5,6%* (5)	1,1 (1)
Medie	14	85,7% (12)	7,1% (1)	7,1% (1)	0%
Gravi	20	85% (17)	15% (3)	5% (1)	0%
Ca <i>in situ</i>	18	72,2% (13)	27,7% (5)	22,2%° (4)	11,1% (2)

* In tre casi dopo 2-3 recidive della displasia è insorto un carcinoma.

° In un caso dopo asportazione di un carcinoma infiltrante si sono avute 7 recidive displasiche.

Tab. IVa.

Distribuzione delle recidive in relazione alla gravità della lesione primitiva.

Displasia	Numero Casi	N. casi con recidiva della displasia	N. casi con una sola recidiva	N. casi con recidive multiple
Lieve	89	8 (9%)	5 (5,6%)	3 (3,4%)
Media	14	1 (7,1%)	1 (7,1%)	-
Grave	20	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)
Ca <i>in situ</i>	18	5 (27,7%)	2 (11,1%)	3 (16,6%)

Tab. IVb.

Distribuzione dei carcinomi in relazione alla gravità della lesione primitiva.

Displasia	Numero Casi	Carcinomi insorti dopo recidive di displasie	Degenerazione in carcinoma dopo il primo intervento	Totale Carcinomi
Lieve	89	3 (3,4%)	2 (2,1%)	5 (5,5%)
Media	14	-	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Grave	20	1 (5%)	-	1 (5%)
Ca <i>in situ</i>	18	4 (22,2%)	-	4 (22,2%)

- in 1 solo caso (0,7%) sette recidive (in questo caso le recidive della displasia si sono osservate dopo l'insorgenza e l'asportazione di un carcinoma infiltrante).
 - l'incidenza delle recidive (Tab. III) è stata più alta nelle forme gravi (15%) ed in misura molto maggiore nei carcinomi *in situ* (27,7%);
 - le recidive delle displasie (Tab. V) sono comparse a distanza varia di tempo, da 2 a 72 mesi, dal primo intervento (tempo medio, 37 mesi);
 - in 11 casi (7,8%) si è avuta la comparsa di un carcinoma spinocellulare infiltrante (Tabb. III, IVb, V); di questi casi:
 - 8 hanno avuto in precedenza recidive della displasia;
 - 3 hanno presentato un carcinoma senza avere avuto precedentemente recidive della displasia; si trattava di 2 casi sottoposti inizialmente all'exeresi di una displasia lieve e di un soggetto con displasia media;
 - in un caso, in cui il carcinoma infiltrante, insorto dopo 4 mesi dall'exeresi della lesione primitiva, è stato asportato con successo in microlaringoscopia diretta con l'impiego del laser a CO₂, si sono avute, nei mesi successivi, 7 nuove manifestazioni displasiche (Tab. V);

Tab. V.

Distribuzione delle recidive in relazione alla gravità della lesione primitiva; intervalli di tempo intercorsi tra un intervento e l'altro; tempo intercorso tra il primo intervento e la comparsa di un carcinoma infiltrante; tempo di follow-up dall'ultimo intervento.

N. casi	Tipo di displasia	Numero delle recidive e tempo trascorso (in mesi) dal precedente intervento							Insorgenza di carcinoma Tempo in mesi dal I intervento	Follow-up Tempo in mesi dall'ultimo intervento
		I	II	III	IV	V	VI	VII		
1.	Lieve	3	34	6					44	12
2.	Lieve	12	7						24	19
3.	Lieve								48	24
4.	Lieve	60								9
5.	Lieve								36	25
6.	Lieve	12								29
7.	Lieve	72								16
8.	Lieve	17								14
9.	Lieve	19								16
10.	Lieve	10	31						72	31
11.	Media								5	21
12.	Media	48								24
13.	Grave	46								36
14.	Grave	21								61
15.	Grave	19	27						30	11
16.	Ca <i>in situ</i>	7							20	16
17.	Ca <i>in situ</i>	2	3	12						
18.	Ca <i>in situ</i> *	6	13	9	4	12	7	2	4	10
19.	Ca <i>in situ</i> †	3							11	16
20.	Ca <i>in situ</i>	5	7						45	24

* Le recidive della displasia sono insorte dopo la comparsa e l'asportazione di un carcinoma infiltrante.

† Paziente deceduto per metastasi diffuse.

– il tempo intercorso dal primo intervento alla comparsa del carcinoma è risultato compreso tra 4 e 72 mesi (media: 38 mesi); la gravità della lesione non ha inciso sulla variabile temporale (Tab. V);

D. Tenendo conto della **gravità della displasia iniziale** i nostri risultati sono stati i seguenti (Tab. III):

– displasie lievi (89 casi):

- la guarigione clinica è stata conseguita in 79 pazienti (88,7%);

- l'insorgenza di recidive della displasia ha interessato 8 soggetti (9%);

- l'evoluzione in carcinoma infiltrante si è osservata in 5 pazienti (5,6%); in 3 di essi si erano avute in precedenza recidive della displasia.

In 4 pazienti è stato possibile ottenere il controllo del carcinoma mediante un intervento in microlaringoscopia diretta con l'impiego del laser a CO₂; in un caso si è invece dovuto ricorrere ad un intervento di laringectomia totale (1,1%).

– displasie medie (14 casi):

- la guarigione clinica si è avuta in 12 pazienti (85,7%);
- una recidiva della displasia si è osservata in 1 caso (7,1%): istologicamente essa si presentava come una displasia lieve;
- un'evoluzione della displasia in carcinoma infiltrante si è avuta in 1 caso (7,1%).

