



## **Nuova classificazione endoscopica mediante Narrow Band Imaging (NBI) per la diagnosi di lesioni neoplastiche a livello faringo-laringeo: la nostra esperienza**

Salvatore Cacciola, Dario Zaccari, Giulia Bertino, Antonio Occhini, Marco Benazzo

*Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Nuova classificazione endoscopica mediante Narrow Band Imaging (NBI) per la diagnosi di lesioni neoplastiche a livello faringo-laringeo: la nostra esperienza***

La Narrow Band Imaging (NBI) è una tecnica endoscopica che enfatizza la vascolarizzazione mucosa di carcinomi superficiali sulla base del loro aspetto neo-angiogenetico. Allo scopo di dimostrare la validità di una classificazione dei pattern vascolari visibili con NBI proposta nel 2011 da Ni et al., abbiamo visionato i video di 248 lesioni faringo-laringee sottoposte ad esame endoscopico mediante NBI nel periodo 2009-2011. Tutte le lesioni sono state suddivise in 5 diversi tipi vascolari sulla base di tale classificazione ed il grading endoscopico così ottenuto è stato comparato con i risultati endoscopici ottenuti mediante visione con NBI: la sensibilità, la specificità, l'accuratezza, il valore predittivo positivo e negativo sono risultati rispettivamente del 98%, 84%, 93%, 92% e 96%. L'NBI dunque può giocare un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce dei tumori del distretto faringo-laringeo e la possibilità di confrontare casistiche basate sulla medesima classificazione può contribuire a definire ulteriormente la validità diagnostica dell'NBI e ad identificare i casi in cui essa può risultare eventualmente fallace.

### ***New endoscopic classification using Narrow Band Imaging (NBI) for the diagnosis of neoplastic pharyngo-laryngeal lesions: our experience***

Narrow Band Imaging (NBI) is an endoscopic technique emphasizing mucosal vascularization of superficial carcinomas due to their neo-angiogenic pattern. In order to demonstrate the validity of a new classification of vascular patterns proposed in 2011 by Ni et al., we watched the videos of 248 pharyngo-laryngeal lesions underwent endoscopy with NBI system in the period 2009-2011. All lesions were divided into 5 different types on the basis of this classification, and endoscopic grading thus obtained was compared with histopathological findings: sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were respectively 98%, 84%, 93%, 92% and 96%. NBI, therefore, can play a key for early diagnosis of pharyngo-laryngeal cancer and the possibility to compare case studies based on the same classification may help to further define the diagnostic validity of the NBI and to identify cases in which it can possibly be fallacious.

---

## Introduzione

La Narrow Band Imaging (NBI), cioè visione a banda ristretta è un innovativo sistema di tecnologia ottica che utilizza un doppio filtro che seleziona esclusivamente due lunghezze d'onda pari a 415 nm e 540 nm, corrispondenti rispettivamente alla luce blu ed alla luce verde. Queste due lunghezze d'onda corrispondono al picco di riassorbimento dell'emoglobina e possono, dunque, esaltare i vasi sanguigni che appaiono blu scuro se localizzati a livello molto superficiale, o verdi, se localizzati a livello sottomucoso. L'NBI dunque enfatizza la vascolarizzazione sovvertita e anormale che si verifica durante i processi di neoangiogenesi tumorale: elemento critico nella crescita dei tumori primitivi e nella formazione di siti metastatici è infatti, il cosiddetto switch angiogenico, cioè una fase dello sviluppo tumorale che viene raggiunta quando l'equilibrio dinamico tra i fattori proangiogenici e antiangiogenici si sbilancia a favore della formazione di vasi. L'angiogenesi tumorale si compone in diversi passaggi comprendenti la stimolazione delle cellule endoteliali da parte dei fattori di crescita, la degradazione della matrice extracellulare da parte di proteasi, la proliferazione delle cellule endoteliali e la migrazione all'interno del tumore con formazione di nuovi capillari. I vasi sanguigni tumorali presentano un'architettura e un flusso ematico caotici, risultano essere tortuosi, dilatati e con un eccesso di diramazioni e connessioni; le pareti dei nuovi vasi tumorali hanno numerose aperture, giunzioni interendoteliali allargate e una membrana basale discontinua o assente; i vasi tumorali, inoltre, sono privi di periciti e cellule muscolari lisce, che normalmente regolano il flusso in risposta alle necessità metaboliche tissutali [1]. L'NBI solo a partire dal 2004 è stata introdotta in campo otorinolaringoiatrico [2-5], dove sino ad ora si è dimostrata una tecnica utile nella pratica clinica. Tuttavia, non è stata mai avanzata una classificazione dei pattern endoscopici visibili con luce NBI fino al 2011, quando Ni et al. hanno suddiviso le caratteristiche vascolari evidenziabili con luce NBI in 5 tipi, dimostrando una correlazione tra pattern vascolare osservato e gravità delle lesioni laringee [6].

