

• 综述 •

声带白斑的临床诊治进展

李大鹏¹ 柴伟¹ 黄辉^{1△}

[关键词] 声带白斑;危险因素;治疗;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.10.024

[中图分类号] R765 [文献标志码] A

The diagnosis and treatment progress of vocal fold leukoplakia

Summary Vocal fold leukoplakia is a descriptive diagnosis, and can be divided into simple hyperplasia, pre-cancerous lesions(with atypical hyperplasia) and invasive carcinoma according to pathological types. Because of a close relationship with the laryngeal carcinoma, knowing the risk factors and treatment methods of vocal fold leukoplakia has grate significance in preventing the malignant change and recurrence. This paper summarizes the recent progress in clinical diagnosis and treatment of vocal cord leukoplakia, mainly including risk factors, means of examination, treatment and prognosis.

Key words vocal fold leukoplakia;risk factor;treatment;prognosis

声带白斑是一种组织形态学描述性诊断用语,表现为声带表面或边缘附着的白色斑块状或疣状隆起病变,病变范围或局限于声带前端,或遍布声带全长,病变深度位于黏膜层或侵及黏膜下层。根据病理可分为单纯良性增生、癌前病变和癌变(包括原位癌和浸润癌),既往国内将其等同于癌前病变并不准确,2005 年 WHO 修订的头颈部肿瘤的分类标准中喉癌前病变被称为异型增生,具体的病理分型中包含浸润癌^[1-2]。国外的一项研究发现其发病率为 0.07%~0.21%^[3],也有研究提示其好发于 41~50 岁的男性^[4],因与喉癌的发生相关,故了解其发病危险因素,并及早诊治对于预防喉癌或改善预后十分重要。

1 声带白斑危险因素

声带白斑的病因并不明确,考虑与先天的基因易感性和环境不良因素刺激相互作用所致。

1.1 遗传因素

相同或相似生活环境下的人群中仅有部分人发病,这让人很容易联想到声带白斑的发生是否与遗传的个体差异有关。潘兆虎等^[5]报道声带白斑显示在喉部良性疾病中,Survivin 基因在声带白斑组织中的表达率明显高于其在声带息肉组织中,提示该基因在声带白斑的发生中可能起到一定作用。周健等^[6]将 61 例声带白斑患者与 119 正常人进行比较发现,IL-10 启动子区-1082/-819/-592 多态性及血浆中高浓度的 IL-10 与声带白斑的发生有关,同时,IL-10 突变基因型与 IL-10 的血浆浓度

有关。Bartlett 等^[7]报道通过检测声带病变的基因特征可以帮助诊断病理类型,同样说明声带白斑组织具有不同的基因表达,该研究还认为基因诊断在声带白斑的诊疗中将会发挥重要的作用。目前该方向的研究并不多,而喉癌的易感基因是否在白斑病变中出现亦需要深入探讨。因此,大样本以及广泛的易感基因筛查显得尤为必要。

1.2 环境因素

声带白斑的发生与多种不良刺激因素长期作用于黏膜有关。①多项研究表明吸烟是声带白斑的危险因素^[6,8],这可能与吸烟刺激声带水肿和静脉曲张有关,长期吸烟会刺激声带黏膜改变,导致喉结构的变化;②周健等^[6]报道饮酒会增加罹患声带白斑的发病率,可能与酒精刺激诱导细胞基因型突变有关;③国内外多项研究显示咽喉反流(laryngopharyngeal reflux,LPR)与声带白斑的发生有关,其机制可能与下面 2 个方面有关:一方面反流物内的胃酸和酶对组织造成化学性损伤,另一方面刺激性咳嗽也会导致声带的机械性损伤^[9-11]。

1.3 联合作用

目前没有遗传因素与环境因素的联合作用与声带白斑发病相关性的研究,笔者认为大样本的多因素分析对于声带白斑的诊疗有重大意义。

2 声带白斑的诊断

声带白斑的诊断和鉴别诊断对于治疗决策至关重要,其依据包括临床表现、形态学表现、脱落细胞学检查和组织病理检查。

2.1 临床表现

声带白斑的临床表现缺乏特异性,主要症状为声嘶,与疾病导致声带黏膜增厚影响发声有关,少部分表现为咽异物感,另外部分患者可无症状,仅

¹亳州市人民医院耳鼻咽喉头颈外科(安徽亳州,236800)

△审校者

通信作者:黄辉,E-mail:bzhuanghui@163.com

在体检或筛查时发现。

2.2 电子鼻咽喉镜检查

电子鼻咽喉镜观察声带具有细节图像显示清晰的优势,已取代普通喉镜成为声带白斑的常规检查,表现为单侧或者双侧声带黏膜增厚、充血,表面或边缘附着的白色斑块状或疣状隆起病变,Young等^[12]认为喉镜检查所观察到声带白斑的颜色、充血、面积、质地与组织病理类型具有相关性,可作为术前评估项目。