L'exeresi della recidiva displasica e del carcinoma è stata effettuata in microlaringoscopia diretta con l'impiego del laser a CO₂.

- displasie gravi (20 casi)
- la guarigione clinica si è constatata in 17 pazienti (85%);
- una recidiva della displasia è stata documentata in 3 soggetti (15%); le lesioni avevano i caratteri della displasia lieve in un caso, grave in due casi;
- l'evoluzione in carcinoma infiltrante ha interessato un caso (5%), nel quale si erano avute in precedenza delle recidive della displasia grave.
- carcinomi *in situ* (18 casi):
- dopo il primo intervento in 13 pazienti (72,2%) si è avuta una guarigione clinica;
- una recidiva delle displasie si è avuta in 5 soggetti (27,7%): le displasie presentavano i caratteri delle forme severe;
- la trasformazione del carcinoma *in situ* in carcinoma infiltrante si è osservata in 4 pazienti (22,2%).

Il trattamento delle recidive displasiche e dei carcinomi infiltranti è stata effettuato in microlaringoscopia diretta con l'impiego del laser a CO₂. In due casi si è dovuto ricorrere ad un intervento di laringectomia totale (11,1%).

E. Dal punto di vista statistico si è potuto documentare quanto segue:

– le displasie lievi, medie e gravi globalmente considerate, hanno presentato una differenza significativa rispetto ai carcinomi *in situ*, riguardo:

- l'incidenza delle recidive della displasia ($p = 0,028$);
- la comparsa dei carcinomi infiltranti ($p = 0,015$);
- ambedue i parametri considerati – recidive di displasia, comparsa di carcinomi infiltranti – ($p = 0,017$);

– le displasie lievi e medie:

• non hanno mostrato differenze significative rispetto alle gravi (20 casi) con riferimento all'insorgenza sia di recidive della displasia ($p = 0,38$) sia di carcinomi infiltranti ($p = 0,88$), sia di entrambi i parametri considerati ($p = 0,67$);

• hanno dato luogo a differenze significative nel confronto con i carcinomi *in situ* (18 casi) sia per le recidive displasiche ($p = 0,020$), sia per l'insorgenza di carcinomi infiltranti ($p = 0,020$), sia per la comparsa di ambedue le forme patologiche considerate – displasie e carcinomi infiltranti – ($p = 0,017$);

– non si sono osservate differenze statisticamente significative tra le displasie gravi ed i carcinomi *in situ*, in relazione ai parametri considerati (insorgenza di recidive della displasia e comparsa di carcinomi infiltranti ovvero di ambedue le forme patologiche considerate; $p > 0,05$).

In altri termini l'incidenza delle recidive displasiche e dei carcinomi infiltranti:

- non presenta differenze significative fra le displasie lievi-medie e le forme gravi;
- mostra valori significativamente superiori nei pazienti con carcinomi *in situ* in confronto ai casi con manifestazioni displasiche.

CONSIDERAZIONI

L'analisi dei nostri dati ed il confronto con quelli riportati in letteratura ci permette di fare una serie di considerazioni sui problemi clinici relativi alle displasie laringee.

Distribuzione delle displasie in relazione alla gravità dei reperti istopatologici

Come è stato riferito abbiamo suddiviso le lesioni tenendo distinte le displasie lievi, le medie e le gravi dai carcinomi *in situ*.

Nella nostra casistica (Tab. I) le forme di riscontro più frequente sono state quelle lievi (63,2%); questo dato è in sostanziale accordo con i rilievi della letteratura³²⁻⁴²⁻⁴⁴⁻⁴⁶, pur differendo nelle diverse casistiche i valori percentuali relativi alle varie forme di displasia considerate.

Presupposti dell'intervento chirurgico

Gli indirizzi chirurgici da noi adottati si basano sul principio che tutte le displasie hanno sicuramente un potenziale evolutivo e possono quindi subire dei fenomeni degenerativi; esse vanno quindi asportate radicalmente. Ciò è stato da noi realizzato effettuando l'escissione della lesione in microlaringoscopia, con l'impiego del laser a CO₂ (Fig. 1).

Nell'eseguire l'intervento ci siamo preoccupati di effettuare uno scollamento sottomucoso dell'intera lesione conservandone i contorni e la superficie di impianto per il relativo esame istologico post-operatorio.

La quasi totale assenza di sanguinamento durante l'intervento, dovuta all'azione coagulante del laser, e l'ingrandimento del campo operatorio fornito dal microscopio hanno sempre consentito al chirurgo di valutare, durante l'escissione, l'estensione della displasia e di effettuare la sua exeresi con assoluta precisione.

L'adozione di una tecnica chirurgica corretta permette:

- di attuare un isolamento preciso del processo patologico senza che vengano arrecati danni termici alle strutture laringee non interessate dalle lesioni;
- di condurre delle indagini istopatologiche precise e quindi di effettuare un corretto inquadramento classificativo della displasia, studiandone i margini ed il piano di clivaggio profondo;
- di confermare la radicalità della exeresi.