## Scopo del lavoro

Il lavoro, attraverso l'analisi di 217 pazienti con sospetta neoplasia faringo-laringea afferiti presso la Clinica Otorinolaringoiatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e sottoposti a valutazione endoscopica mediante NBI, si prefissa l'obiettivo di dimostrare la validità della classificazione endoscopica dei pattern vascolare secondo Ni et al. [6] e, inoltre, di confrontare i parametri statistici da noi precedentemente calcolati con quelli calcolati alla luce di tale nuova classificazione, per verificare se e in quale grado la classificazione sia utile nella pratica clinica di tutti i giorni.

## Materiali e metodi

Abbiamo visionato nuovamente i video, precedente registrati e archiviati, delle lesioni di 217 pazienti (198 M e 19 F) che, tra Aprile 2009 e Dicembre 2011, sono afferiti presso la Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per sospetta lesione neoplastica a livello laringeo e/o ipofaringeo.

Le 248 lesioni prese in esame sono state quindi suddivise in 5 tipi, in accordo con la nuova classificazione di Ni et al. [6], sulla base della vascolarizzazione da esse presentata: le lesioni con pattern vascolare di tipo I (Figura 1a) presentano vasi arborescenti e obliqui di piccolo diametro, quelle con pattern

di tipo II, sono simili alle precedenti, ma i vasi sono di diametro aumentato (Figura 1b); nel tipo III, i vasi obliqui possono essere parzialmente o totalmente nascosti dalla parte bianca della lesione cherato-sica (Figura 1c); nel tipo IV non si visualizzano più i vasi obliqui ed iniziano a comparire i cosiddetti loops capillari intraepiteliali che appaiono come piccoli punti marroni dispersi (Figura 1d); il tipo V, in cui questi loops sono maggiormente visibili, viene ulteriormente suddiviso in Va-Vb-Vc, a seconda della forma, della regolarità e della distribuzione dei vasi (Figure 1e e 1f). Nel lavoro di Ni et al., i pattern vascolari da I al IV corrispondono a lesioni benigne o preneoplastiche, mentre il tipo V, con i suoi sottotipi, corrisponde a lesioni maligne o a lesioni sospette di malignità.

Il grading endoscopico delle lesioni ottenuto applicando alla nostra casistica la classificazione di Ni et al. [6] è stato quindi confrontato con l'esito istopatologico delle lesioni al fine di calcolare sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo della metodica. Infine, tali parametri sono stati confrontati con quelli da noi precedentemente ottenuti in assenza di tale classificazione al fine di verificare se e in quale grado tale classificazione determini un miglioramento diagnostico.

