

## 窄带成像内镜对声带白斑诊断作用的研究进展

张宝根<sup>1</sup> 倪晓光<sup>1△</sup>

[关键词] 喉镜;窄带成像;声带白斑;诊断

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.027

[中图分类号] R 739.65 [文献标志码] A

### The progress of narrow band imaging endoscopy in diagnosis of vocal cord leukoplakia

**Summary** The appearances of vocal cord leukoplakia are largely identical in the macroscopic examination even though the pathological character may differ. This makes it difficult for physicians to evaluate the extent of dysplasia of vocal cord leukoplakia and detect the occurrence of canceration using the conventional laryngoscopy, which might result in overtreatment or undertreatment of vocal cord leukoplakia in different patients. Therefore, an accurate preoperative assessment of the pathological character of vocal cord leukoplakia shows clinical significance in the selection of an appropriate treatment plan and predicting the prognosis of a patient. Recent studies have found that narrow band imaging(NBI) endoscopy can facilitate the early and differential diagnosis of head and neck cancers by observing the intraepithelial papillary capillary loop(IPCL) patterns at the mucosal surfaces. In this paper, the recent progress of NBI endoscopy in the diagnosis of vocal cord leukoplakia is reviewed.

**Key words** laryngoscope; narrow band imaging; vocal cord leukoplakia; diagnosis

#### 1 声带白斑概述

声带白斑是指声带表面被覆不易擦去的白色斑块或斑片状病灶,属于一种描述性临床诊断,发病率男性高于女性,单侧略多于双侧,累及喉部其他部位较少见。对于声带上所发现的白色病变,不能一概简单称之为声带白斑,应排除特异性/非特异性感染所致的白色病变,对经保守治疗后无法自行恢复,可能需要外科干预和治疗的才称之为真正的“声带白斑”<sup>[1-2]</sup>。声带白斑的发生多与黏膜受到长期慢性刺激有关,其中吸烟、饮酒以及咽喉反流与声带白斑的发生有明确的关系,而人乳头状瘤病毒在声带白斑中的作用尚未得到充分证实。声带白斑包含多种病理类型,具有一定的癌变趋向及较高的术后复发率,其病理诊断是决定治疗方式、疾病预后、随访策略等的关键,但是由于长期以来声带白斑的病理分类体系在国内外均未能达成一致共识,直接影响到该病规范化治疗决策的制定。目前临床有四种喉癌前病变的病理组织学分类方法,包括WHO的鳞状上皮异型增生分类法、欧洲病理学会的Ljubljana分类法即鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL)分类法、鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)分类法和喉上皮内瘤变分类法(laryngeal intraepithelial neoplasia, LIN)。在我国最新的喉白斑诊断与治疗专家共识中,推荐采用WHO分类法应用

于喉白斑的病理诊断分类。WHO分类法根据上皮细胞异型增生程度分为以下五级:①单纯鳞状上皮细胞增生;②轻度异型增生;③中度异型增生;④重度异型增生;⑤原位癌。该共识中推荐采用“低危组(轻—中度异型增生)”和“高危组(重度异型增生及原位癌)”评估喉白斑,有助于更好地规范临床实践行为<sup>[3-4]</sup>。

声带白斑是喉癌发生的一种重要癌前病变,任佳等<sup>[5]</sup>报道鳞状上皮增生和黏膜轻度异型增生癌变率为0,中度异型增生癌变率为8.82%,重度异型增生癌变率为16.67%。Weller等<sup>[6]</sup>对喉异型增生向喉恶性肿瘤转变的危险性进行了Meta分析,发现喉黏膜不典型增生的恶变率为14%,轻/中度不典型增生组的恶变率为10.6%,重度不典型增生/原位癌可达到30.4%。声带白斑由单纯增生→异型增生→原位癌的渐进演变过程的分子机制尚不清楚,可能涉及到一系列信号转导通路,激活相关转录基因,导致细胞增殖、分化、凋亡等功能失控。Bartlett等<sup>[7]</sup>发现IGF-1、EPDR1、MMP-2及S100A4基因在声带白斑组织中相比正常声带黏膜组织中表达上调。Peng等<sup>[8]</sup>研究发现,与正常声带黏膜组织相比,在声带白斑组织中一组长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)有差异性表达,其中XLOC-000605和DLX6-AS1在白斑组织中明显下调,可能与声带白斑恶变有关。崔卫新等<sup>[9]</sup>发现声带白斑伴上皮异型增生p53、Ki-67、p21、Survivin的表达较声带良性病变高。随着对声带白斑癌变进展过程研究的深入,有望发现有意义的预测分子标记物和潜在的治疗靶点。