Quando il processo displasico arriva ad interessare la commessura anteriore non è possibile assicurare l'integrità della mucosa del terzo anteriore di una delle due corde vocali, ricorrendo ad un eventuale intervento in due tempi (secondo la tecnica chirurgica utilizzata per altre forme patologiche, quali gli edemi di Reinke); nell'intervallo tra le due operazioni si avrebbe infatti la ricostituzione del processo patologico in quanto la mucosa displasica del lato non operato si diffonderebbe alla superficie cruentata della commessura anteriore e quindi al lato opposto (effetto da noi denominato «a ping-pong»). In questi casi occorre pertanto procedere all'asportazione radicale della lesione displasica da ambedue i lati e quindi attuare adeguati provvedimenti per prevenire la costituzione di processi aderenziali in corrisponden-



Fig. 1.
Visione endoscopica del piano di clivaggio

za della commessura anteriore. A tal fine effettuiamo nell'immediato periodo post-operatorio dei controlli, distanziati di 3-7 giorni, per un mese, allontanando i depositi di fibrina, allo scopo di prevenire la loro organizzazione e la conseguente formazione di sinechie.

Le lesioni displasiche, a nostro parere, vanno sempre asportate in modo radicale, possibilmente in un unico blocco, evitando exeresi parziali che non rispondono ad adeguati criteri di radicalità e che espongono più facilmente al rischio di recidive e di loro possibili fenomeni degenerativi.

La radicalità del trattamento chirurgico nelle displasie laringee è giustificata anche dalle seguenti considerazioni:

- l'esame clinico non consente, in genere, di stabilire la gravità delle lesioni displasiche; è quindi necessario in tutti i casi di displasia che il processo patologico venga trattato *di principio* come forma grave e quindi sottoposto ad asportazione completa;

- le displasie presentano spesso aspetti istopatologici diversi a seconda del tratto della lesione esaminato; quindi qualsivoglia prelievo bioptico eseguito su tratti limitati del processo patologico espone al rischio di errori sulla valutazione della gravità della displasia; si rende pertanto necessario in tutti i casi un esame istologico che valuti per intero tutta la lesione, onde precisare i differenti aspetti evolutivi che essa può presentare (Figg. 2 e 3).

Sulla base delle premesse esposte è evidente che i risultati chirurgici possono differire nelle varie casistiche, in relazione alla maggiore o minore radicalità del trattamento attuato ed alla precisione delle indagini istopatologiche.

Il trattamento chirurgico

Confrontando i nostri dati (Tabb. VI, VII e VIII) con quelli degli AA. che hanno impiegato tecniche chirurgiche tradizionali in microlaringoscopia (stripping, decorticazione, vaporizzazione con il laser, etc.) si rileva come l'uso corretto del laser a CO₂ consenta sempre risultati altamente soddisfacenti ^{7 8 17 29 33 34 45 46 48 49}.

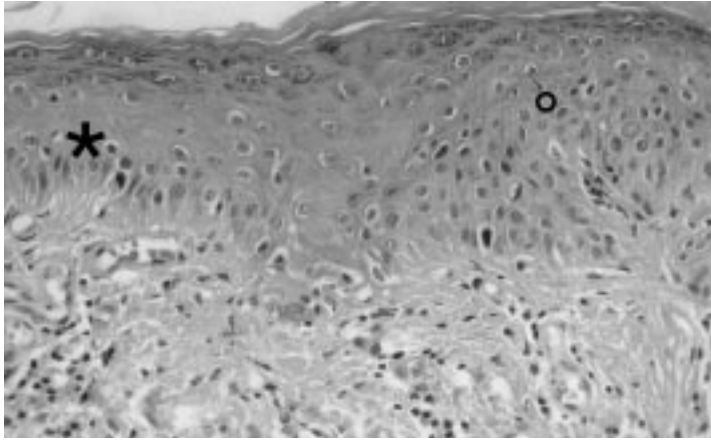


Fig. 2.
Nello stesso campo istologico si osservano manifestazioni displastiche di differente gravità (25x):

* displasia media

° displasia grave

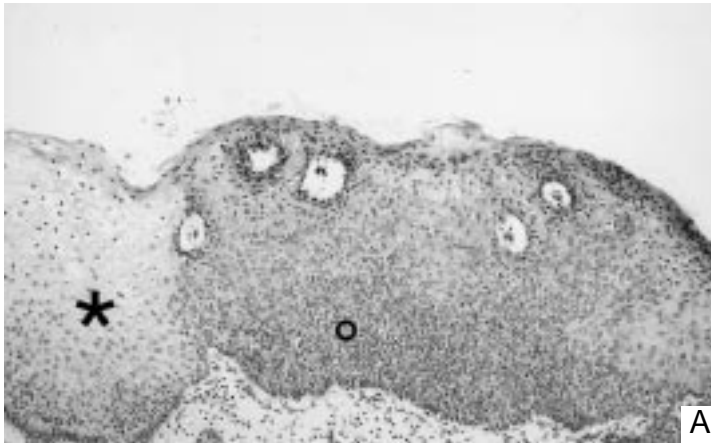


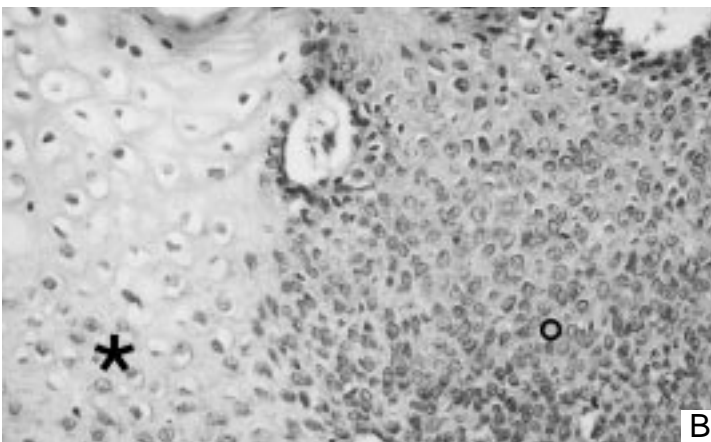
Fig. 3a e b.
Manifestazioni displastiche di differente gravità nell'ambito della stessa lesione:

a: visione d'insieme (10x);

b: particolare (25x)

* displasia grave

° carcinoma in situ



Tab. VI.

