

基于电子喉镜对声带白斑性质的风险预测及癌变因素分析^{*}

徐建慧¹ 李欣¹ 伍健辉¹ 寸晶晶¹ 叶飞¹

[摘要] 目的:探讨电子喉镜下对声带白斑性质的风险预测及癌变的相关影响因素。方法:回顾性分析 163 例声带白斑患者电子喉镜下病变的部位、范围、形态分型、是否累及前连合与组织病理级别的关系,并采用多元 Logistic 回归模型分析癌变的相关因素。结果:163 例患者中,单侧病变者 96 例(58.9%),双侧病变者 67 例(41.1%);病变范围未超过一侧声带全长 1/2 共 135 例(82.8%),超过一侧声带全长 1/2 共 28 例(17.1%);病变未累及前连合 121 例(74.2%),累及前连合 42 例(25.8%)。电子喉镜下声带白斑形态为平坦型 82 例(50.3%),增生型 65 例(39.9%),溃疡型 16 例(9.8%)。组织病理学分型为单纯性增生 65 例(39.9%),轻度异型性增生 44 例(27.0%),中度异型性增生 31 例(19.0%),重度异型性增生和原位癌 23 例(14.1%)。低危组 140 例(85.9%),高危组 23 例(14.1%)。声带白斑病变的部位与病理等级无相关性($P > 0.05$);声带白斑的范围是否超过声带全长 1/2 以及是否累及前连合与病理等级存在相关性(均 $P < 0.05$);声带白斑形态学分型与病理等级存在差异($P < 0.01$)。癌变 10 例,癌变率为 6.1%。多元 Logistic 回归分析表明,声带白斑的病理学等级和是否累及前连合是声带白斑癌变的独立危险因素。**结论:**通过电子喉镜可以初步判断声带白斑的风险程度,声带白斑的病变范围越大、形态学分型级别越高和累及前连合者,病理学等级越高;组织病理等级及是否累及前连合是癌变的影响因素。

[关键词] 声带白斑;电子喉镜;病理学;癌变

DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.008

[中图分类号] R767.4 **[文献标志码]** A

Risk prediction and malignant transformation in vocal cord leukoplakia based on electronic laryngoscope

XU Jianhui LI Xin WU Jianhui CUN Jingjing YE Fei

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan, 528400, China)

Corresponding author: YE Fei, E-mail: yefei5620@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictive risk factors of vocal fold leukoplakia under electronic laryngoscope and influential factors of malignancy. **Methods:** A total of 163 cases with vocal cord leukoplakia were analyzed retrospectively. The relationship between the clinical features, including site, size, whether involving the anterior commissure, morphology and pathological grade were analyzed. Then the associations with malignant transformation in vocal cord leukoplakia were evaluated by using multiple Logistic regression analysis. **Results:** There were one side lesions in 96 cases(58.9%), and bilateral vocal cord lesions in 67 cases(41.1%). The vocal cord leukoplakia with extension less than half of the vocal cord was observed in 135 cases(82.8%) and beyond half of the vocal cord was seen in 28 cases(17.1%). Lesions involving the anterior commissure were 42 cases(25.8%), without involving the anterior commissure were 121 cases(74.2%). According to morphological features, 82 patients(50.3%) had a superficial type, followed by exophytic type($n = 65$, 39.9%), and ulcerative type($n = 16$, 9.8%). The pathological type included squamous epithelial simple hyperplasia in 65 cases(39.9%), mild hyperplasia in 44 cases(27.0%), moderate hyperplasia in 31 cases(19.0%), severe hyperplasia and carcinoma in situ in 23 cases(14.1%). 140 cases(85.9%) were in low risk group, and 23 cases(14.1%) were in high risk group. The site of the vocal fold leukoplakia was not associated with the pathological grade($P > 0.05$), whether the vocal fold leukoplakia range exceeds 1/2 of the total length of the vocal fold, and whether involving the anterior commissure were associated with the pathological grade(both $P < 0.05$). There were statistically significant differences between the pathological grade and the morphological type($P < 0.01$). Ten cases developed larynx cancer, the ratio of malignant transformation was 6.1%. The multiple Logistic regression showed that whether involving the anterior commissure and histopathological classification were the risk factors of malignant transformation in vocal cord eukoplakia. **Conclusion:** The pathological results of vocal cord leukoplakia can be pre-

*基金项目:中山市医学科研项目(No:2019J084)

¹中山市人民医院耳鼻咽喉头颈外科(广东中山,528400)

通信作者:叶飞,E-mail:yefei5620@163.com

dicted by laryngoscopy features. Involving of the anterior commissure and histopathological classification are the risk factors of malignant transformation in vocal cord leukoplakia.

