

**UNIVERZITA KARLOVA  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Jana Šatanková**

**2021**

Doktorský studijní program

**Chirurgie**

**Využití optických endoskopických metod  
v diagnostice slizničních nádorů hlavy a krku**

Application of optical endoscopic methods  
in diagnostics of head and neck mucosal tumors

**MUDr. Jana Šatanková**

Školitel: prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.

Hradec Králové, 2021



## **Prohlášení autora**

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

**Hradec Králové, 2021**

**MUDr. Jana Šatanková**

## **Poděkování autora**

Mou milou povinností je zde poděkovat všem, kteří se podíleli na vzniku této disertační práce. V první řadě děkuji školiteli prof. MUDr. V. Chrobokovi, CSc., Ph.D., který mě ke studiu přivedl, za mnohaletou podporu, pomoc a odborné vedení v průběhu postgraduálního studia. Děkuji za cenné rady, připomínky a trpělivost při psaní disertační práce a revizi závěrečné práce.

Dále bych poděkovala všem mým kolegům za podporu, za pomoc při sběru dat, za vytvoření vhodných podmínek pro zdárný průběh a dokončení studie. Speciálně chci poděkovat kolegovi MUDr. M. Černému, Ph.D. za uvedení do problematiky NBI na našem pracovišti a MUDr. M. Homoláčovi za pomoc při statistickém zpracování dat.

Poděkování bych chtěla vyjádřit i Fingerlandovmu ústavu patologie, kde si cením velice dobré spolupráce, speciálně prof. MUDr. J. Lacovi, Ph.D. za poskytnutí histopatologických nálezů v obrazové dokumentaci.

Za podporu a trpělivost při psaní práce děkuji své rodině.

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Souhrn poznatků disertační práce</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Summary</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Úvod do problematiky</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Přehled současných poznatků</b> .....	<b>13</b>
5.1	Patologické stavy v oblasti hrtanu a hypofaryngu.....	13
5.2	Možnosti vyšetření hrtanu a hypofaryngu .....	27
5.3	Endoskopické optické zobrazovací metody .....	29
5.4	Narrow Band Imaging .....	33
5.5	Optické videoendoskopické metody využívající softwarovou úpravu obrazu (IMAGE1 S).....	42
5.6	Léčba prekanceróz hrtanu .....	43
5.7	Léčba maligních nádorů hrtanu a hypofaryngu.....	44
<b>6</b>	<b>Klinická studie</b> .....	<b>49</b>
6.1	Cíle práce .....	49
6.2	Materiál a metodika .....	49
6.3	Výsledky .....	63
<b>7</b>	<b>Diskuse</b> .....	<b>81</b>
7.1	Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I) .....	84
7.2	Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II) .....	87
7.3	Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III) .....	88
<b>8</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>92</b>
8.1	Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I) .....	92
8.2	Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II) .....	92
8.3	Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III) .....	93
<b>9</b>	<b>Literatura</b> .....	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>Přílohy</b> .....	<b>102</b>

# 1 Seznam zkratek

ALA (aminolevulinic acid) – kyselina 5–aminolevulová

Cis (carcinoma in situ) – karcinom lokalizovaný v místě vzniku

CT (computed tomography) – počítačová tomografie

EER (extraesophageal reflux) – extraezofageální reflux

ELS (European Laryngological Society) – Evropská laryngologická společnost

HDTV NBI (high-definition television NBI) – NBI s vysokou rozlišovací schopností

HPV (human papilloma virus) – lidský papilomavirus

IPCL (intraepithelial papillary capillary loops) – intraepiteliální papilární kapilární kličky

FN (false negative) – falešně negativní

FP (false positive) – falešně pozitivní

KTP laser (potassium titanylphosphate) – laser o vlnové délce 532 nm

IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) – radioterapie s modulovanou intenzitou

IS – index spolehlivosti

LIN (laryngeal intraepithelial neoplasia) – laryngeální intraepiteliální neoplázie

MR (magnetic resonance) – magnetická rezonance

NBI (narrow band imaging) – úzkopásmové zobrazení

NPH – negativní prediktivní hodnota

OCT (optical coherence tomography) – optická koherentní tomografie

PDD (photodynamic diagnostics) – fotodynamická diagnostika

PET (positron emission tomography) – pozitronová emisní tomografie

PPH – pozitivní prediktivní hodnota

PTP (protoporphyrin) – protoporfyrin

RCHT (radiochemotherapy) – radiochemoterapie

RRP (recurrent respiratory papillomatosis) – recidivující respirační papilomatóza

RT (radiotherapy) – radioterapie

SCC (squamous cell carcinoma) – skvamózní/spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom

SIN (squamous intraepithelial neoplasia) – dlaždicobuněčná intraepiteliální neoplázie

SN – skutečně negativní

SP – skutečně pozitivní

TLM (transoral laser microsurgery) – transorální laserová mikrochirurgie

UADT (upper aerodigestive tract) – horní dýchací a polykací cesty

WLE (white-light endoscopy) – endoskopie bílým světlem

## 2 Souhrn poznatků disertační práce

Diagnostika karcinomů hrtanu a hypofaryngu je často pozdní, čím se eliminuje možnost léčby s nejmenším mutilujícím účinkem pro pacienta. Významný pokrok v diagnostice slizničních nádorů hlavy a krku nastal s rozvojem optických endoskopických zobrazovacích metod, které umožní vizualizovat již počínající, diskrétní slizniční změny s patologickou vaskularizací.

Cílem práce je zhodnocení možnosti využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (Narrow Band Imaging) při odlišení benigních, prekancerózních a maligních změn ve třech skupinách pacientů, a to v předoperační diagnostice v ambulantním režimu (skupina I), během operačního výkonu (skupina II) a v rámci dispenzarizaci pacientů po kurativní radioterapii (skupina III). Vizualizované cévní změny v rámci sledované léze nebo v těsném kontaktu laryngeální/hypofaryngeální léze byly hodnoceny podle dvou klasifikací (dle Ni a Areense) a následně korelovány s výsledkem histologického vyšetření.

Práce potvrdila, že úzkopásmové zobrazení sehraje klíčovou roli ve včasné detekci prekancerózních a maligních změn, v rozlišení benigní a maligní cévní vaskularizace se statistickou významností. V rámci ambulantního i peroperačního využití (skupina I a II) jsme prokázali významný rozdíl v senzitivitě i specificitě ve srovnání s konvenčním bílým světlem. Ještě lepší výsledky jsme dosáhli při hodnocení změn v NBI použitím Arensovy klasifikace, kde byla shoda s histologickým vyšetřením až 90,6 % ve skupině I a 91,1 % ve skupině II. Nesporný benefit NBI metody, a speciálně zvětšovací HD endoskopie s NBI, je při zpřesnění rozsahu léze během operačního výkonu a případném zachytu dalších synchronních lézí neviditelných v konvenčním bílém světle, což potvrzují naše výsledky, kdy byl prokázán větší rozsah léze ve 22,1 % případů a detekce nových lézí v 17,6 % případů ve skupině II.

Transnazální flexibilní endoskopie s NBI umožňuje detekovat patologické změny i na postradiačně změněné sliznici hrtanu a hypofaryngu (skupina III). Podmínkou je správná interpretace NBI nálezů zkušeným endoskopistou. Jde především o odlišení změn, které jsou následkem onkologické léčby od skutečné perzistence, případně recidivy nádorového onemocnění. Příčinou vyššího počtu falešně pozitivních nálezů, a tím nízké specificity, je častější nález patologicky změněné vaskularizace v ozářeném terénu. Pozitivem naší studie je, že pacienti po radioterapii s primárně nesuspektním NBI nálezem („skutečně“ negativní pacienti) se v průběhu dlouhodobého ambulantního sledování nestali suspektními. Přesně tato skupina pacientů s nesuspektním nálezem při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI, kde byla

v minulosti nutnost vyšetření v celkové anestézii, může být nyní dlouhodobě sledována. Uvedený přístup je zvláště pozitivně hodnocen u polymorbidních pacientů vyššího věku rizikových pro celkovou anestézii, dále u pacientů s postradiačním obtížným otevíráním úst, kde je obtížná intubace nebo s otoky v oblasti hrtanu, kde je následně s endoskopií v celkové anestezii vyšší riziko tracheostomie.

NBI endoskopie dnes hraje klíčovou roli ve včasné detekci přednádorových a nádorových lézí hrtanu a hypofaryngu, umožňuje lépe vizualizovat slizniční patologické léze, které nelze zachytit konvenční endoskopií s bílým světlem, upřesňuje rozsah léze a zkvalitňuje dispenzární péči u onkologických pacientů. Proto by měla být „zlatým“ standardem a rutinním diagnostickým nástrojem v hodnocení nádorové patologie sliznice v oblasti hrtanu a hypofaryngu.