Risultati del trattamento chirurgico delle displasie lievi: confronto dei dati della ricerca con quelli della letteratura, con riferimento alle tecniche chirurgiche impiegate (stripping versus laser a CO₂).

1° Autore	N. casi	Guarigione clinica	Recidive	Carcinomi	Laringec. totali	Tecnica chirurgica
Olde Kalter (1987) ²⁰	38	86,3%	7,9%	5,8%	No data	Stripping
De Vincentiis (1997) ⁷	56	67,9%	25%	7,1%	No data	Stripping
Motta (2001)	89	88,7%	9%	5,6%*	1,1%	Laser CO ₂

* In tre casi dopo 2-3 recidive della displasia è insorto un carcinoma.

Tab. VII.

Risultati del trattamento chirurgico delle displasie medie: confronto dei dati della ricerca con quelli della letteratura, con riferimento alle tecniche chirurgiche impiegate (stripping versus laser a CO₂).

1° Autore	N. casi	Guarigione clinica	Recidive	Carcinomi	Laringec. totali	Tecnica chirurgica
Hellquist (1982) ¹⁷	24	75%	12,5%	12,5%	4%	Stripping
Olde Kalter (1987) ²⁰	62	72,6%	Non riportate	27,4%	9,8%	Stripping
De Vincentiis (1997) ⁷	16	Non riportata	68,5%	Non riportati	Non riportate	Stripping
De Vincentiis (1997) ⁷	12	Non riportata	16,6%	Non riportati	Non riportate	Laser CO ₂
Motta (2001)	14	85,7%	7,1%	7,1%	0%	Laser CO ₂

È innegabile però che risultati altrettanto buoni possono aversi usando anche metodiche diverse, purché esse siano improntate a quei criteri di radicalità che abbiamo in precedenza esposto.

I dati della letteratura esaminati (Tabb. VI, VII e VIII), documentano comunque come gli AA. che hanno impiegato lo stripping per l'exeresi delle displasie medie o severe e dei carcinoma *in situ*, riportino un numero di recidive e di carcinomi infiltranti più elevato di quello da noi rilevato; il dato è più evidente se si fa riferimento alle casistiche relative alle displasie gravi ed ai carcinoma *in situ*, rispetto a quelle che comprendono le displasie lievi e medie; ciò si spiega tenendo presente che il laser a CO₂, grazie al ridotto sanguinamento, consente una migliore visione del campo operatorio e quindi offre la possibilità di attuare senza difficoltà un intervento chirurgico radicale, assolutamente indispensabile, specie nelle forme displasiche più gravi, se si vuole ridurre il numero degli insuccessi.

Va tuttavia segnalato che nell'impiego del laser è necessario adottare opportune precauzioni; infatti lo scollamento delle lesioni displasiche deve non solo garantire

Tab. VIII.

Risultati del trattamento chirurgico delle displasie gravi (D.G.) e dei carcinomi *in situ* (Ca in S.): confronto dei dati della ricerca con quelli della letteratura, con riferimento alle tecniche chirurgiche impiegate (microresezione versus laser a CO₂).

	Displasie gravi e carcinomi <i>in situ</i>	N. casi	Guarigione clinica	Recidive	Carcinomi	Laringectomie totali	Intervento
Miller e Fischer (1971) ²⁹	D.G. + Ca in S.	100	75%	12%	13%	No data	Microresezione
Hellquist (1982) ¹⁷	D.G. + Ca in S.	23	No data	No data	17%	9%	Microresezione
Stenersen (1988) ⁴⁵	D.G. + Ca in S.	41	No data	No data	46%	15%	Microresezione
Murty (1993) ³³	D.G. + Ca in S.	14	71%	Non riportate	29,4%	7,1%	Microresezione
Nguyen (1996) ³⁴	D.G. + Ca in S.	21	No data	52,4%	No data	No data	Microresezione
De Vincentiis (1997) ⁷	D.G. + Ca in S.	32	Non riportata	18,7%	9,4%	9,4%	Laser CO ₂
Gronka (1997) ¹⁶	D.G. + Ca in S.	78	88,4%	6,4%	5,1%	2,6%	Microresezione
Leirens (1997) ²⁴	D.G. + Ca in S.	12	Non riportata	41,6%	25%	8%	Laser CO ₂
Czigner (1997) ⁵	D.G.	9	91%	Non riportate	9%	9%	Microresezione Laser CO ₂
Motta (2001)	D.G.	20	85%	15%	5%	0%	Laser CO ₂
Motta (2001)	Ca in S.	18	72,2%	27,7%	22,2%	11,1%	Laser CO ₂
Totale	D.G. + Ca in S.	38	79%	21%	13,5%	5,5%	Laser CO ₂

la radicalità dell'exeresi, ma altresì evitare – come si è già accennato – la compromissione di strutture anatomiche non interessate dal processo patologico (legamento vocale, muscoli cordali).