2.3 频闪喉镜检查

频闪喉镜具有显示声带振动和黏膜波的作用,国内外多项研究均显示黏膜波的程度可以提示病理类型,可以作为一项重要的术前评估手段来指导手术决策^[13-14]。

2.4 窄带成像内镜

又称为内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI),是利用滤光器过滤掉内镜光源所发出的红蓝绿光波中的宽带光谱,留下窄带光谱能更好的观察黏膜上皮形态和上皮血管网的形态。Ni等^[15]利用NBI观察血管形态诊断喉癌,发现其敏感度和特异度分别达到88.9%和93.2%。

2.5 脱落细胞学检查

Gugatschka等^[16]的研究显示,术前脱落细胞学检查对于浸润癌的灵敏度为74%,而当结合频闪喉镜时,对喉癌的诊断灵敏度可达97%,认为脱落细胞学检查结合频闪喉镜可用于声带白斑的术前评估与指导治疗。

2.6 组织病理学检查

不同病理类型的声带白斑治疗方式不同,故而取得病理学诊断是决策治疗和评估预后的重要手段。根据取材时机和处理方式的不同,组织病理学检查可分为术前活检、术中快速冷冻检查和术后常规检查。

2.6.1 术前活检 对于临床表现不典型、常规检查难以鉴别的患者可采用术前活检,甚至需要多次活检才能明确。葛汉清等^[17]认为有部分患者须经多次活检才确诊为喉癌,认为活检术既是病理确诊的方法,也是随访的重要手段。

2.6.2 术中快速冷冻检查 术中快速病理检查对于指导手术范围具有重要意义,重度不典型增生和癌变需扩大范围切除^[18],轻中度不典型增生也有潜在恶性的可能,可与家属沟通后决定治疗方式^[19]。

2.6.3 术后常规病理检查 术后常规病理是诊断的金标准,可以明确病理学诊断,对于判断病情和评估预后具有重要意义,目前采用的病理分型主要包括:①角化不伴有不典型增生(nondysplasia, ND);②角化伴有轻度不典型增生(LIN1);③角化伴有中度不典型增生(LIN2);④角化伴有重度不典型增生(LIN3)或原位癌(Tis);⑤浸润癌(inv-

sive carcinoma)。

3 声带白斑的治疗

声带白斑病理类型差异大,所采取的治疗方式可不同,但因为不能排除恶性和潜在恶变的可能性,故而一旦发现疾病,需要及时治疗。

3.1 保守治疗

对于电子鼻咽喉镜及频闪喉镜检查结果提示为角化不伴有不典型增生的轻症患者可以采取保守治疗,因为轻度的声带白斑病变具有可逆性。保守治疗主要是病因治疗,包括戒烟戒酒以去除不良刺激、慢性喉炎的治疗和对反流性喉炎的患者进行抑酸治疗,并辅以声带休息,治疗后进行密切随访。有个别研究表明穿心莲内酯对于声带白斑有一定的疗效^[20]。

3.2 手术治疗

因伴有不典型增生的患者具有向恶性转变的倾向,故其和浸润癌类型患者均需要积极治疗。目前手术治疗方式主要为CO₂激光手术,具有安全有效的特点^[21-22]。CO₂激光波长为10.6 μm的中红外线,光斑设置为0.2 cm,连续脉冲,具有发散角极小,能量密度高,使得病变组织气化,用以烧灼或切割病灶组织,具有切除准确、损伤小的优点,术后发声功能保留良好,另外烧灼可以热闭淋巴管和血管,从而减轻术后红肿疼痛等不适感。手术方式为:常规采用支撑喉镜充分暴露喉腔,在显微镜直视下使用CO₂激光切除病变,切除范围取决于病变范围、病变深度、术前频闪喉镜检查黏膜波和术中快速病理的情况:①病变范围局限,黏膜波正常者,行局部烧灼;②病变范围局限,黏膜波轻、中度减低者,行局部黏膜剥脱;③病变范围弥漫,黏膜波轻、中度减低者,行一侧声带全长黏膜剥脱;④黏膜波重度减低或消失者行声韧带下切除;⑤对于重度不典型增生和浸润癌患者,需要扩大切除^[23]。

3.3 手术并发症

CO₂激光手术的普及减小了手术感染、出血等并发症的发生率,现在常见的术后并发症包括声带粘连和发声功能障碍,其发生与否更多的取决于疾病本身:若病灶位于前联合或双侧声带,术后容易并发声带粘连,此时采取分期手术,术后再辅以发声训练,可以减少声带粘连的发生率。术中对于病变表浅且不伴不典型增生的患者,须注意减少对固有层的损伤,保护发声功能;若伴有重度不典型增生或浸润癌患者,为彻底切除病变,减少复发和恶性变的概率,术中需适当扩大手术范围,术前需告知患者术后声嘶加重的可能。