### 3 Summary

Diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal cancer is often in advanced stages of cancer, resulting in elimination of the possibility of treatment with the least mutilating effect for the patient. The huge progamation. ress in diagnostic process of mucosal tumors of the head and neck has been started with the development of new optical endoscopic imaging methods that are able to visualize initiating discrete mucosal changes with pathological vascularization easier and more accurately.

The aim of this dissertation is to evaluate the benefit of Narrow Band Imaging (NBI), especially in the differentiation of benign, precancerous and malignant changes in three groups of patients, it means in preoperative diagnostics in outpatient department (group I), during the endoscopic surgery (group II) and also in follow-up of patients after curative radiotherapy (group III). The vascular changes within the observed lesion or in close contact with the laryngeal/hypopharyngeal lesion were classified according to two classifications (Ni and Arens) and subsequently correlated with the histopathological results.

The dissertation confirmed that NBI plays a key role in early detection of precancerous and malignant changes, in discrimination between benign and malignant vascular patterns with statistical significance. We proved significant difference in sensitivity and specificity between the NBI and conventional white light endoscopy in preoperative and intraoperative diagnostics (group I and II). Even better results we achieved using Arens classification in assessment of vascular changes and correlation with histopathological results, where we proved the agreement 90.6% in group I and 91.1% in group II. Non-controversial benefit of this method, especially magnifying HD endoscopy with NBI is better identification of the extent of the lesion intraoperatively or identification other synchronous lesions not visible in conventional white light endoscopy what we proved in group II. The larger extent of the lesion was found out in 22.1% and new lesions not visible in conventional white light endoscopy in 17.6%.

Transnasal flexible endoscopy with NBI in outpatient settings contributes to early detection of pathological changes also in post-radiation altered mucosa of the larynx and hypopharynx. The right interpretation of NBI findings is highly dependent on the investigator's experience. It is primary a matter of distinguishing between vascular changes that are the consequence of radiotherapy from real tumorous persistence or recurrence. The cause of false positive results is pathological arrangement of capillary loops in irradiated mucosal membrane and this is



the reason of low specificity. This study proved the significance of flexible NBI endoscopy also in patients with primary unsuspected findings in out-patient flexible NBI endoscopy, when during the subsequent long-term follow-up no suspicious lesions were occurred. It allows to follow-up these patients a long time while „historically“ they underwent an examination under general anesthesia. This approach is particularly positive in elderly polymorbid patients at risk of general anesthesia, in patients with postradiation trismus, where intubation is difficult or with postradiation neck swelling with higher risk of tracheostomy.

We proved that NBI endoscopy is an useful method in early detection of precancerous and malignant laryngeal and hypopharyngeal lesions, allows better visualization of discrete mucosal pathological lesions not observable in conventional white light endoscopy, precise identification of tumorous margins and improves follow-up of patients with a history of cancer treatment.

Therefore NBI should be a „gold standard“ and a routine diagnostic tool for assessment of laryngeal and hypopharyngeal pathology.

## 4 Úvod do problematiky

I přes pokroky v diagnostice a léčbě dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je většina nádorů odhalena pozdě, často jsou současně u pokročilého primárního nádoru přítomny uzlinové nebo vzdálené metastázy se špatnou prognózou. Diagnostika pozdních stadií nemoci znamená pro pacienta rozsáhlejší chirurgickou a onkologickou léčbu, která přináší i značnou mutilaci pacienta. Časný záchyt těchto malignit je jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti léčby [1]. Proto byla a je snaha vyvíjet nové diagnostické, pokud možno neinvazivní metody pro hodnocení prekancerózních a časných neoplastických změn [2, 3]. K časně diagnostice výrazně přispívají optické zobrazovací metody [2, 4]. Konvenčním bílým světlem jsou zobrazeny pouze makroskopicky zřetelné, většinou již pokročilé léze. To vedlo k zavedení speciálních endoskopických metod, které jsou schopné vizualizovat i léze velikosti několika milimetrů, zpravidla obtížně detekovatelné pomocí bílého světla [4]. I přes to, že zlatým standardem pro diagnostiku suspektní nádorové léze zůstává histopatologické vyšetření, metody tzv. „biologické“ endoskopie přispívají k redukci množství zbytečných biopsií a minimalizují počet falešně negativních výsledků [5]. V současnosti je k dispozici větší množství endoskopických metod, ale dosud neexistuje jediná „ideální“ metoda. Při výběru hraje roli více faktorů (použití pro celou populaci nebo v rámci screeningu vysoce rizikových pacientů, v ambulantních podmínkách při primárním záchytu onkologického onemocnění nebo v rámci sledování pacientů po chirurgické/kombinované léčbě, případně pro použití na operačním sále s cílem detekovat hranice suspektní léze [1, 6].

# 5 Přehled současných poznatků

## 5.1 Patologické stavy v oblasti hrtanu a hypofaryngu

### 5.1.1 Chronická laryngitida a faryngitida

#### 5.1.1.1 Chronická laryngitida

Chronická laryngitida je onemocnění, které je často součástí vleklých zánětů dýchacích cest. Vlivy endogenní jsou doplňovány vlivy exogenními (suchý, přehřátý nebo mrazivý a prašný vzduch, alkohol, kouření) [7]. V popředí symptomatologie je dysfonie, hrtanové parestázie (pocit sucha, škrábání v krku), kašel suchý nebo při současné bronchitidě s bohatou expektorací. Patologicko-anatomicky a klinicky se rozlišují formy chronického zánětu: atrofický, prostý a hypertrofický [7].

#### Laryngitis chronica atrophica

Základem je dysfunkce cévního zásobení sliznice s úbytkem sekrečních žlázek, pohárkových buněk, podslizniční tkáň (lamina propria) [7]. Nález při laryngoskopii charakterizuje oschlá sliznice s tvorbou povlaků ulpívajících na sliznici hlasivek [7]. Častý je tenký až pergamenový charakter sliznice s prosvítajícími cévami, exkavace a matný až fermežový kolorit hlasivek s normální hybností [8]. Ze symptomatologie dominuje chrapot, který se zhoršuje v noci a v sezóně katarů dýchacích cest. Inspirační stridor se objevuje zřídka. Atrofická forma chronické laryngitidy je typická po aktinoterapii pro karcinomy v oblasti hrtanu nebo obecně hlavy a krku (Obr. 1) [7, 8].



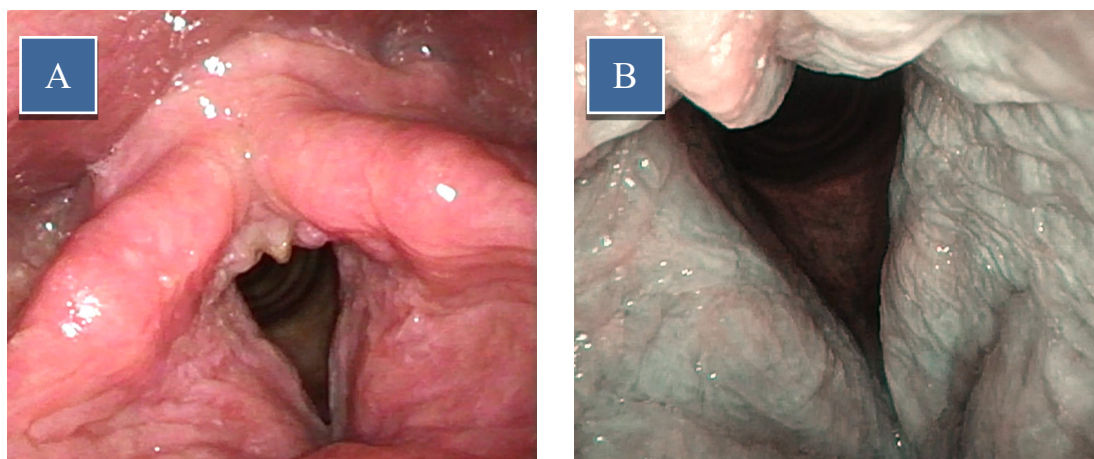
**Obr. 1.** Chronická atrofická laryngitida na podkladě postradiačních změn. Dále jsou patrné postradiační edémy arytenoidních hrbolů a valemkul.