## **Risultati**

La tabella 1 illustra la classificazione endoscopica delle 248 lesioni analizzate con filtro NBI. A 5 lesioni (2%) è stato attribuito un pattern vascolare di tipo I, ad 8 lesioni (3%) un pattern vascolare di tipo II, a 56 lesioni (23%) un pattern di tipo III, a 12 lesioni (5%) un pattern vascolare di tipo IV. Le restanti 167 lesioni (67%) sono state ascritte al pattern di tipo V: 86 lesioni (34%) sono risultate essere di tipo Va, 12 (5%) di tipo Vb, 12 (5%) di tipo Vc; infine 57 lesioni (23%) con pattern di tipo V mostravano caratteristiche vascolari comuni alle tre sottoclassi in punti sparsi della mucosa interessata dalla neoformazione.

La relazione tra la classificazione dei pattern microvascolari osservati con NBI e l'esame istopatologico della casistica analizzata è riportata in tabella 2. Il confronto tra dati endoscopici e quelli istologici ha consentito quindi di calcolare i parametri statistici di sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo: la sensibilità della valutazione mediante NBI è risultata pari al 98%, la specificità pari all'84%, l'accuratezza diagnostica pari al 93%, il valore predittivo positivo e negativo sono risultati rispettivamente pari al 92% e 96%, tutti più elevati rispetto a quelli ottenuti da noi prima di applicare tale classificazione endoscopica, che ammontavano rispettivamente a 92%, 78%, 88%, 90%, 83% [7].

Dal confronto dei singoli pattern vascolari con la diagnosi istologica di ciascuna lesione, si osserva che il pattern di tipo I, osservato in 5 casi ha trovato corrispondenza nel 100% dei casi con lesioni benigne. Il pattern di tipo II, riscontrato in 8 lesioni, ha avuto corrispondenza con lesioni non neoplastiche in 7 casi su 8 (88%), mentre la restante lesione è risultata essere un falso negativo in quanto diagnosticata istologicamente come carcinoma a cellule fusate. Delle 56 lesioni con pattern di tipo III, 54 sono risultate istologicamente negative (96%), con netta prevalenza per diagnosi istologica di cheratosi ed iperplasia epiteliale (34 casi); le restanti due lesioni sono risultati essere falsi negativi, in quanto hanno ricevuto diagnosi istologica di displasia grave in un caso e di atipie citologiche fortemente sospette per proliferazione neoplastica nel secondo caso. Il pattern di tipo IV, presente in 12 lesioni, ha avuto corrispondenza nel 100% dei casi con lesioni benigne e/o preneoplastiche; su 167 lesioni descritte con pattern di tipo V, 153 hanno ricevuto conferma istologica di essere lesioni maligne (142 carcinomi squamocellulari e 11 carcinomi in situ); le restanti 14 lesioni sono risultate essere dei falsi positivi, in quanto, pur presentando un pattern endoscopico sospetto, sono state diagnosticate in senso non neoplastico (7 papillomi, 3 cheratosi, 3 flogosi, 1 displasia lieve).

## Discussione

La metodica NBI, associata o meno ad HDTV, rappresenta ad oggi l'evoluzione maggiore nel campo della valutazione endoscopica dei pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico. Un nuovo e positivo apporto alla validità della metodica NBI è stato senza dubbio fornito dal lavoro di Ni e collaboratori [6], che hanno recentemente fornito una classificazione endoscopica dei pattern microvascolari osservabili mediante luce NBI. Tali autori hanno arruolato 85 pazienti in cui sono state diagnosticate un totale di 104 lesioni a livello laringeo; 45 sono risultate essere neoplastiche e 59 benigne. I reperti endoscopici mediante NBI sono stati classificati in 5 tipi sulla base delle peculiarità della vascolarizzazione. L'applicazione di tale classificazione alla nostra casistica ha innanzitutto consentito di operare una maggiore e più netta distinzione fra lesioni non neoplastiche e lesioni cancerose sulla base del pattern vascolare, ottenendo un miglioramento di tutti i parametri statistici rispetto a quelli calcolati da noi prima dell'introduzione in letteratura della classificazione di Ni et al.