Key words vocal cord leukoplakia; electronic laryngoscope; pathology; malignant transformation

声带白斑是指声带黏膜上呈白色斑块状隆起或白色角状突起的病变,是一种临床描述性诊断^[1]。其组织病理学差异很大,包括慢性炎症、鳞状上皮增生、不典型增生、原位癌。声带白斑的治疗方法至今未达成共识,治疗方式的选择在于其异型增生程度和潜在的恶变倾向。组织活检是明确异型增生程度的唯一方法,但活检是一项有创检查,不利于患者喉发声功能的保护。因此,如何在不损伤声带黏膜的前提下尽量准确地推测出声带白斑的风险程度和恶变倾向,给予合适的治疗是临床医师面临的问题。本研究通过喉镜检查有效识别声带白斑的危险程度,探讨癌变的相关因素,为该病的诊断、治疗及预后评估提供依据。

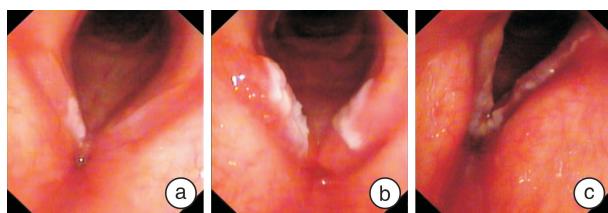
1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2010 年 1 月—2020 年 12 月就诊于中山市人民医院耳鼻咽喉头颈外科并行手术治疗的声带白斑患者的临床资料,声带白斑的诊断符合 2018 年发布的声带白斑诊断标准^[2]。共有 163 例患者纳入研究,其中男 149 例(91.4%),女 14 例(8.6%);年龄 33~75 岁,中位年龄 53 岁;病程 1 周~15 年,中位病程 5 个月;随访 6 个月~9 年,中位随访时间 3.8 年。

1.2 喉镜检查

采用日本的 OLYMPUS 电子喉镜检查系统,主要观察病变部位位于一侧还是两侧声带,范围是否超过声带全长 1/2,病变是否累及前连合。根据电子喉镜下声带白斑的形态分为平坦型、增生型和溃疡型。平坦型:白斑表面光滑平坦,无突出,边界清楚(图 1a);增生型:白斑明显突出于声带表面,但边界清楚(图 1b);溃疡型:白斑分布不规则,表面不平整,呈颗粒状、结节状等(图 1c)。



a: 平坦型; b: 增生型; c: 溃疡型。

图 1 电子喉镜下声带白斑形态

1.3 治疗及随访

患者均在全身麻醉显微支撑喉镜下行 CO₂ 激光手术,根据术中冷冻病理采取声带白斑切除术、

声带(部分)切除术等。术后随访,行电子喉镜检查,随访过程中部分复发患者再次或多次行手术治疗。

1.4 病理诊断

根据 2005 年世界卫生组织(WHO)修订的头颈肿瘤分类标准将声带白斑的病理诊断分为单纯性增生、轻度异型性增生、中度异型性增生、重度异型性增生和原位癌^[3];并根据 WHO 肿瘤分级标准^[4],将单纯性增生、轻度异型性增生和中度异型性增生归为低危组,将重度异型性增生和原位癌归为高危组。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件,对喉镜下声带白斑特征与病理结果等级进行单因素分析,样本构成比的比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,等级资料使用秩和检验,癌变因素分析采用多元 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 电子喉镜下声带白斑特征

单侧病变者 96 例(58.9%),双侧病变者 67 例(41.1%);病变范围未超过一侧声带全长 1/2($\leqslant 1/2$)135 例(82.8%),超过一侧声带全长 1/2($> 1/2$)28 例(17.1%);病变未累及前连合 121 例(74.2%),累及前连合 42 例(25.8%)。电子喉镜声带白斑形态分型:平坦型 82 例(50.3%),增生型 65 例(39.9%),溃疡型 16 例(9.8%)。

2.2 组织病理学分型

单纯性增生(包括慢性炎症、鳞状上皮增生,角化、不全角化及过度角化)65 例(39.9%),轻度异型性增生 44 例(27.0%),中度异型性增生 31 例(19.0%),重度异型性增生和原位癌 23 例(14.1%);低危组 140 例(85.9%),高危组 23 例(14.1%)。