Per tali ragioni siamo assolutamente contrari all'impiego della vaporizzazione²⁸: essa infatti non permette un corretto inquadramento della lesione, impedisce il controllo della radicalità dell'intervento chirurgico ed inoltre espone al rischio di danni anatomo-funzionali ingiustificati.

La tecnica chirurgica da noi adottata presenta, rispetto ad altri trattamenti riportati in letteratura, alcuni vantaggi difficilmente contestabili; essa infatti:

a. consentendo lo studio anatomo-istologico sull'intera lesione – e non di frammenti – assicura una precisa diagnosi ed una corretta classificazione del processo patologico;

b. è in grado di garantire un radicale trattamento del processo displasico;

c. comporta ridotti disagi per il paziente in quanto può essere attuata in day-hospital;

Tab. IX.

Risultati del trattamento radiante delle displasie gravi e dei carcinomi *in situ* riportati in letteratura; confronto con i dati della ricerca.

1° Autore	Numero casi	Guarigione clinica	Recidive	Carcinoma	Laringectomie totali
Hellquist (1982) ¹⁷	16	Non segnalata	Non segnalate	25%	18,7%
Olde Kalter (1987) ²⁰	62	Non segnalata	0%	3,2%	Non segnalate
Murty (1993) ³³	20	85%	-	15%	15%
Fein (1993) ¹⁰	19	63%	31,6%	5,3%	5,3%
Smitt (1994) ⁴¹	29	93,1%	3,4%	3,4%	3,4%
Nguyen (1996) ³⁴	13	Non segnalata	Non segnalate	7,7%	7,7%
Gronka (1997) ¹⁶	27	66,6%	3,7%	29,6%	22,2%
Motta* (2001)	20	85%	15%	5%	0%
Motta* (2001)	18	72,2%	27,7%	22,2%	11,1%
Totale	38	79%	21%	13,5%	5,5%

* Dato di confronto: i pazienti sono stati operati in microlaringoscopia diretta, con l'impiego del laser a CO₂.

d. ha costi nettamente ridotti rispetto al trattamento radiante, con risultati migliori (Tab. IX).

La terapia radiante

La terapia radiante è stata adottata da vari AA.^{10 14 15 17 19 20 25 29} su pazienti affetti da displasie laringee gravi ovvero da carcinomi *in situ*; solo eccezionalmente essa è stata utilizzata anche in soggetti con forme lievi²⁰. I risultati riportati in proposito in letteratura variano notevolmente nei diversi lavori (Tab. IX). Questo dato può dipendere indubbiamente dalla modalità della tecnica radioterapica impiegata; non va esclusa però l'ipotesi che esso sia condizionato dai criteri adottati per la classificazione dei pazienti.

Infatti nei casi sottoposti a terapia radiante la classificazione deve necessariamente basarsi sui reperti ottenuti con l'esame biptico e quindi fare riferimento all'esame istologico eseguito su tratti circoscritti del processo patologico; come abbiamo ampiamente illustrato, gli aspetti istologici di una displasia possono variare a seconda della zona studiata: è evidente la possibilità di errori dovuti al fatto che la diagnosi sia stata effettuata su zone limitate del processo patologico.

Va aggiunto che i dati della letteratura portano ad avanzare molti dubbi sulla radicalità del trattamento radiante e sui rischi che esso può comportare; questa osservazione si fonda sull'alto numero di laringectomie totali che si sono rese necessarie nei pazienti trattati con terapia radiante per displasie gravi o per carcinomi *in situ*.

I rilievi esposti rendono indubbiamente difficile una analisi critica dei dati riferiti dagli autori che hanno adottato, per il trattamento delle displasie, la terapia radiante e principalmente un confronto con i risultati conseguiti con le tecniche chirurgiche; è innegabile tuttavia che nelle indagini condotte sui pazienti sottoposti a trattamento radiante, i risultati appaiono non univoci ed in genere risalta una elevata incidenza di interventi di recupero (laringectomie totali); questo ultimo dato potrebbe forse essere legato alle difficoltà di identificare tempestivamente, in tali pazienti, le eventuali recidive a causa dei fenomeni reattivi dovuti al trattamento adottato; ciò impedisce spesso in questi casi un intervento di recupero conservativo.

In sintesi la terapia radiante delle displasie laringee crea, a nostro avviso, delle perplessità sia per una corretta classificazione del processo patologico, in quanto essa si basa su prelievi biotipici circoscritti della lesione, sia per l'elevata incidenza delle laringectomie totali rese necessarie nei casi trattati, forse anche a causa delle difficoltà che in essi il follow-up comporta per i fenomeni reattivi secondari all'indirizzo terapeutico adottato.

Recidive displasiche e carcinomi: valutazione dei risultati delle indagini e considerazioni sulla classificazione delle displasie laringee

La valutazione dei risultati consente di approfondire particolari aspetti clinici e prognostici relativi alle lesioni displasiche della laringe.

a. Si sono avute recidive delle lesioni displasiche senza una evoluzione in forme carcinomatose infiltrative (Tab. V) nel 5,6% delle forme lievi (5 pazienti), nel 7,1% delle forme medie (1 paziente), nel 10% delle forme gravi (2 pazienti) e nel 5,5% dei carcinomi *in situ* (1 paziente).

b. La percentuale di recidive è apparsa significativamente più elevata nei carcinomi *in situ* anziché nelle displasie globalmente considerate (lieve, medie, gravi) ($p = 0,028$).