<sup>1</sup>国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内镜科(北京,100021)

△ 审校者

通信作者:倪晓光, E-mail: nixiaoguang@126.com

## 2 窄带成像内镜对声带白斑的诊断作用

声带白斑具有多种病理类型,不同的病理类型具有不同的治疗方式,因此在临床治疗前对声带白斑病理性质的精确评估和判断具有重要的临床意义。喉镜是诊断声带白斑最重要的检查手段,主要通过观察声带白斑的表面纹理、充血、厚度等特点来判断声带白斑与不典型增生的关系<sup>[10]</sup>。Lee等<sup>[11]</sup>利用喉镜评估声带白斑的形态学特征以及范围,在40例声带白斑累及范围小于50%的患者中,85%(34/40)为良性病变,15%(6/40)为恶性病变,声带白斑累及范围超过一半的23位患者中,恶性病变发生的比例达到48%(11/23),认为声带白斑累及范围越大,恶变发生的风险越高。Demerdash等<sup>[12]</sup>评估了频闪喉镜在诊断声带白斑方面的作用,发现出现黏膜波减少或消失往往提示重度异型增生或浸润癌,而病理提示为轻中度不典型增生和角化则会有黏膜波的存在,认为可以将黏膜波减少或缺失作为癌变的标志,对声带白斑良恶性判断的准确性为95%、敏感性为96.8%,特异性为92.8%。

常规的电子喉镜和频闪喉镜检查对声带白斑良恶性的鉴别诊断提供了有用的临床信息,但仍难与术后病理结果达到满意的符合,常导致治疗过度或治疗不足。窄带成像(narrow band imaging, NBI)是近年来出现的一种能突出显示黏膜表面及浅层微血管的光学图像增强技术,与电子内镜结合后,大大提高了早期癌的检出率,被称为电子染色内镜。NBI内镜系统使用窄谱滤光片,将普通内镜中红、绿、蓝3种波长光中波长最长的红光去掉,只释放出中心波长为415 nm(蓝光)和540 nm(绿光)2种波长的光作为照明光。通常情况下,光的波长越长,其穿透性越好,光线被反射的越少,散射的越多。而图像的清晰度与反射光的多少有关,当波长缩短后,穿透深度变浅,光线散射的少,反射的多,可以使图像变得清晰,因此波长短的光作为照射光可以增加组织表层构造的清晰度。此外,光谱的吸收、反射尚受到组织结构与血流的影响。光照射到生物体组织表面后部分反射,非反射光进入组织中主要被血管内血红蛋白吸收。血红蛋白对可见光的吸收峰位于415 nm(蓝光),同时对540 nm(绿光)的光谱也有较强吸收,而对波长较长的红光基本上不吸收<sup>[13]</sup>。NBI内镜利用这种特点,通过短波长的蓝光和绿光使病变黏膜表面的浅表微血管呈现出棕褐色,与背景淡绿色黏膜形成明显的对比,从而有助于发现病灶。NBI内镜还可以通过判断黏膜表面突出显示的微血管形态来判断病变的性质,使鉴别肿瘤性和非肿瘤性病变的准确度明显提高。其中NBI内镜对鳞状上皮黏膜表面微血管形态的显示具有比较典型的特点,通过观察黏膜表

面的上皮内乳头样毛细血管袢(intraepithelial papillary capillary loop, IPCL)能够明显提高头颈部恶性肿瘤的早期诊断和鉴别诊断能力<sup>[14]</sup>。NBI内镜在喉部应用的报道较多,能够发现早期的喉癌及癌前病变。Watanabe<sup>[15]</sup>首先报道了喉癌NBI内镜下的典型特点,表现出棕褐色斑点或扭曲的血管表现,NBI内镜对喉癌诊断的敏感性和特异性均在90%以上。Ni等<sup>[16]</sup>根据喉部病变从正常→不典型增生→癌的过程中黏膜表面的IPCL形态发生动态变化的特点,首次总结提出了喉部病变的5种IPCL分型标准。该分型中I~IV型为正常黏膜、良性病变或癌前病变,V型多提示为恶性病变,V型又进一步细分为3个亚型,其中Va型最为重要,表现为形状不规则的实心或者空心较粗大的棕色斑点,病变边界清晰显示,病理性质多对应为重度不典型增生和原位癌。该分型对喉部病变诊断的准确性为90.4%,明显优于普通白光内镜(76.9%),对喉癌诊断的敏感性和特异性分别为88.9%和93.2%。其中Va型对早期喉癌(重度不典型增生+原位癌)诊断的敏感性和特异性分别为100%和79.5%,说明使用Ni分型可以提高NBI内镜对喉癌(包括早期喉癌)的诊断效能。目前国际上NBI喉镜的诊断分型多参照Ni分型进行诊断,荟萃分析<sup>[17]</sup>显示,V型对喉癌诊断的总的敏感性为0.82(95%CI:0.75~0.87),特异性为0.93(95%CI:0.82~0.97)。