### **Laryngitis chronica simplex (catarrhalis)**

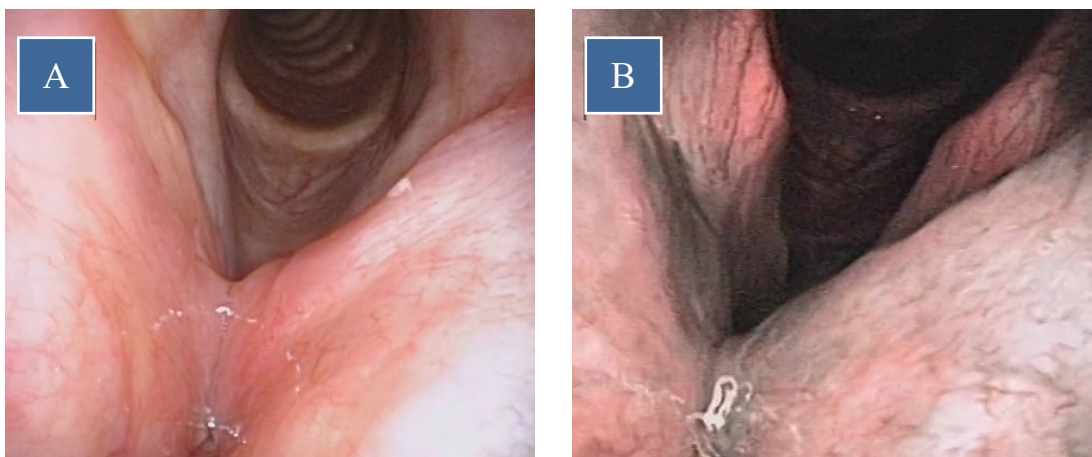
Zánětlivé změny jsou většinou nenápadné, postihují sliznici supraglotické části hrtanu i hlasivek. Charakteristické je prosáknutí sliznice supraglotis, hlasivek a matný kolorit venektázie [8]. U pacientů dominuje chrapot, případně globus pharyngeus (krční dyskomfort). Etiologicky se uplatňují infekční příčinné faktory. Průběh nebývá progresivní a léčba je konzervativní [8].

### **Laryngitis chronica hypertropica (hyperplasia laryngis)**

Zahrnuje pestrou škálu hrtanových hyperplázií. Zbytnění sliznice může být ohraničené nebo difuzní. Postihuje hlasivky, vestibulární řasy, zadní komisuru a vzácně subglotickou oblast (Obr. 2) [7]. Lamina propria zbytněje, zmnožují se sekreční žlázy a lymfatická tkáň (především ve sliznici ventriculus laryngis a laryngeální plochy epiglottis). Zbytnění může být asymetrické s převahou na jedné polovině hrtanu a na povrchu sliznice mohou být i známky hyperkeratózy. U neohraničených zánětů dochází k souměrnému zbytnění vestibulárních řas, které překrývají přední část hlasivek a zapojují se i do fonace (Obr. 3). Hlasivky jsou válcovité nebo vřetenovité s cévní injekcí a zhrubělým okrajem [7]. Edematózní forma je charakterizována převahou subepiteliálního otoku Reinkeho prostoru [8].



**Obr. 2.** Chronická hypertrofická laryngitida (**A**) v konvenčním bílém světle, (**B**) v NBI (dominuje prosáknutí hlasivek, zadní komisury).



**Obr. 3.** Chronická hypertrofická laryngitida – hypertrofie vestibulárních řas (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI.

### 5.1.1.2 Chronická faryngitida

Vyskytuje se v třech formách: atrofická, prostá a hypertrofická.

#### **Pharyngitis chronica atrophica**

Je charakterizována suchou, vyhlazenou sliznicí s tvorbou zasychajícího hleny. Zánět je často provázen i chronickou laryngitidou. Sekret je hodně hustý, vazký, nemocní mají pocit výrazného sucha, dráždění v krku a potřebu stále vyplivovat. Někdy se objevuje až slizniční krvácení. Může se vyskytovat například po tonzilektomii nebo aktinoterapii [9].

#### **Pharyngitis chronica simplex (catarrhalis)**

Změny na sliznici se projevují trvalým překrvením a zvýšenou hlenovitou sekrecí – chronickým katarem hltanu [9]. Vzniká pocit cizího tělesa v krku, potřeba odkašlávat a čistit hltan, může být pocit suchosti nebo zahlenění v krku, bolesti při polykání. Potíže mají proměnlivý charakter [9].

#### **Pharyngitis chronica hypertrophica**

Vzniká trvalým drážděním sliznice, což vede k jejímu ztluštění, zmnožení žlázek a lymfatické tkáně. Potíže bývají výraznější, jsou přítomny parestázie hltanu, pocit zahlenění, nucení polykání „naprázdno“ [9]. Odkašlávání a čištění hltanu je intenzivnější. Sliznice je ztluštělá, často jsou zvýrazněné folikuly na zadní stěně hltanu či laterální pruhy lymfatické tkáně (pharyngitis chronica granulatis et lateralis) [9].

## **5.1.2 Benigní exofytické léze a nádory hrtanu**

Představují početnou skupinu tzv. nepravých nádorů (hlasivkové polypy, cysty a laryngokély) a pravých nádorů (papilomy, hemangiomy, adenomy, chondromy) [10]. Způsobují organické poškození hlasivek, změny jsou viditelné optickým vyšetřením. Jsou především meta – a hyperplázie sliznice hrtanu. Lamina propria superficialis je postižena při lézích difúzních (Reinkeho edém) i ložiskových (uzlíky, polypy, granulomy, jizvy, subepiteliální cysty a venektázie). Postižení lamina profunda je místem vzniku cyst a mezenchymálních nádorů [10]. V supraglottické části hrtanu jsou hlavním místem patologických nálezů vestibulární řasy, arytenoidní hrboly a epiglottis (difúzní změny trofiky sliznice i ložiskové léze). Hlavním příznakem je chronický až progresivní chrapot, jehož stupeň a charakter koreluje s rozsahem povrchového postižení fonačního okraje hlasivky a hloubkou infiltrace [10].

### **5.1.2.1 Hlasivkový polyp**

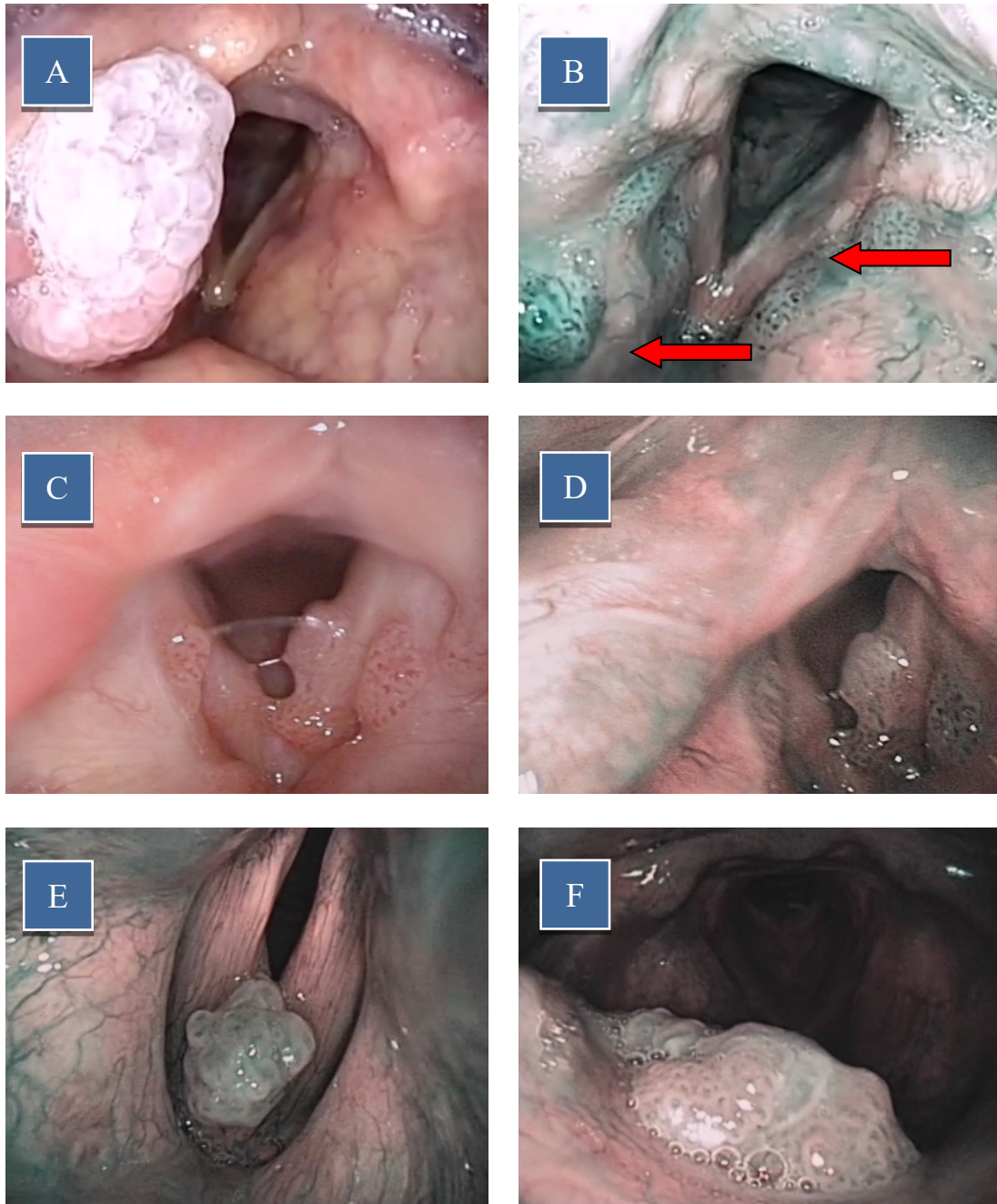
Patří mezi nejčastější benigní hrtanové léze. Za příčinu vzniku se považuje fonační trauma hlasivek (akutní fonotrauma, nesprávná hlasová technika). Předpokládá se též porucha sympatické inervace vedoucí ke zvýšení kapilární permeability. Dalšími predispozičními faktory jsou kouření a laryngitidy [10]. Hlavními symptomem jsou chrapot, event. diplofonie. Při extrémně velkém polypu může být i epizodická dušnost.