Per ciò che concerne il numero delle recidive (Tab. IVa):

– si è avuta una sola riproduzione della displasia nel 5,6% delle forme lievi, nel 7,1% delle forme medie, nel 10% delle forme gravi e nel 11,1% dei carcinomi *in situ*;

– due o più interventi sono stati invece necessari nel 3,4% delle forme lievi, nel 5% delle forme gravi e nel 16,6% dei carcinomi *in situ* (quest'ultimo gruppo comprende un caso in cui le recidive si sono avute dopo la comparsa e l'asportazione di un carcinoma infiltrante).

In tutti i casi segnalati le recidive sono state trattate con successo in microlaringoscopia diretta con l'impiego di laser a CO₂.

c. Si è osservata la comparsa di un carcinoma infiltrante nei soggetti sottoposti all'asportazione di displasie (Tab. III) nel 5,6% con forme lievi, nel 7,1% con forme medie, nel 5% con forme gravi e nel 22,2% dei carcinomi *in situ*.

Tab. X.
Incidenza dei fumatori tra i pazienti con displasia laringea.

	Non fumatori	Ex fumatori	Fumatori	Totale
N. pazienti (141)	7 (4,9%)	16 (11,3%)	118 (83,6%)	141 (100%)
Totale pazienti fumatori		134 (95%)		

Non vi sono state differenze statisticamente significative fra le varie forme di displasie considerate (lieve verso medie $p = 0,0821$; medie verso gravi $p = 0,714$; gravi verso carcinomi *in situ* $p = 0,122$).

Si sono invece avute differenze statisticamente significative confrontando le displasie – lievi, medie e gravi – con i carcinomi *in situ* ($p = 0,015$).

Degli 11 casi in cui è comparso un carcinoma infiltrante:

- 8 (5,6%) sono stati trattati in microlaringoscopia diretta con il laser a CO₂;
- 3 (2,1%) hanno richiesto un intervento di laringectomia totale; in uno di essi si è avuto un decesso a seguito dell'insorgenza di metastasi diffuse.

Va segnalato come i tre casi sottoposti ad interventi demolitivi non avevano sospeso il fumo dopo il primo intervento e non si erano attenuti al protocollo di follow-up da noi predisposto; essi infatti si sono sottoposti al controllo solo dopo un lungo intervallo di tempo rispetto a quello previsto dal protocollo, allorquando non esistevano più le indicazioni per un intervento conservativo.

Importanza del fumo nella incidenza delle displasie laringee

In proposito abbiamo voluto esaminare i dati relativi al fumo in relazione all'incidenza della patologia displasica laringea:

- il 95% dei pazienti trattati per displasia laringea erano stati in passato dei fumatori (Tab. X);
- nei non fumatori le displasie si sono presentate in genere come forme lievi;
- l'insorgenza di un carcinoma nei pazienti sottoposti all'exeresi di displasie laringee si è avuta sempre in soggetti fumatori.

Follow-up

I dati esposti hanno documentato la possibilità che nei pazienti con displasie più o meno gravi si abbia dopo la loro asportazione chirurgica, la comparsa di recidive (12%) e/o di carcinomi infiltranti (7,8%).

Nei nostri casi dall'asportazione della lesione primitiva alla comparsa della prima recidiva displasica è intercorso un tempo compreso tra i 2 ed i 72 mesi; nei pazienti in cui si è avuta l'insorgenza di carcinomi tale intervallo di tempo variava tra 4 e 72 mesi.

È evidente quindi la necessità che i controlli periodici, secondo il protocollo da noi proposto, proseguano nei pazienti con displasie per vari anni e vengano, co-

munque, attuati con tempestività allorché compaiano segni clinici che portino a sospettare una recidiva. Infatti la diagnosi precoce di una recidiva della displasia o di un carcinoma assume una particolare importanza, in quanto consente interventi chirurgici conservativi, con evidente riduzione dei danni funzionali.

Prognosi

La percentuale di recidive displasiche è apparsa più elevata nei casi operati per displasia grave e per carcinoma *in situ* (rispettivamente 15% e 27,7%); per quanto riguarda i carcinomi infiltranti, essi hanno presentato un'incidenza più alta (22,2%) nel gruppo in cui era stato diagnosticato un carcinoma *in situ* (Tab. III).

In sintesi può affermarsi che:

– le displasie in generale si differenziano dai carcinomi *in situ* in misura statisticamente significativa per quanto riguarda l'incidenza delle recidive e l'insorgenza di carcinomi infiltranti;

– le displasie lievi e medie non presentano differenze statisticamente significative, riguardo i parametri considerati, rispetto alle forme gravi; queste ultime non si differenziano dai carcinomi *in situ*. In altri termini può affermarsi che i carcinomi *in situ* hanno una risposta diversa rispetto alle displasie globalmente considerate; le displasie gravi si pongono in una posizione di passaggio tra le displasie lievi e medie ed i carcinomi *in situ*.

Da ciò si possono trarre le seguenti deduzioni:

a) non è corretto unire in un'unica categoria classificativa le displasie gravi ed i carcinomi *in situ*, specie quando la ricerca si propone la valutazione prognostica dei due processi morbosi;

b) in tutte le lesioni displasiche, ma soprattutto nei carcinomi *in situ*, il follow-up deve essere particolarmente scrupoloso.

CONCLUSIONI

La nostra indagine è stata condotta su 141 pazienti con displasie laringee di vario grado, sottoposti chirurgicamente ad un'exeresi radicale della lesione in micro-laringoscopia diretta con il laser a CO₂; il follow-up è relativo ad un periodo compreso tra 2 e 14 anni (media 5 anni).