最近又有许多学者使用NBI内镜下的Ni分型进行声带白斑的鉴别诊断,以期望提高术前声带白斑良恶性判断的准确性,但在声带白斑NBI内镜的诊断上不同学者有不同的观察结果。李娟等<sup>[18]</sup>报道了频闪喉镜和NBI喉镜对246例声带白斑的诊断情况,NBI内镜诊断的准确性为54%,对恶性声带白斑诊断的敏感性较低,仅为50.9%,特异性较高,达到90.6%。Yang等<sup>[19]</sup>对包括声带白斑在内的可疑声带恶性病变使用NBI内镜进行鉴别诊断,敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为66.7%、72.5%、60.9%、78.0%和70.6%。Stanikova等<sup>[20]</sup>使用Ni分型和欧洲喉科协会(European Laryngological Society, ELS)分型对声带白斑进行鉴别诊断,发现这2种分型具有较高的一致性,均能够有助于声带白斑性质的判断,敏感性为88.0%,特异性为89.5%。Shoffel-Havakuk等<sup>[21]</sup>为了避免不同观察者之间的差异,组织6名有经验的喉科医生独立对NBI内镜的图片进行判断,综合6名专家判断的结果,发现NBI内镜对喉癌诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为58.6%、61.2%、56.7%和63.1%。Rzepakowska等<sup>[22]</sup>纳入91处声带白斑的病灶,包括了77处轻度异型增生,14处重度异

型增生、原位癌,侵袭性癌,NBI 内镜在预测声带白斑病理性质方面的敏感性、特异性以及准确性分别为 100%,97.4%,97.8%,Kappa 值为 0.92。出现这种不一致的原因我们分析主要是由于声带表面被白色斑片状增生物覆盖,影响了黏膜表面 IPCL 的显露,即“umbrella effect”,导致不同学者在观察时侧重点和角度不同,出现了不一致的结果<sup>[23]</sup>。为了提高 NBI 内镜下 Ni 分型对声带白斑鉴别诊断的准确性和一致性,Ni 等<sup>[24]</sup>在前期提出的喉部 NBI 分型的基础上,对声带白斑的 NBI 内镜下的表现进一步细分,提出了新的声带白斑 NBI 内镜诊断分型,这种新的声带白斑诊断分型目的是为了克服和解决白斑对黏膜表面微血管的遮挡效应,以提高 NBI 内镜与病理诊断之间的一致性。新的分型对斑点出现的位置和大小进行了区分和提示,除了要观察声带白斑表面外,要对整条声带都要进行贴近观察,尤其是要重点观察白斑没有覆盖到的黏膜表面,白斑恶变的信息可能会出现在此处。新的声带白斑 NBI 内镜诊断分型中的 I~III 型提示为良性声带白斑,IV~VI 型提示为恶性声带白斑。该分型对声带白斑病理性质判断的准确性为 90.8%,明显优于普通白光内镜(70.0%)。NBI 内镜对恶性声带白斑诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 82.6%、92.8%、73.1% 和 95.7%,在对恶性声带白斑诊断的特异性和阳性预测值上明显优于普通白光内镜。

### 3 问题与展望

声带白斑是引起声音嘶哑的常见原因,是喉癌发生的常见癌前病变之一。由于不同病理性质的声带白斑肉眼表现大致相似,导致常规的喉镜检查难以评估声带白斑的不典型增生程度以及是否发生癌变。NBI 内镜的出现对喉癌的早期发现提供了新的技术帮助,通过观察黏膜表面异常的微血管形态对病灶的性质进行判断,具有较高的准确性。NBI 内镜可以使声带白斑在不需要活检的情况下,就可以对病灶的病理性质进行评估,避免了不必要的有创伤害,对于声带的功能保护起到了重要作用,新声带白斑鉴别诊断 NBI 分型的提出能够基本克服和解决白斑对黏膜表面微血管的遮挡效应,对声带白斑的鉴别诊断具有指导价值。目前文献报道的 NBI 内镜对声带白斑的诊断能力仍有较大差异,可能受到多种因素的影响:①各文献纳入的病理诊断标准不同,导致 NBI 诊断结果出现差异;②喉镜医生在应用 NBI 内镜时的经验有明显不同,导致诊断结果有差异。NBI 内镜在喉部使用的关键是要在充分局部麻醉的基础上,贴近声带表面进行观察,重点寻找有无异常的大斑点;③任何导致病灶出血,肿物表面坏死物覆盖以及较厚的白斑覆盖均会影响黏膜表层 IPCL 的显露,导致结果有