2.3 电子喉镜下声带白斑特征与病理学分型相关性分析

经秩和检验声带白斑病变的部位与病理等级无相关性($Z = -1.714, P > 0.05$);声带白斑范围是否超过声带全长 1/2 以及是否累及前连合与病理等级存在相关性($Z = -3.947$ 和 -2.091 , 均 $P < 0.05$);声带白斑形态学分型与病理等级存在差异($H = 35.080, P < 0.01$)。声带白斑喉镜下特征与病理学相关性分析见表 1。

2.4 癌变情况分析

出院后随访共有 25 例复发,其中 3 例复发 2 次,1 例复发 3 次,复发患者中癌变 10 例,癌变率为

6.1%。其中低危组2例(1.4%)发生癌变,高危组8例(34.8%)发生癌变。单因素分析显示,声带白斑的部位、范围不是癌变的影响因素,是否累及前连合、白斑形态及病理学是癌变的影响因素(表2)。进一步将声带白斑是否累及前连合、白斑形态、病理学进行相关因素的多元Logistic回归模型

分析,声带白斑的病理学等级($P < 0.01$)和是否累及前连合($P < 0.05$)是声带白斑癌变的独立危险因素,说明声带白斑术后病理分级结果越高,术后越容易癌变;累及前连合更容易发生白斑癌变。而白斑形态学分型与癌变无相关性($P > 0.05$)。癌变相关因素的Logistic回归分析见表3。

表1 声带白斑喉镜下特征与病理学相关性分析

相关因素	单纯性增生	轻度异型性增生	中度异型性增生	重度异型性增生和原位癌	$P(Z$ 或 $H)$
部位					
单侧	34(35.4)	26(27.1)	19(19.8)	17(17.7)	
双侧	31(46.3)	18(26.9)	12(17.9)	6(8.9)	0.087(-1.714)
范围					
$\leq 1/2$	62(45.9)	37(27.4)	20(14.8)	16(11.9)	
$> 1/2$	3(10.7)	7(25.0)	11(39.3)	7(25.0)	$< 0.001(-3.947)$
累及前连合					
是	15(35.7)	6(14.3)	9(21.4)	12(28.6)	
否	50(41.3)	38(31.4)	22(18.2)	11(9.1)	0.036(-2.091)
白斑形态					
平坦型	41(50.0)	27(32.9)	13(15.9)	1(1.2)	
增生型	23(35.4)	16(24.6)	14(21.5)	12(18.5)	$< 0.001(31.614)$
溃疡型	1(6.2)	1(6.2)	4(25.0)	10(62.5)	

表2 声带白斑癌变与临床病理特征相关性分析

分类	未癌变 (n=153)	癌变 (n=10)	$P(\chi^2)$
部位			
单侧	88(91.7)	8(8.3)	
双侧	65(97.0)	2(3.0)	0.162(1.960)
范围			
$\leq 1/2$	126(93.3)	9(6.7)	
$> 1/2$	27(96.4)	1(3.6)	0.535(0.386)
累及前连合			
是	36(85.7)	6(14.3)	
否	117(96.7)	4(3.3)	0.011(6.527)
白斑形态			
平坦型	81(98.8)	1(1.2)	
增生型	63(96.9)	2(3.1)	$< 0.001(43.808)$
溃疡型	9(56.2)	7(43.8)	
病理学			
低危组	138(98.6)	2(1.4)	
高危组	15(65.2)	8(34.8)	$< 0.001(38.164)$

表3 癌变相关因素的Logistic回归分析

相关因素	回归系数	标准误	Wald	P
累及前连合	1.584	0.673	5.540	0.019
白斑形态	1.382	1.955	0.964	0.137
病理学	3.065	0.836	18.600	< 0.001

3 讨论

声带白斑多见于男性,其发病可能与吸烟、饮酒、咽喉反流、用声过度及全身维生素缺乏等有关^[5-6]。临床主要症状为声音嘶哑,有一定的恶变倾向^[7],被认为是一种癌前病变。声带白斑患者期望在充分治疗后恢复声音,且多数患者有恐癌心理,加上临床医生担心癌变,所以外科治疗仍然是最广泛的治疗方式^[8]。然而声带白斑的病理学改变涵盖了良性病变、癌前病变、恶性病变等一系列变化,所以不能完全作为癌前病变,从正常的上皮细胞到喉部鳞状细胞癌的转变是一个漫长的过程^[9]。Weller等^[10]通过Meta分析总结了9项研究共940例喉异型增生患者的资料,总癌变率为14%,平均癌变时间为5.8年。而且癌变与白斑的异型增生程度显著相关,癌变率随不典型增生严重程度而增加。然而,只能在活检或术后进行病理组织学分类才能得知,但是不加以区分地进行活检或手术可能加重声带损伤,引起更严重的声音嘶哑。因此,在活检或手术前有效识别声带白斑的危险程度,对病变进行分类至关重要,可以降低并发症的发生率。