Dalle indagini riportate emergono i seguenti dati:

– la guarigione clinica si è avuta nella quasi totalità dei casi (un solo decesso);

– nel 12% dei pazienti sono insorte recidive delle lesioni displasiche; la loro incidenza nelle displasie sembra essere correlata con la gravità istologica della lesione, anche se le differenze tra i gruppi displasici non sono statisticamente significative; al contrario, in relazione all'incidenza delle recidive, è risultato significativo il confronto tra carcinomi *in situ* e displasie globalmente considerate ($p = 0,028$);

– l'insorgenza di un carcinoma infiltrante si è osservata nel 7,8% dei nostri malati con displasie, senza differenze statisticamente rilevabili tra i vari gruppi; nei carcinomi *in situ* invece la percentuale di insorgenza di carcinomi infiltranti è apparsa

più elevata (22,2%), in misura statisticamente significativa nei confronti dei gruppi con displasie più o meno gravi;

– il 95% dei pazienti con displasie era od era stato in precedenza fumatore; inoltre erano fumatori tutti i casi in cui è insorto un carcinoma infiltrante. Il fumo appare quindi un elemento importante nella patogenesi dei processi patologici segnalati. La sospensione del fumo dopo l'asportazione di una displasia non evita né la comparsa di recidive della displasia stessa, né l'insorgenza di carcinomi infiltranti;

– nell'ambito di una stessa lesione displasica possono osservarsi aspetti istologici di diversa gravità che vanno dalla displasia lieve fino al carcinoma infiltrante; l'asportazione totale della lesione è quindi indispensabile sia per una corretta classificazione, sia ai fini di un adeguato trattamento radicale;

– è evidente la necessità di attuare nei pazienti studiati un follow-up rigoroso per vari anni, anche allo scopo di poter intervenire tempestivamente nei casi in cui si riveli una recidiva della displasia ovvero qualora insorgano fenomeni degenerativi; i controlli devono essere particolarmente accurati nei soggetti affetti da carcinoma *in situ*;

– l'impiego del laser a CO₂, associato alla microlaringoscopia diretta, offre in queste forme patologiche vantaggi rilevanti:

- per la precisione della tecnica chirurgica che consente di attuare;
- per i risultati favorevoli;
- per i ridotti disagi che impone ai malati, anche rispetto ad altre forme di terapia;
- ed infine anche per i riflessi economici.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ackerman. *Surgical Pathology*. 7° Edizione. The C.V. Mosby Publ 1996;1:319-21.
- ² Bauer WC. *Concomitant carcinoma in situ and invasive carcinoma of the larynx*. *Canad J Otolaryngol* 1974;3:533-42.
- ³ Blackwell KE, Thomas C, Calcaterra D, Yao-Shi Fu. *Laryngeal dysplasia: epidemiology and treatment outcome*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104.
- ⁴ Bouquot JL, Gnepp DR. *Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary and comparison with oral leukoplakia*. *Head and Neck* 1991;13:488-97.
- ⁵ Czigner J, Paczona R. *Vocal cord «pachydermia» at the term of the century. Advances in Laryngology in Europe*. In: Kleinsasser O, Glands H, Olofsson J, eds. Elsevier Sci 1997.
- ⁶ Davis RK, Kelly SM, Parkin JL, Stevens MH, Johnson LP. *Selective management of early glottic cancer*. *Laryngoscope* 100;1990:1306-9.
- ⁷ De Vincentiis M, Gallo A, Della Rocca C, Minni A, Moi R, Simonelli M. *Evolution des lésions précancéreuses du larynx: follow-up à distance sur 259 cas*. *Les Cahiers d'O.R.L.* 1997;1-7.
- ⁸ Delemarre JFM. *De betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepiteel*. Amsterdam: Thesis 1979.
- ⁹ Eckel HE, Thumfart WF. *Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques and preliminary results*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:113-8.
- ¹⁰ Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. *Carcinoma in situ of the glottic larynx: the role of radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:379-84.
- ¹¹ Fisher AJ, Caldarelli DD, Chacko DC, Holinger LD. *Glottic cancer: surgical salvage for radiation failure*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:519-21.