A fronte di un'elevata sensibilità, la specificità è risultata pari all'85%, dato lievemente inferiore rispetto a quello di Ni e colleghi [6], che hanno riportato una specificità del 93.2%. Questa nostra percentuale inferiore si può spiegare con la maggiore eterogeneità istopatologica del nostro campione e con il fatto che i nostri falsi positivi erano nel 50% dei casi lesioni papillomatose laringee, assenti nella casistica di Ni e colleghi [6]. Riteniamo che questo particolare quadro istopatologico possa costituire uno dei limiti dell'NBI in quanto tale metodica non consente di distinguere il pattern vascolare del papilloma da quello delle forme tumorali maligne. Crediamo che la falsa positività e, di conseguenza, l'errore diagnostico siano indotti dalla peculiarità della vascolarizzazione osservata nelle 7 lesioni papillomatose: questa, essendo costituita da vasi significativamente dilatati, ad alta densità, simili a macchie brunastre punteggianti, di varia forma, risulta in effetti molto simile alla vascolarizzazione capillare descritta nel tipo Va della classificazione endoscopica delle forme tumorali maligne laringee. Tuttavia, l'aspetto macroscopico peculiare delle lesioni papillomatose, caratterizzato da elementi della dimensione media di circa mezzo millimetro, sessili o peduncolati, con caratteristico aspetto esofitico a cavolfiore, può indirizzare verso una corretta diagnosi differenziale con i tumori maligni laringei ed evitare di incorrere in errori diagnostici valutando esclusivamente il pattern microvascolare delle lesioni. Un altro 21% di falsi positivi era costituito da lesioni compatibili con esiti di pregresso trattamento radioterapico. A tal proposito in letteratura è stato già dimostrato che la principale causa di falsi positivi dell'NBI è associata proprio alle modificazioni post-attiniche che alterano la normale vascolarizzazione della mucosa conferendo ad essa un aspetto di diffusa punteggiatura [8]. Nel nostro lavoro, il riscontro che solo 3 dei 22 pazienti con pregresso trattamento radioterapico siano risultati dei falsi positivi dimostra come una corretta utilizzazione della classificazione endoscopica ed una buona familiarità dell'operatore con il sistema NBI consentano, nella maggior parte dei casi, un'agevole e certa valutazione di questa particolare categoria di pazienti.

In letteratura non esistono altri lavori che abbiano classificato i differenti pattern vascolari visibili con NBI e che abbiamo confrontato tali informazioni con l'esito istopatologico; tuttavia l'evidenza che nel nostro studio sia stata rispettata la fondamentale corrispondenza tra lesioni non neoplastiche/pattern endoscopici I-IV e lesioni neoplastiche/pattern endoscopico di tipo V, conferma la validità della classificazione endoscopica di Ni e collaboratori [6].

## Conclusioni

La metodica NBI, associata o meno ad HDTV rappresenta ad oggi l'evoluzione maggiore nel campo della valutazione endoscopica dei pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico. Il suo valore di analisi funzionale della vascolarizzazione mucosa e sottomucosa è di grande utilità nella diagnosi precoce delle lesioni neoplastiche, nella migliore determinazione dell'estensione delle lesioni stesse, nella ricerca di lesioni sincrone non evidenziabili con l'endoscopia tradizionale, nell'analisi dei margini di resezione e nel follow-up dei pazienti già sottoposti a precedenti trattamenti chemio-radioterapici. L'utilizzo di una classificazione endoscopica NBI dei pattern vascolari delle lesioni della regione testa-collo internazionalmente accettata può consentire una più ampia diffusione di tale metodica perché ne facilita la curva d'apprendimento; inoltre, la possibilità di confrontare casistiche basate sulla medesima classificazione può contribuire a definire ulteriormente la validità diagnostica della metodica e ad identificare i casi in cui può risultare eventualmente fallace.