声带白斑的无创检查方法包括电子喉镜、频闪喉镜以及近年新兴的窄带成像(narrow band imaging,NBI)内镜^[11]。NBI内镜是通过观察声带白斑的黏膜下血管的详细形态学分型,来预测良性病变或恶性病变,但黏膜血管的形态和充血程度常常

被较厚的白斑病灶所遮挡,一定程度上限制了其应用^[12]。所以电子喉镜仍然是声带白斑的首选常规检查方式,是新的内镜检查技术的基础,在基层医院缺乏其他内镜检查技术的情况下更有意义^[13]。

喉镜下声带白斑形态各异,范围多变。早前有学者结合喉镜下白斑的颜色、质地、大小、厚度等特征评分模型来鉴别白斑的性质^[14]。也有学者将声带白斑形态学表现进行分型(I型:平坦光滑型,II型:光滑隆起型,III型:粗糙隆起型),据此初步判断声带白斑的病理类型^[15]。我们记录观察了声带白斑病变的部位、范围、是否累及前连合,以及形态分型,研究结果表明,单侧病变多于双侧病变,但两者在组织病理学比较差异无统计学意义。声带白斑病变范围未超过一侧声带全长的1/2的病理学以单纯性增生和轻度异型性增生为主,病变累及前连合相对于未累及前连合者,重度异型性增生和原位癌的比例明显升高,经秩和检验显示白斑病变范围的大小以及是否累及前连合是白斑风险程度的预测因素,即病变范围大和累及前连合者病理级别越高,风险越大,这与郑重等^[16-17]的研究结果相似。因此对于病变范围超出声带全长1/2和累及前连合的患者应予以重视,积极治疗。基于WHO 2017蓝皮书中引入的两层分类,将声带白斑的病理类型分为低危组和高危组。有研究表明,在高危组中高达40%的病例与浸润性癌的发展有关,而低危组仅约2%的病例表现出恶性进展^[18]。本研究中,平坦型和增生型以低危组为主,而溃疡型以高危组为主,差异有统计学意义。这提示我们对于这三种类型应采取不同的治疗策略,对平坦型和增生型声带白斑患者,建议保守治疗和密切观察,只有在保守治疗无效时才考虑手术;对溃疡型声带白斑患者应尽早手术治疗。因此,对于声带白斑没有相关组织病理学的患者,可通过电子喉镜检查观察声带白斑的病变范围、是否累及前连合及形态学分型推测其病理诊断,预估风险,从而提高声带白斑的诊治水平。

声带白斑的癌变一直是临床医生最为关注的问题,也是影响预后的关键因素。之前各家报道癌变率差异较大,本组10例发生癌变,癌变率为6.1%。单因素分析显示,病变的部位和范围不是声带白斑癌变的影响因素,而病变是否累及前连合、形态学分型及组织病理分级是声带白斑癌变的影响因素。进一步将是否累及前连合、形态学分型及组织病理分级进行多元Logistic回归模型分析,显示是否累及前连合和组织病理分级是声带白斑癌变的影响因素,而形态学分型不是声带白斑癌变的影响因素。牛燕燕等(2018)研究认为白斑病变范围是声带白斑癌变的影响因素,我们认为,病变范围无关于病理级别,病变范围大者亦可为良性病

变。而病变是否累及前连合是癌变的影响因素,累及前连合者比未累及前连合者更易癌变。这可能与声带白斑累及前连合时手术暴露困难,或者手术医生由于担心前连合粘连而切除不彻底相关。多位学者研究证实声带白斑组织病理异型增生程度是癌变的独立影响因素^[19-20],本研究中低危组2例(1.4%)、高危组8例(34.8%)发生癌变。因此,组织病理学是高危组中恶变的最强预测因素。