- ¹² Franz B, Neumann OG. *Leukoplakien der Kehlkopfs*. Zeitschrift f. Laryngol Rhinol 1978;57:127-33.
- ¹³ Friedmann I. *Precancerous lesions of the larynx*. Can J Otolaryngol 1987;22:311-52.
- ¹⁴ Gallo A, Della Rocca C. *Le lesioni precancerose della laringe*. Atti LXXX Congr Naz SIO e CH.C.F. 1993;257-79.
- ¹⁵ Gillis TM, Ineze J, Strong MS. *Natural history management of keratosis, atypia, carcinoma in situ and microinvasive cancer of the larynx*. Am J Surg 1983;146:512-20.
- ¹⁶ Grzonka MA, Kieinsasser O, Nickol T. *Carcinoma in situ of the vocal cords. Advances in Laryngology in Europe*. In: Kieinsasser O, Glanz H, Oloftson J, eds. Elsevier Sci 1997.
- ¹⁷ Hellquist H, Lundgren J, Oloftson J. *Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords, a follow-up study*. Clin Otolaryngol 1982;7:11-27.
- ¹⁸ Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H, et al. *A «Watchful Waiting» Politic for In Situ Carcinoma of the Vocal Cords*. Arch Otolaryngol 1981;107:111-6.
- ¹⁹ Holmos P. *Premalignant larynx lesions in our practice. In Advances in Laryngology in Europe*. In: Kieinsasser O, Glanz H, Oloftson J, eds. Elsevier Sci 1997.
- ²⁰ Kalter PO, Lubsen H, Delmarre JFM, Snow GB. *Squamous cell hyperplasia of the larynx (A clinical Follow-up study)*. J Laryngol Otol 1987;101:579-88.
- ²¹ Kambic V. *Epithelial Hyperplastic Lesions. A challenging topic in laryngology*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997;527:7-11.
- ²² Kleinsasser O. *Die klassifikation und differentialdiagnose der epithelhyperplasien der kehlkopfs auf grund histomorphologischen merkmale*. Zeitschr Laryngol Rhinol 1959;42:339-62.
- ²³ Kleinsasser O, Glanz H, Oloftson J. *Advances in Laryngology in Europe*. Elsevier Ed. Sci 1997.
- ²⁴ Leirens J, Vidts G, Schmeizer B, Della Fallie D, Kats S, Van Cauwenberge P. *Premalignant lesions of the vocal cords. A retrospective study of 62 cases treated with CO₂ laser*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997;117:903-8.
- ²⁵ Lubsen H, Olde Kalter P. *Premalignant laryngeal lesions*. Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg 1992;46:117-26.
- ²⁶ Macled PM, Daniel F. *The role of radiotherapy in carcinoma in situ of the larynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:113-7.
- ²⁷ Medini E, Medini M, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. *The role of radiotherapy in the management of carcinoma in situ of glottic larynx*. Am J Clin Oncol 1998;21:298-301.
- ²⁸ Michaels L. *Ear, Nose and Throat Histopathology*. London: Springer Verlag 1987:374-81.
- ²⁹ Miller AH, Fisher HR. *Clues to life history of carcinoma in situ of the larynx*. Laryngoscope 1971;81:1475-80.
- ³⁰ Motta G, Villari G, Esposito E, Cassiano B. *Chirurgia endoscopica delle neoplasie glottiche*. In: *Chirurgia funzionale della laringe: stato attuale dell'arte*. Relazione ufficiale LXXX Congresso nazionale SIO e Ch. CF. Pisa: Pacini Ed. 1993.
- ³¹ Motta G, et al. *Laser a CO₂ nella microchirurgia laringea*. Milano: Ed Ghedini 1994.
- ³² Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S. *T1-T2-T3 Glottic Tumors: fifteen years experience with CO₂ laser*. Acta Otolaryngol (Stock) 1997;527:155-9.
- ³³ Murty GE, Diver JP, Bradley PJ. *Carcinoma in situ of the glottis: radiotherapy or excision biopsy?* Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:102-11.
- ³⁴ Nguyen C, Naghibzadeh B, Black MJ, Rochon L, Shenouda G. *Carcinoma in situ of the glottic larynx: excision or irradiation?* Head and Neck 1996;18:225-8.
- ³⁵ Nicolai P, Boverini M, et al. *Le neoplasie T1a glottiche: esperienze di chirurgia e radioterapia*. Acta Otorhinol Ital 1988;8:581-90.
- ³⁶ Peretti G, Cappiello J, Nicolai P, Smussi C, Antonelli AR. *Endoscopic laser excisional biopsy for selected glottic carcinomas*. Laryngoscope 1994;104:1276-8.
- ³⁷ Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. *Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:227-31.
- ³⁸ Robbins. *Le basi patologiche delle malattie*. IV Edizione. Padova: Piccin 1992;1:40-1.
- ³⁹ Silver CE. *Surgery for Cancer of the Larynx*. New York: Churchill Livingstone 1981:25-6.
- ⁴⁰ Silverberg SG. *Principles and practice of Surgical Pathology*. John Wiley and Sons 1983;1:50-5.

- ⁴¹ Smitt MC, Goffinet DR. *Radiotherapy for carcinoma in-situ of the glottic larynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;28:251-5.
- ⁴² Steiner W. *Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aero-digestive tract*. Adv Otorhinolaryngol C.R. Pfaltz Ed. 1988;39:135-44.
- ⁴³ Steiner W, Aurbach J, Ambrosch MD. *Minimally invasive therapy in otorhinolaryngology and head and neck surgery*. 1991;1:57-70.
- ⁴⁴ Steiner W. *Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas*. Am J Otolaryngol 1993;14:116-21.
- ⁴⁵ Stenersen TC, Hoel PS, Boysen M. *Carcinoma in situ of the larynx: Results with different methods of treatment*. Acta Otolaryngol 1988;449:1-133.
- ⁴⁶ Stenersen T, Boysen M, Juhng SW, Reith A. *Quantitative histopathological evaluation of vocal cord dysplasia with particular emphasis on nuclear orientation*. Path Res Pract 1992;188:524-30.
- ⁴⁷ Velasco JRR, Nieto CS, De Bustos CP, Marcos CA. *Premalignant lesions of the larynx pathological prognostic factors*. J Laryngol Otol 1987;16:367-70.
- ⁴⁸ Wolfensberger M, Dort JC. *Endoscopic laser surgery for the early glottic carcinoma: a clinical and experimental study*. Laryngoscope 1990;100:135-44.
- ⁴⁹ Zeitels SM. *Laser versus cold instruments for microlaryngoscopic surgery*. Laryngoscope 1996;106:545-52.