### **5.1.2.2 Papilomatóza hrtanu (papillomatosis laryngis)**

Patří do širšího syndromu respirační papilomatózy (recurrent respiratory papillomatosis, RRP). RRP je benigní virové onemocnění charakterizované vznikem exofyticky rostoucích dlaždicobuněčných papilomů na sliznicích dýchacích cest, zvláště hrtanu (Obr. 4A a 4B). Je způsobeno lidskými papilomaviry (HPV). Do současnosti bylo popsáno více než 90 typů HPV, přičemž RRP je nejčastěji způsobena typem 11, méně typem 6, vzácně typy 16, 18, 31 a 33. Papilom postihuje přibližně stejně obě pohlaví, v incidenci RRP jsou sledovány dva vrcholy – v předškolním věku a během 3. decennia [7]. Podle věku, ve kterém se onemocnění objeví, je rozlišována juvenilní a dospělá forma. Juvenilní RRP je nejčastějším dětským benigním nádorovým onemocněním hrtanu s typickým mnohočetným výskytem [9] (Obr. 4C a 4D). Virus je totožný s virem kondylomat, a proto se předpokládá, že u dětí je infekce získána v průběhu porodu. Jedná se o květákovité až hroznovité, růžové až červené útvary, vyrůstající nejdříve z oblasti hlasivek a růst je rychlý (Obr. 4E). V dospělosti roste papilom často i solitárně a pomalu, rohovatí a je bělavé barvy (Obr. 4A), po terapii i po letech recidivuje [9].

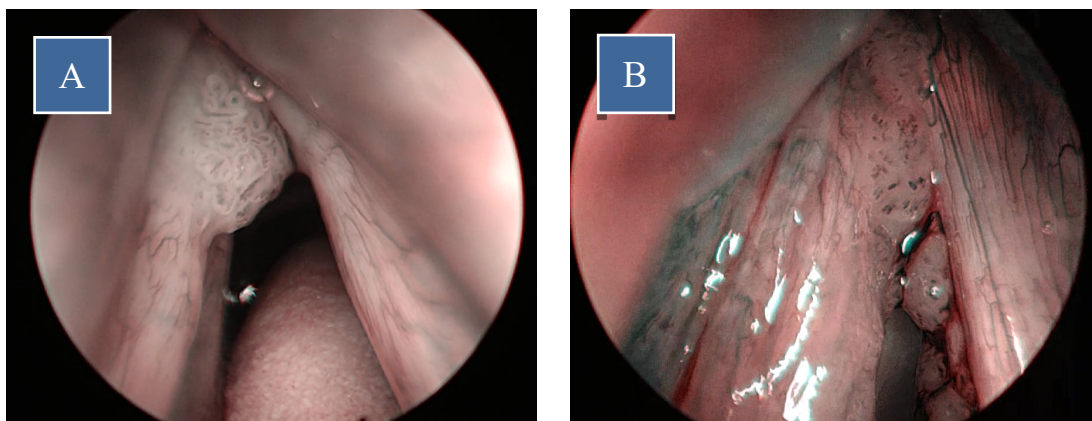
Pacienti s prokázaným typem HPV 11 mají obecně horší průběh a prognózu oproti pacientům s jiným typem HPV. Frekvence recidiv je vysoce individuální a pohybuje se od měsíce do několika let. Juvenilní RRP může přecházet do dospělosti, nebo spontánně ustoupit. I přesto, že se jedná o benigní onemocnění, bylo prokázáno riziko maligního zvratu papilomů, zvláště HPV 11 (asi v 10 %) [9, 12], proto je nutná dispenzarizace. Příznaky mohou být vyjádřeny různě a také samotný průběh je velmi variabilní. Juvenilní forma bývá mnohem agresivnější, výrazněji ovlivňuje kvalitu života a má obecně větší tendenci recidivovat. Typicky se jedná o triádu příznaků – chrapot, stridor a dechová tíseň. Symptomatologie však závisí především na velikosti a lokalizaci léze. Malé léze na hlasivkách způsobují chrapot, u papilomatóz je pro rozsah postižení častá afonie a dyspnoe. Vyskytují se především na hlasivkách (Obr. 4E), ale mohou postihovat i supraglotickou (Obr. 4F) a subglotickou část hrtanu. V současnosti neexistuje léčebná modalita s prokázanou schopností kompletně vyléčit RRP. Standardem zůstává chirurgická léčba, zpravidla transorálně endoskopicky (Obr. 5) [11]. Na místo „studené chirurgie“ se prosazuje ablace laserem (CO<sub>2</sub>), vzácně ošetření odsávacím mikrodebridorem (shaverem). Tracheostomie je indikována jen při vitálním ohrožení. Adjuvantní imunoterapie (alfa-2-interferon) je vzhledem k nežádoucím účinkům (leukopenie, trombocytopenie) vyhrazena pro agresivní a mnohočetnou papilomatózu [11]. V adjuvantní terapii jsou využívána také antivirotika. Ve světě nejpoužívanějším antivirotikem je cidofovir (intralezionální, inhalační aplikace), který ukázal dobrý efekt až u 80 % pacientů, nicméně v ČR jeho použití zůstává „off-label“. Bevacizumab (Avastin) – lidská monoklonální protilátka (anti-VEGF) [11]. V případě RRP je aplikována intralezionálně. Radioterapie se považuje za obsolentní metodu. Jedinou prevencí vzniku RRP zůstává vakcinace (kvadrivalentní vakcína), která ale nemá terapeutické účinky u již existujících lézí [13]. Něktými autory je popisován příznivý efekt vakcinace, také u nakažených pacientů je zjištěno zmírnění agresivity onemocnění [7].





**Obr. 4.** Papilomatóza hrtanu: **(A)** v konvenčním bílém světle, **(B)** četné léze v NBI, **(C)** papilomatóza u dítěte (hlasivky a vestibulární řasy), **(D)** papilomatóza u dítěte v NBI, **(E)** pravá hlasivka, při fonaci se léze vyklenuje do glotické štěrbiny, **(F)** laryngeální plocha epiglottis s papilomem.

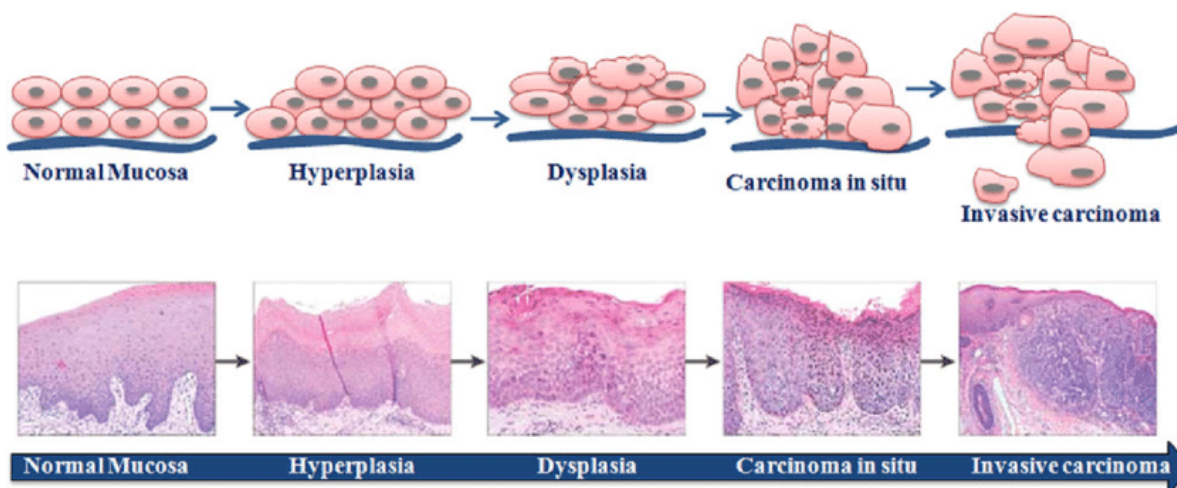




Obr. 5. Papilom levé hlasivky peroperační nález (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI.