4 声带白斑的预后危险因素

声带白斑术后复发和恶性变是临床上常见的问题。最重要的危险因素为异型性。Lee等^[24]随访63例声带白斑患者,术后12例(19%)患者复

发,发现病变程度、异型性程度与复发率明显相关; Isenberg 等^[25]报道角化不伴有不典型增生、轻中度不典型增生和重度不典型增生患者恶性变率分别为 3.7%、10.1%和 18.1%。故而初次诊断为声带白斑的患者术前需做全面评估,结合术中所见,必要时扩大切除范围以减少复发和恶变率。另外,术后病因预防和治疗,对于降低复发和恶变率尤为重要。

总之,随着新技术、新疗法的推广,声带白斑的诊断和治疗手段有所提高,但是术后仍然有较高的复发和恶变率,如何进行标准化的诊治流程以改善预后仍是今后研究的热点。

参考文献

- [1] PELUCCHI C, GALLUS S, GARAVELLO W, et al. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2008,17:340-340.
- [2] 杨庆文,徐文,叶京英,等.声带白斑 124 例临床及病理分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2011, 19(5): 425-427.
- [3] WOO S H, KIM R B, CHOI S H, et al. Prevalence of Laryngeal Disease in South Korea: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2008 to 2011[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55: 499-507.
- [4] AVILA D D, DÁVILA J, GÓIS C, et al. Premalignant laryngeal lesions: twenty-year experience in specialized service[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 18:352-356.
- [5] 潘兆虎,王霞,陈银冰,等. Survivin 和 Caspase-3 在喉白斑中的表达及意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2008, 14(3):185-187.
- [6] 周健,陶磊,张铎,等.白细胞介素 10 启动子单核苷酸多态性与声带白斑易感性研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(12):1017-1021.
- [7] BARTLETT R S, HECKMAN W W, ISENBERG J, et al. Genetic characterization of vocal fold lesions: leukoplakia and carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122:336-342.
- [8] BYEON H. Relationships among smoking, organic, and functional voice disorders in Korean general population[J]. *J Voice*, 2015, 29:312-316.
- [9] 李湘平,黄杳峰,吴婷,等.咽喉反流在声带白斑及早期声带癌发病中的初步观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(5):362-367.
- [10] BELTSIS A, KATSINELOS P, KOUNTOURAS J, et al. Double probe pH-monitoring findings in patients with benign lesions of the true vocal folds: comparison with typical GERD and the effect of smoking[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268: 1169-1174.
- [11] RAFII B, TALIERCIO S, ACHLATIS S, et al. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124:1420-1424.
- [12] YOUNG C K, LIN W N, LEE L Y, et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125:E62-66.
- [13] 倪鑫,马丽晶,王军,等.频闪喉镜检查对声带白斑激光手术的价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 14(12):715-717.
- [14] CAFFIER P P, SCHMIDT B, GROSS M, et al. A comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123:1729-1734.
- [15] NI X G, HE S, XU Z G, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging[J]. *J Laryngol Otol*, 2011, 125: 288-296.
- [16] GUGATSCHKA M, KIESLER K, BEHAM A, et al. Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds: combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265:797-801.
- [17] 葛汉清,周水森.多次活检确诊的喉癌(附 30 例分析)[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2000, 5(1):20-21.
- [18] MA L J, WANG J, XIAO Y, et al. Clinical classification and treatment of leukokeratosis of the vocal cords[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:3523-3527.
- [19] 于何,李笑天,王琰,等.喉白斑病 74 例临床及病理分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(15): 688-689.
- [20] XU J, XUE T, BAO Y, et al. Positive therapy of andrographolide in? vocal fold? leukoplakia[J]. *Am J Otolaryngol*, 2014, 35:77-84.
- [21] MA L J, WANG J, XIAO Y, et al. Clinical classification and treatment of leukokeratosis of the vocal cords[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:3523-3527.
- [22] 李阳阳,王东海,孟祥远,等.CO₂ 激光在喉癌前病变中的应用[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 20(6): 290-290.
- [23] MINNI A, BARBARO M, RISPOLI G, et al. Treatment with laser CO₂ cordectomy and clinical implications in management of mild and moderate laryngeal-precancerosis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265:189-193.
- [24] LEE D H, YOON T M, LEE J K, et al. Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272:1719-1724.
- [25] ISENBERG J S, CROZIER D L, DAILEY S H. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117: 74-79.

(收稿日期:2016-10-26)