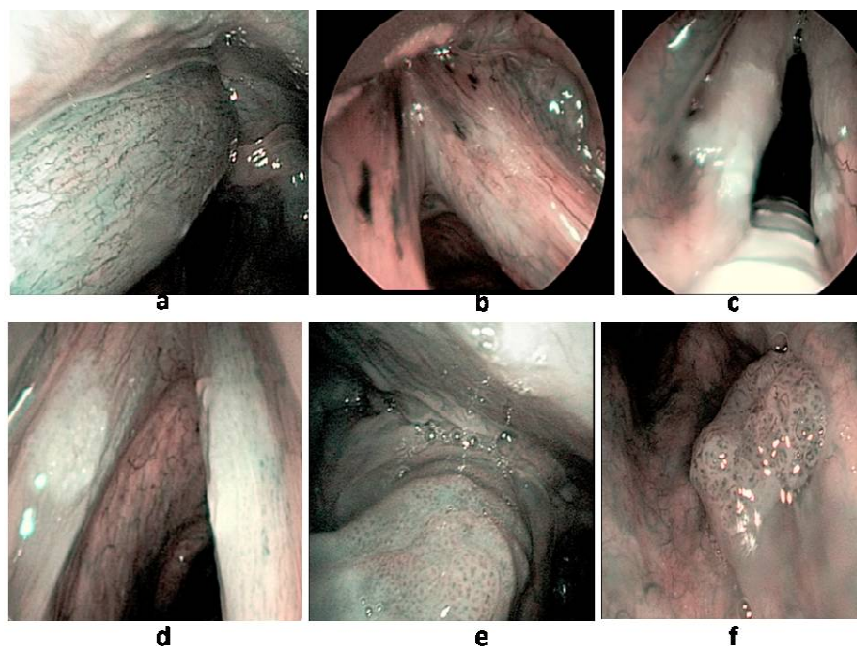
## Tabelle e figure

**Tabella 1. Classificazione endoscopica delle 248 lesioni analizzate con filtro NBI.**

Tipi di pattern microvascolare	N° lesioni
Tipo I	5
Tipo II	8
Tipo III	56
Tipo IV	12
Tipo Va	86
Tipo Vb	12
Tipo Vc	12
Tipo Va-Vb-Vc	57

**Tabella 2. Relazione tra risultato istopatologico ed i pattern endoscopici microvascolari mediante NBI.**

DIAGNOSI ISTOLOGICA	PATTERN VASCOLARE NBI-RELATO					
	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V	Totale
Edema	1					1
Rabdomioamartoma	1					1
Flogosi	2	2	3		3	10
Cisti		1				1
Nodulo angiomixoide			1			1
Papillomatosi					7	7
Iperplasia epiteliale/cheratosi	1	3	34	6	3	47
Displasia lieve			11	3	1	15
Displasia moderata		1	5	3		9
Displasia grave			2			2
Carcinoma in situ					11	11
Carcinoma invasivo		1			142	143
<b>TOTALE</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>56</b>	<b>12</b>	<b>167</b>	<b>248</b>



**Figura 1.** Esempi di lesioni visibili con luce NBI, in accordo con la classificazione di Ni et al. [6] (a. lesione di tipo I; b. lesione di tipo II; c. lesione di tipo III; d. lesione di tipo IV; e. lesione di tipo Va; f. lesione di tipo Vb-Vc).

### **Bibliografia**

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and in other diseases. *Nature* 2000;407(6801):249-257.
2. Muto M, Nakane M, Katada C et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101(6):1375-1381.
3. Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M et al. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *Laryngoscope* 2006;116(4):650-654.
4. Ugumori T, Muto M, Hayashi R et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 2009;31(2):189-194.
5. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(3):409-414.
6. Ni XG, He S, Xu ZG et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 2011;125(3):288-296.
7. Cacciola S, Scelsi DB, Mura F et al. Utilità della Narrow Band Imaging (NBI) nella diagnostica delle neoplasie del distretto faringo-laringeo. *Boll Soc Med Chir Pavia* 2012;125(4):837-842.
8. Nonaka S, Saito Y. Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008;40(4):347-351.