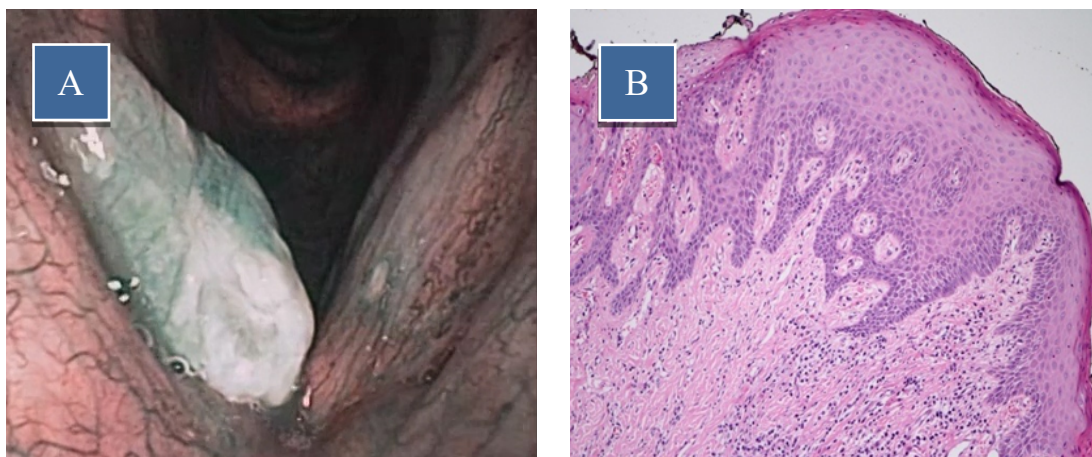
### 5.1.3 Prekancerózy hrtanu

Jsou přednádorové patologické změny epitelu sliznice hrtanu, které představují zvýšené riziko maligní transformace směrem k dlaždicobuněčnému karcinomu [14]. Záchyt prekanceróz a dispenzarizace časných stadií nádorové transformace má podstatný význam pro prognózu onemocnění a přežívání pacientů. Umožňuje použití méně invazivních terapeutických postupů [11]. Histopatologické nálezy různých stadií epitelových změn směrem ke karcinomu jsou přesně definovány (Obr. 6) [14, 15].



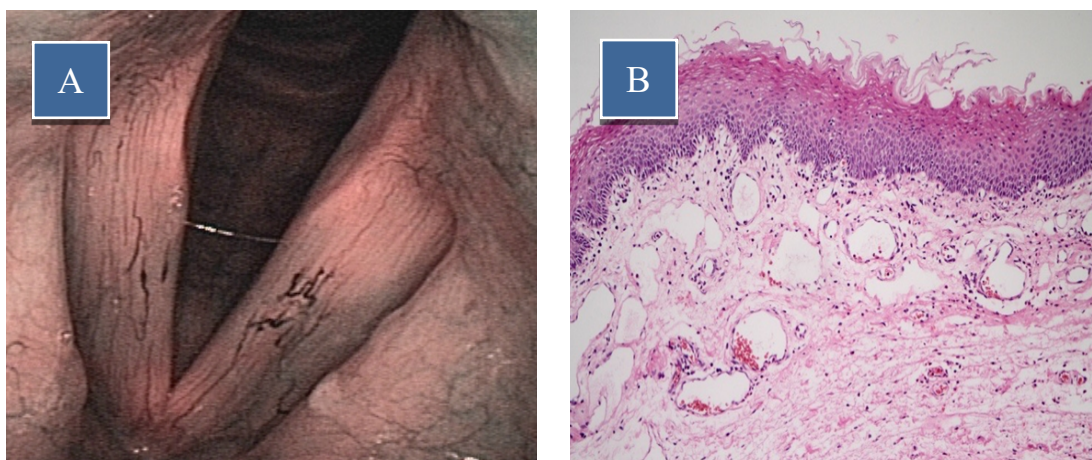
Obr. 6. Schematické znázornění procesu kancerogenézy (Shah 2011) [23].

**Hyperplazie** (Obr.7) – nejméně závažná forma prekancerózy. Představuje zvýšení počtu buněk bez atypií. Může jít o vrstvu stratum spinosum, kdy se označuje jako akantóza, nebo vrstvy bazálních a parabazálních buněk epitelu. Maligní proměna hyperplázie se udává maximálně do 3 % [7].



**Obr. 7.** Hyperplázie dlaždicobuněčného epitelu hrtanu (A) endoskopický nález (leukoplakie pravé hlasivky), (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x, zdroj FÚP FN Hradec Králové.

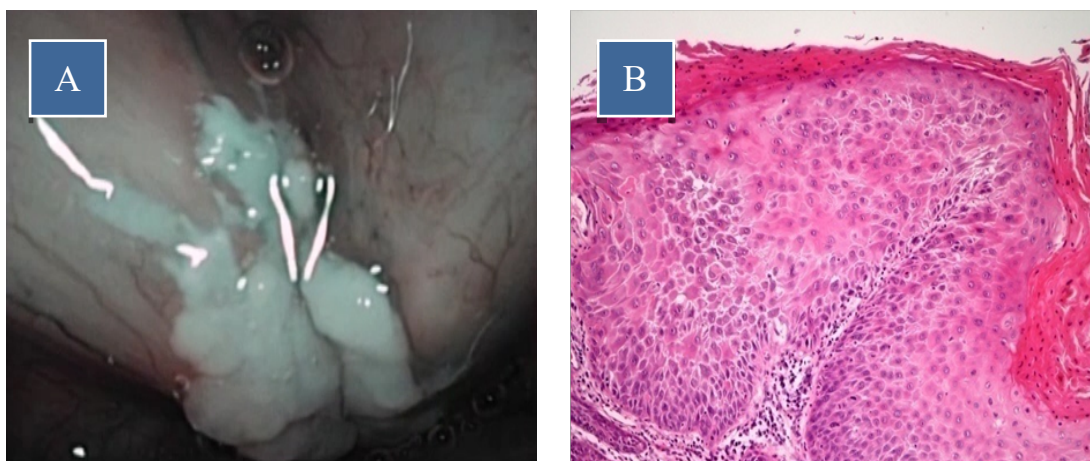
**Hyperplazie s keratózou** – znamená vytvoření rohové vrstvy na povrchu sliznice. V případě hrtanu se nazývá parakeratóza, protože na hlasivkách se sice nachází dlaždicový epitel (Obr. 8), ale nerohovějící [7].



**Obr. 8.** Sliznice hrtanu krytá dlaždicobuněčným epitelem (A) endoskopický obraz, (B) histopatologický nález (barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x), zdroj FÚP FN Hradec Králové.

**Dysplazie** (Obr. 9) představuje změnu architektiky epitelu s cytologickými atypiami. Mění se tvar buněk, velikost jádra, poměr mezi jádrem a cytoplazmou, počet vakuol a další cytomorfologické parametry [11, 16]. Dříve byla dysplazie dělena na lehkou, střední a těžkou. Podle aktuální WHO klasifikace (2017) se dysplazie dělí na low-grade (dlaždicobuněčná hyperplazie a lehká dysplazie) a high-grade (středně těžká, těžká dysplazie a karcinom in situ) [17].

- **Lehká dysplazie (LIN I)** – atypie epitelu jsou lokalizovány v dolní třetině epitelu, bazální a parabazální vrstvě, doprovázeny cytologickou atypií. Malignizační potenciál je nízký do 3 % (Tab. 1) [11].
- **Střední dysplazie (LIN II)** – porucha architektury buněk ve spodní i střední třetině epitelu, cytologické atypie jsou závažnější. Riziko malignizace je kolem 20 % (Tab.1) [11].
- **Těžká dysplazie (LIN III)** – změna architektury a maturace buněk ve více než 2/3 epitelu, atypie zasahují i do povrchové spinózní vrstvy. Malignizační potenciál je až do 58 % (Tab.1) [11].



**Obr. 9.** Dysplázie (high-grade) dlaždicobuněčného epitelu hrtanu (A) endoskopický nález, (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200x, zdroj FÚP FN Hradec Králové.