参考文献

- [1] Panwar A, Lindau R 3rd, Wieland A. Management of premalignant lesions of the larynx [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(9):1045-1051.
- [2] Li C, Zhang N, Wang S, et al. A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment [J]. Acta Otolaryngol, 2018, 138(6):584-589.
- [3] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. World Health Organization classification of tumor. Pathology and genetics of head and neck tumors [M]. Lyon: IARCS Press, 2005:140-143.
- [4] 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 [J]. Head Neck Pathol, 2017, 11(1):23-32.
- [5] Rutt AL, Wang C, Li Z. Clinicopathologic Aspects of Vocal Fold Leukoplakia in Smokers and Nonsmokers [J]. J Voice, 2020.
- [6] 王文伦,张立红,曹杰,等.声带白斑的发病因素及临床特点分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):581-586.
- [7] Parker NP. Vocal fold leukoplakia: incidence, management, and prevention [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 25(6):464-468.
- [8] Karatayli-Ozgursoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, et al. Laryngeal dysplasia, demographics, and treatment: a single-institution, 20-year review [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(4):313-318.
- [9] Mehanna H, Paleri V, Robson A, et al. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal dysplasia [J]. Clin Otolaryngol, 2010, 35(3):170-176.
- [10] Weller MD, Nankivell PC, 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(5):364-372.
- [11] Lu G, Guo W, Zhang Q, et al. Endoscopic diagnosis value of narrow band imaging Ni classification in vocal fold leukoplakia and early glottic cancer [J]. Am J Otolaryngol, 2021, 42(3):102904.

(下转第 909 页)

- With Non-Apnea Sleep Disorders: A Nationwide, Population-Based Cohort Study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(12):2021-2029.
- [3] Tang H, Li W. Advances in the diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3):2424-2430.
- [4] 陈敏,胡兴越.良性阵发性位置性眩晕[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,33(4):315-318.
- [5] 王会,于栋祯.持续性向地性变向性位置性眼震:一种独立的疾病实体? [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(12):950-953.
- [6] 刘教练.良性阵发性位置性眩晕临床听力及前庭功能检测结果分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(10):2003-2005.
- [7] 崔程敏,闫亚平,张淑香.原发性和继发性良性阵发性位置性眩晕临床特征分析[J]. 北京医学, 2018, 40 (8):742-744.
- [8] 李潇潇,区永康,唐小武,等.良性阵发性位置性眩晕复发的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(11):823-826.
- [9] Cui C, Yan Y, Zhang S, et al. Clinical characteristics of primary and secondary benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Beijing Med J*, 2018, 40(8):742-744.
- [10] Zhao A, Liu B, Zhang Y, et al. Study of Pure Tone Audiometry in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo[J]. *J Audiol Speech Pathol*, 2018, 6 (4):1006-7299.
- [11] 朱晓东,司马国旗,戴利菊,等.老年人良性阵发性位
- 置性眩晕与血尿酸的关系[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(12):696-699.
- [12] Wang Z, Yao G, Tao X, et al. Calcium Metabolism in Recurrent Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Middle Aged and older Women[J]. *Chin J Otol*, 2019, 6(10):1672-2922.
- [13] Melis A, Rizzo D, Gallus R, et al. Relationship between calcium metabolism and benign paroxysmal positional vertigo in north Sardinia population [J]. *J Vestib Res*, 2020, 30(6):375-382.
- [14] Chen J, Zhang S, Cui K, et al. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence:a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020.
- [15] Yamanaka T, Shirota S, Sawai Y, et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123 (11):2813-2816.
- [16] Yu S, Liu F, Cheng Z, et al. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:110.
- [17] Messina A, Casani AP, Manfrin M, et al. Italian survey on benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37(4):328-335.
- [18] Tan J, Deng Y, Zhang T, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes for benign paroxysmal positional vertigo comorbid with hypertension[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(5):482-484.

(收稿日期:2021-04-13)

(上接第 904 页)

- [12] 朱国臣,肖大江,孙屏.窄带成像内镜技术在克服声带白斑遮蔽黏膜微血管形态中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(6):542-545.
- [13] Chen M, Li C, Yang Y, et al. A morphological classification for vocal fold leukoplakia[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2019, 85(5):588-596.
- [14] Fang TJ, Lin WN, Lee LY, et al. Classification of vocal fold leukoplakia by clinical scoring [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1:E1998-2003.
- [15] Zhang N, Cheng L, Chen M, et al. Relationship between laryngoscopic and pathological characteristics of vocal cords leukoplakia[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(11):1199-1203.
- [16] 郑重,万光伦,陈浩,等.声带白斑的喉镜特征与病理相关性分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2020, 28 (3):239-242.
- [17] Anis MM. Correlating laryngoscopic appearance of laryngeal lesions with histopathology [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6):1308-1312.
- [18] Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants[J]. *Surg Pathol Clin*, 2017, 10(1):15-33.
- [19] Kim CM, Chhetri DK. Triological Best Practice: When Is Surgical Intervention Indicated for Vocal Fold Leukoplakia? [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130 (6): 1362-1363.
- [20] 崔卫新,徐文,杨庆文,等.声带白斑临床病理特征及复发癌变的影响因素[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(24):1926-1931.

(收稿日期:2021-06-12)