差异;④准确的掌握声带白斑 IPCL 在不同组织类型下的表现特点,对于指导鉴别诊断非常重要,这就需要研究者选定某一特定的分型方法作为依据,从而提高病变的诊断的一致性。Ni 等提出来的新声带白斑 NBI 诊断分型能否提高声带白斑鉴别诊断的准确性和不同观察者之间的一致性,尚需要大样本和多中心的临床研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 吕丹,陈媛,杨慧,等.声带白斑的研究现状及挑战[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):631-635.
- [2] 李进让.喉白斑的研究应进一步加强[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):561-563.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会嗓音学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组,等.喉白斑诊断与治疗专家共识[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):564-569.
- [4] 陈东辉,郑宏良,肖水芳,等.喉白斑诊断与治疗专家共识解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):570-574.
- [5] 任佳,杨慧,吕丹,等.声带黏膜白色病变 154 例病理表现及预后分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(5):381-384.
- [6] WELLER M D,NANKIVELL P C,MCCONKEY C, et al. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia: a systematic review of case series and meta-analysis[J]. Clin Otolaryngol, 2010, 35:364-372.
- [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] PENG J,LI H,CHEN J,et al. Differences in gene expression profile between vocal cord Leukoplakia and normal larynx mucosa by gene chip[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg,2018,47:13-13.
- [9] 崔卫新,徐文,杨庆文,等.声带白斑候选分子标志物的表达特征及临床意义[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):592-596.
- [10] FANG T J,LIN W N,LEE L Y,et al. Classification of vocal fold leukoplakia by clinical scoring[J]. Head Neck,2016,38 Suppl 1:E1998-2003.
- [11] 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.
- [12] EL-DEMERDASH A,FAWAZ S A,SABRI S M,et al. Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015,272:1189-1193.
- [13] GONO K,OBI T,YAMAGUCHI M,et al. Appearance

- ance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging[J]. J Biomed Opt, 2004, 9: 568-577.
- [14] NI X G, WANG G Q. The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers[J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18: 10-10.
- [15] WATANABE A, TANIGUCHI M, TSUJIE H, et al. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 138: 446-451.
- [16] 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.
- [17] MEHLUM C S, ROSENBERG T, DYRVIG A K, et al. Can the Ni classification of vessels predict neoplasia? A systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2018, 128: 168-176.
- [18] 李娟, 徐文, 程丽宇. 频闪喉镜及窄带成像内镜在声带白斑诊断中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(11): 806-811.
- [19] YANG Y, FANG J, ZHONG Q, et al. The value of narrow band imaging combined with stroboscopy for the detection of applanate indiscernible early-stage vocal cord cancer[J]. Acta Otolaryngol, 2018, 138: 400-406.
- [20] STANIKOVA L, KUCOVA H, WALDEROVA R, et al. Value of narrow band imaging endoscopy in detection of early laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Klin Onkol, 2015, 28: 116-120.
- [21] SHOFFEL-HAVAKUK H, LAHAV Y, MEIDAN B, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study[J]. Laryngoscope, 2017, 127: 894-899.
- [22] RZEPAKOWSKA A, SIELSKA-BADUREK E, ZUREK M, et al. Narrow band imaging for risk stratification of glottic cancer within leukoplakia[J]. Head Neck, 2018[Epub ahead of print]
- [23] KLIMZA H, JACKOWSKA J, TOKARSKI M, et al. Narrow-band imaging(NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplakia and overcoming the umbrella effect[J]. PLoS One, 2017, 12: e0180590.
- [24] NI X G, ZHU J Q, ZHANG Q Q, et al. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification[J]. Laryngoscope, 2018[Epub ahead of print].

(收稿日期: 2018-10-21)

## 《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》入选“庆祝中华人民共和国成立 70 周年精品期刊展”



在迎接中华人民共和国 70 周年华诞之际, 由国家新闻出版署、科学技术部、北京市人民政府等主办, 中国期刊协会承办的“庆祝中华人民共和国成立 70 周年精品期刊展”于 2019 年 8 月 21~25 日在第 26 届北京国际图书博览会上展出。期刊展共设四大主题, 分别是“新中国获奖期刊”“期刊主题宣传好文章”“致敬创刊 70 周年”“中国期刊记忆”。目前我国共有各类期刊 10 130 种, 其中科技期刊 5 014 种, 教育社科类期刊 5 116 种, 此次共遴选出 1 099 种精品期刊参加展览。《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》入选“庆祝中华人民共和国成立 70 周年精品期刊展”。