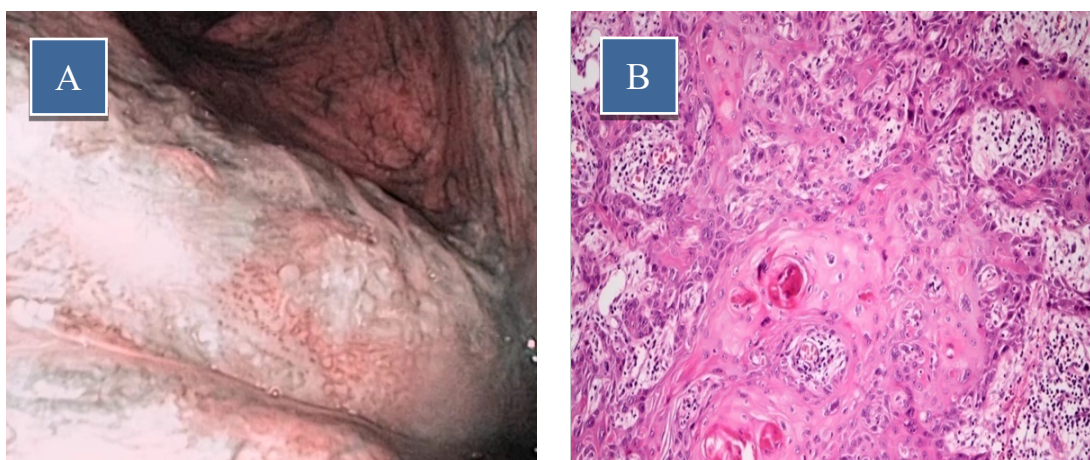
**Karcinom in situ (Cis)** – je maligní transformace těžké dysplazie, která je ohraničená bazální membránou. Kromě cytologických atypií se zde nacházejí mitózy buněk i v povrchových vrstvách. U keratinizujících typů jsou přítomny dyskeratózy (rohovatění v hlubších vrstvách epitelu) a produkce keratotických uzlů. Charakterizuje ho vysoké riziko rozvoje invazivního karcinomu – Tab.1 [16, 18].



**Tab. 1.** Malignizační potenciál laryngeálních dysplazií.

Typ léze (WHO 2005)	Riziko maligní transformace (Cardesa 2006)
hyperplázie prostá	0 – 3,0 %
lehká dysplázie (LIN I)	3,0 – 9,2 %
střední dysplázie (LIN II)	10,0 – 23,6 %
těžká dysplázie (LIN III)	24,0 – 57,6 %
carcinoma in situ (Cis)	19,4 – 64,7 %

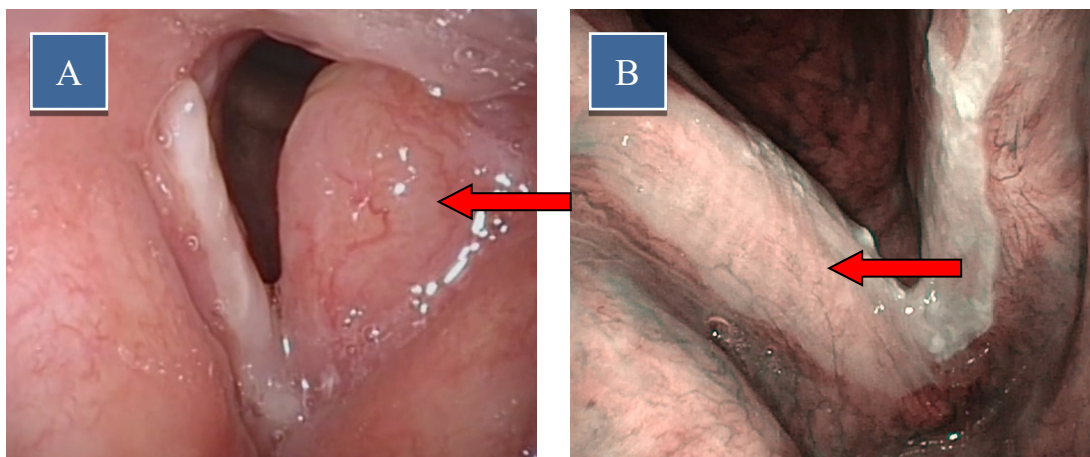
**Invazivní epidermoidní (skvamocelulární) karcinom** (Obr. 10) se projevuje růstem mimo bazální membránu. Podle podobnosti buněk karcinomu s epitelem, ze kterého vyrůstá, se dělí na dobře diferencovaný (G1), středně diferencovaný (G2), málo diferencovaný (G3) a nediferencovaný (G4) [7, 19].



**Obr. 10.** Středně diferencovaný rohovějící invazivní dlaždicobuněčný karcinom hrtanu, (A) endoskopický nález na pravé hlasivce, (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200x, zdroj FÚP FN Hradec Králové.

Při klinickém laryngoskopickém vyšetření nález ložisek na sliznici označuje ORL lékař podle vzhledu jako leukoplakie, erytroplakie nebo pachydermie [11].

**Leukoplakie** (Obr. 11 A a B) je bělavá skvrna na sliznici, kterou nelze setřít. Může být homogenní nebo nehomogenní, kde je vyšší riziko maligní proměny. K nehomogenním patří varianty erozivní, nodulární, verukózní a erytroleukoplakie [20].



**Obr. 11.** (A) Leukoplakie pravé hlasivky v konvenční endoskopii s bílým světlem, (B) leukoplakie obou hlasivek (v NBI modu fyziologická vaskularizace v okolí leukoplakie – značeno červenou šipkou).

**Erytroplakie** je růžová až červená nestíratelná skvrna na sliznici. Ve srovnání s homogenní leukoplakií, která představuje obvykle benigní hyperplazii epitelu, má erytroplakie vyšší maligní potenciál, frekvence jejího výskytu je však nižší [11, 21].

**Pachydermie** je lokalizované zhrubnutí sliznice současně s leukoplakií, nebo bez ní [11]. Přesnou diagnózu určí histopatolog mikroskopickým vyšetřením. Podle makroskopického vzhledu nelze určit stupeň atypie a maligní transformace, výjimku představuje invazivní karcinom, který lze předpokládat již z optického vyšetření téměř s jistotou (Obr. 12).



**Obr. 12.** Invazivní spinocelulární karcinom pravé hlasivky.

Pro potřebu kategorizace prekanceróz se vyvinulo několik klasifikací. Mezi nejčastěji používané systémy hodnotící grading epiteliálních lézí patří WHO klasifikace, SIN (squamous intraepithelial neoplasia) klasifikace a Ljubljanská klasifikace SIL (squamous intraepithelial lesions) (Tab. 2). SIN klasifikace se snaží zahrnout všechny dysplazie epitelu a v zásadě se shoduje s WHO klasifikací z roku 2005, s tím rozdílem, že slučuje těžkou dysplazii a carcinoma in situ do jednoho stupně [19]. Klasifikace LIN (laryngeal intraepithelial neoplasia) je rezervovaná pouze pro hrtan a definovali ji laryngologové Kleinsasser, Friedman a Ferlito [15]. Žádná klasifikace není přesná. Ljubljanská klasifikace Evropské společnosti histopatologů se snaží o nejvýstižnější diferenciaci prekanceróz a má čtyři stupně: hyperplázie epitelu, abnormální epitel (bazální a parabazální hyperplázie), atypický epitel (středně těžká až těžká dysplazie) a karcinom in situ [17]. První dva stupně se považují za benigní, třetí je rizikový a čtvrtý typ představuje neinvazivní intraepitelovou malignitu, která vyžaduje léčbu [17, 22]. Podle aktuální WHO klasifikace z roku 2017, která vychází z Ljubljanské klasifikace, se rozeznávají tři histopatologické stádia epiteliálních premaligních lézí – low – grade dysplazie (původní prostá dlaždicobuněčná hyperplazie a lehká dysplazie) a high – grade dysplazie (středně – těžká, těžká dysplazie a carcinoma in situ) – viz Tab. 2 [17].

**Tab. 2.** WHO a Ljubljanská klasifikace prekanceróz hrtanu SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) [17].

WHO 2005	Ljubljana	WHO 2017
dlaždicobuněčná hyperplázie	low – grade SIL	low – grade dysplázie
lehká dysplázie	low – grade SIL	
střední dysplázie	high – grade SIL	high – grade dysplázie
těžká dysplázie	high – grade SIL	
karcinom in situ	karcinom in situ	

#### 5.1.4 Maligní nádory hrtanu

Karcinom hrtanu představuje 26–30 % všech zhoubných nádorů hlavy a krku. Postihuje častěji muže ve věku 40–70 let. Etiologie nádorů hrtanu je multifaktoriální. Prokázanými rizikovými faktory pro vznik karcinomu hrtanu jsou kouření, které zvyšuje riziko vzniku karcinomu hrtanu 15–20krát, a pití alkoholu, který zvyšuje riziko vzniku 1,9–3,3krát [7, 24]. Je typický synergický efekt, což znamená, že při společném výskytu obou rizikových faktorů se ještě

riziko zvyšuje. Bylo zjištěno, že asi u 5 % pacientů s karcinomem hrtanu kouření a pití alkoholu v anamnéze nenacházíme. U této skupiny pacientů se předpokládá působení jiných etiologických faktorů, zejména lidský papilomavirus (human papilloma virus – HPV 16 a 18), expozice různým kancerogenům v pracovním prostředí (azbest, nitráty, ionizační záření, účinky dřevěného prachu), extraezofageální reflux (EER) a předchozí radioterapie.

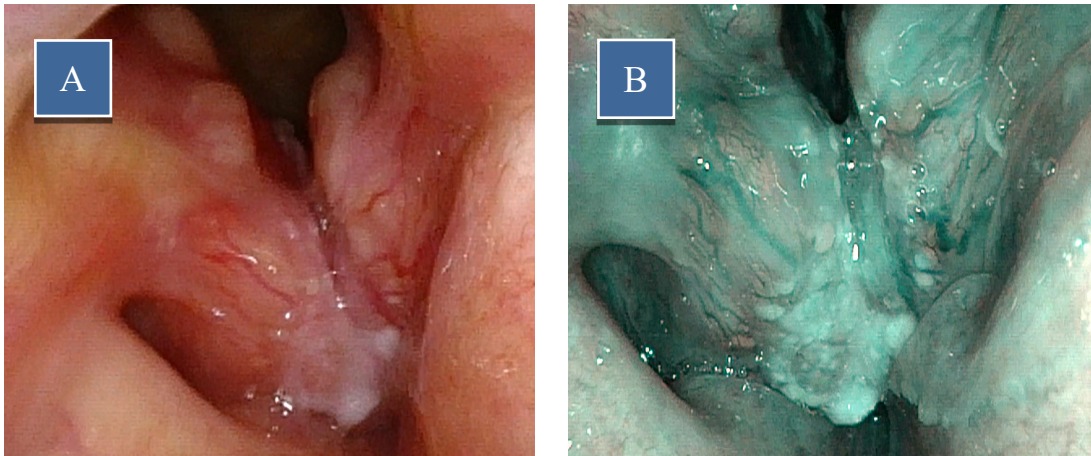
Byl prokázán i vliv genetických faktorů a etnické příslušnosti [24]. Symptomatologie zahrnuje chrapot (dysfonii), u pokročilých nádorů odynofagie a dušnost (dyspnoe) [7]. Histologicky se nejčastěji jedná o dlaždicobuněčný (skvamózní, spinocelulární) karcinom. Představuje až 95 % všech zhoubných nádorů hrtanu [7]. Nádorové bujení se může vyvíjet od stádia lehké, střední a těžké dysplázie, přes karcinom in situ až do obrazu invazivního skvamózního karcinomu [16].

Z anatomického hlediska rozdělujeme nádory hrtanu do třech skupin: supraglotické, glotické a subglotické [7].

Skupina **supraglotických karcinomů** zahrnuje oblast epiglotis (suprahyoidní i infrahyoidní část), aryepiglotické řasy, arytenoidní hrboly a ventrikulární řasy. Supraglotické karcinomy metastazují poměrně časně, a navíc mají vysoký výskyt subklinických metastáz. V některých případech jsou ze skupiny supraglotických tumorů vyčleňovány tzv. vchodové tumory, které leží na hranici laryngu a faryngu [25]. Jejich tendence metastazovat je ještě vyšší a prakticky odpovídá hypofaryngeálním karcinomům [25, 26].

**Glotické karcinomy** (Obr. 13) jsou vymezeny na oblast hlasivek, přední a zadní komisury. Vznikají nejčastěji v membranózní části jedné hlasivky a přes přední komisuru se šíří na druhou hlasivku. Uzlinové metastázy tvoří vzácně pro chudou lymfatickou drenáž z glotické oblasti [25]. Metastázy jsou přítomny pouze, když dosáhnou větší velikosti, zpravidla až při postižení paraglotického (paralaryngeálního) prostoru (mezi chrupavkou štítnou laterálně a conus elasticus mediálně). Vzhledem k časně symptomatologii (chrapotu) jsou zachyceny poměrně brzo a mají tak většinou dobrou prognózu [7, 25]. Čistě **subglotické karcinomy** jsou velice vzácné a je pro ně typické metastázování do uzlin paratracheálně [25]. Subglotická část hrtanu je kraniálně ohraničena rovinou jdoucí 1 cm paralelně pod rovinou protínající nejlaterálnější části hrtanového ventrikulu, kaudální ohraničení tvoří rovina dolního okraje prstencové chrupavky [27].

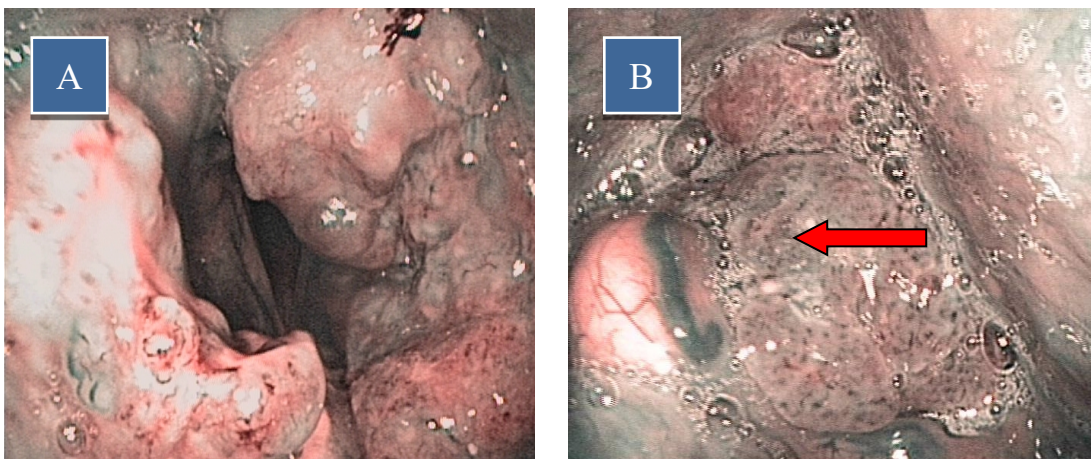




**Obr. 13.** Glotický karcinom s postižením obou hlasivek a přední komisury (**A**) v konvenčním bílém světle, (**B**) v NBI.

### 5.1.5 Maligní nádory hypofaryngu

Jedná se o nádory retrokrikoidní oblasti, piriformních recesů a zadní stěny hypofaryngu. Histologicky se jedná o dlaždicobuněčný karcinom, většinou diferencovaný rohovějící (Obr. 14). V etiologii se rovněž uplatňuje kombinace kouření a konzumace koncentrovaného alkoholu [7].



**Obr. 7.** Pokročilý dlaždicobuněčný karcinom hypofaryngu s prorůstáním do supraglottické části hrtanu: (**A**) postižení aryepiglottické řasy oboustranně, (**B**) tumorózní infiltrace aryepiglottické řasy vlevo (v NBI patologická kresba IPCL – značeno červenou šipkou).

Symptomatologie je dlouho nenápadná. Pacient má pocit cizího tělesa v krku, později polykací obtíže. Často jsou prvním příznakem metastázy do krčních lymfatických uzlin [25]. Příznaky pokročilého karcinomu hypofaryngu je vykašlávání krvavého sputa, dechové obtíže (prorůstání do hrtanu) a úbytek hmotnosti [28].



## 5.2 Možnosti vyšetření hrtanu a hypofaryngu

Inspekce (pohled), palpace ev. auskultace (limitovaný význam).

**Nepřímá laryngoskopie** laryngoskopickým zrcátkem (spekulem) – základní orientační vyšetření hrtanu. Umožní základní subjektivní zhodnocení morfologie a pohyblivosti hrtanu a hypofaryngu, ve srovnání se zvětšovací laryngoskopií je méně detailní. Hlavní výhodou je jednoduchost a dostupnost vyšetření [29].

**Rigidní endoskopie** (telelaryngoskopie, lupenlaryngoskopie, Stuckradova laryngoskopie) – umožňuje zvětšený pohled do hrtanu optikou se 70° nebo 90° úhlem vidění, hodnocení jednotlivých sublokalit hrtanu, detailní hodnocení povrchu a pohybu hlasivek a orientační hodnocení jejich kmitání [29].

**Flexibilní laryngoskopie** (hypofaryngoskopie) – je alternativa zvětšovací laryngoskopie (fibroskopy, videoendoskopy). Fibroskop je přístroj, ve kterém je obraz ohebnou částí veden pomocí optických vláken a je pozorovatelný pouhým okem přiloženým k okuláru. Nevýhodou jsou artefakty („černá mozaika“), která je způsobena „mrtvými“ prostory mezi jednotlivými optickými vlákny. Pro ambulantní praxi byly vyvinuty ultratenké flexibilní videoendoskopy (rinolaryngoskopy), které poskytují nejkvalitnější zobrazení. V distální části jsou vybavené digitálním čipem, který zachycuje obraz a ten je dále veden tělem endoskopu již jako elektrický signál dále zpracovaný kamerovou jednotkou a zobrazený na monitoru. Oproti fibroskopům není výsledný obraz zatížen artefakty, a to díky absenci optických vláken. Výhodou těchto přístrojů je možnost provádět všechna vyšetření transnazálně bez kontaktu s kořenem jazyka a zadní stěny hltanu, což jsou hlavní oblasti spouštějící dávivý reflex [30]. Umožňují přiblížení k povrchu sliznice na vzdálenost několika mm, díky čemu je dosahováno výrazné zvětšení obrazu, a tím zobrazení mnoha detailů [30].

**Stroboskopie** (laryngostroboskopie) – vyšetřovací metoda založená na optickém klamu, kdy při přerušovaném osvětlení, jehož záblesky jsou frekvenčně blízké frekvenci kmitání hlasivek, se pohyb hlasivek jeví jako zpomalený („zmrazený“). Umožňuje vyšetření nerovností hlasivek, slizniční vlny, pravidelnosti a amplitudy kmitání hlasivek, jejich fázový posun a kompletnost uzávěru [29]. Veličiny, které jsou běžným okem nepozorovatelné, a tedy nehodnotitelné. V průběhu vyšetření pacient fonuje v různých frekvencích, modulacích a intenzitách. Pomáhá při stanovení stagingu nádorového onemocnění a výběru nejvhodnější léčby – zejména u časných lézí a carcinoma in situ. Hodnocením kmitání hlasivek je možné určit zda patologie

zasahuje do hlubších vrtev hlasivky (lamina propria mucosae), což ukazuje na maligní charakter. [29].

**Videokymografie** (vysokorychlostní vyšetření hlasivek) – umožňuje přímé vyšetření kmitání hlasivek pomocí snímání jednoho úzkého místa hlasivky vysokorychlostní kamerou. Výsledek se zobrazuje v podobě kymogramu, který ukazuje v každém videosnímku ze shora dolů průběh kmitání vybrané části hlasivek [30]. Ve srovnání se stroboskopií umožňuje reálný záznam, lepší možnost analýzy kmitání (hlasivek) a kvantifikování výsledků [30].

**Direktní laryngoskopie** (laryngoskopie podle Kleinsassera) – verifikace a určení rozsahu nádoru. Jedná se o vyšetření prováděné v celkové anestezii. Vedle diagnostického cíle umožňuje technika i terapeutický zásah na hlasivkách. Nevýhodou je nutnost celkové anestezie a nemožnost posoudit hybnost hlasivek během výkonu [29]. Významné zlepšení přinesly rigidní úhlové teleskopy (standardně s úhlem 30° a 70°), které umožňují důkladné vyšetření všech oblastí hrtanu, a to i přední komisury a subglotické oblasti [30]. Nejlepší možností je kombinace s endoskopickými zobrazovacími metodami (NBI, IMAGE1 S) – viz kapitola 3.5. Panendoskopie je systematické endoskopické vyšetření polykacích a dýchacích cest v celkové anestezii zahrnující epifaryngoskopii, laryngoskopii, hypofaryngoskopii a ezofagoskopii. Je indikována u všech pacientů, protože výskyt metachronní duplicity nádorů dýchacích a polykacích cest je udáván mezi 5 až 35 %, s nejčastějším výskytem v jícnu a plicích [31].

**Sonografie krku** (USG) - základní zobrazovací metoda při vyšetřování krčních uzlin pro zjištění přítomnosti regionálních metastáz. Výhodou je snadná dostupnost, neinvazivnost a vysoká vypovídací hodnota. Metoda je nicméně řazena mezi subjektivní vyšetřovací metody. Určující je popis vyšetřujícího, který je značnou měrou závislý na zkušenosti, edukaci a schopnosti interpretace [32].

**Radiologické metody** (CT, MR, PET) v otorinolaryngologii mají význam především v hodnocení rozsahu nádorových lézí (šíření do hloubky nebo okolních struktur). Umožňují posoudit postižení preepiglotického, paraglotického prostoru, kostry hrtanu (šíření do chrupavky štítné) nebo extralaryngeálně do měkkých tkání [33]. V časných stádiích glotického karcinomu nemají význam pro stanovení rozsahu primárního nádoru [32]. Přínos zobrazovacích metod je především u pokročilých nádorů, a to upřesněním rozsahu šíření, dále v identifikaci případných uzlinových metastáz. Nezastupitelný je význam CT a MR po konzervativní léčbě ke zhodnocení efektu terapie a k dalšímu sledování. Další diskutovanou

otázkou je použití CT nebo MR u pacientů s malými tumory, kde je primárně indikována radioterapie (RT). Osifikovaná štítná chrupavka má vliv na úspěšnost RT, protože je zranitelnější k šíření nádoru, zatím co zdravá intaktní chrupavka tvoří dobrou ochrannou bariéru [34]. Některé práce poukazují na selhání RT u pacientů s časným stadiem karcinomu s MR prokázanou osifikací kostry hrtanu, resp. invazí nádoru [35]. PET (pozitronová emisní tomografie) je funkční vyšetření, které po podání radiofarmaka fluoro – deoxy – glukózy (FDG) zachycuje vyšší metabolickou (glykolytickou) aktivitu nádorových buněk. Abnormální změny na buněčné úrovni jsou zachyceny dříve než makroskopické morfologické změny, čímž může být odhaleno i drobné ložisko nádoru [25]. Modernější přístroje jsou založeny na fúzi funkčního PET vyšetření s morfologickou zobrazovací metodou (PET – CT, PET – MR). V rámci primární diagnostiky bývá vyšetření indikováno při pátrání po neznámém primárním ložisku u pacienta s metastázami v krčních uzlinách, dále pro sledování onkologických pacientů po ukončení primární léčby, protože umožňuje odlišení viabilní nádorové tkáně [25].

### 5.3 Endoskopické optické zobrazovací metody

Intravitální zobrazení, umožňuje pohled na jednotlivé orgány, tkáně bez nutnosti porušení jejich integrity, tedy neinvazivně. S cílem dosáhnout co nejčasnější detekci prekancerózních a maligních lézí, byly vyvinuty nové endoskopické vyšetřovací metody [36]. Existuje celá řada starších i zcela nových technik zlepšujících diagnostické možnosti klasické endoskopie. Lze tak zachytit i drobné milimetrové změny, které v bílém světle nejsou pozorovatelné [3, 4]. Moderní endoskopické metody přispívají ke zlepšení makroskopické vizualizace suspektně patologických oblastí a umožňují cílený odběr biopsie ze suspektních míst [37]. Dělí se na horizontální metody, které zobrazují povrch sliznice, a metody vertikální, které umožňují zobrazit různé vrstvy sliznice (Tab. 3) [4].

**Tab. 3.** Přehled optických zobrazovacích metod [48].

<b>Endoskopické optické zobrazovací metody</b>	
<b>Horizontální</b>	<b>Vertikální</b>
autofluorescence	konfokální endomikroskopie
fotodynamická diagnostika (PDD)	optická koherentní tomografie (OCT)
zvětšovací endoskopie	
kontaktní endoskopie	
Narrow Band Imaging	

### 5.3.1 Autofluorescence

Využívá rozdílu v různých koncentracích fluoreskujících biomolekul, jako jsou elastin, kolagen a NADH, mezi normální tkání a neoplastickou lézí. Biologicky odlišné tkáně se zvýrazňují při osvětlení modrým světlem o vlnové délce 400–475 nm [38]. Vzhledem k tomu, že koncentrace fluoroforů je rozdílná ve zdravé sliznici a ve sliznici nádorově změněné, dochází v případě nádorových změn k patrnému útlumu autofluorescence [39]. Na tom se může podílet i zesílení vrstvy epitelu a zvýšené prokrvení u patologických lézí. Zdravá sliznice je zobrazována jasně zeleně a patologická sliznice pak modrofialově [39]. V otorinolaryngologii byla využívána v oblasti laryngu i dutiny ústní a orofaryngu [40]. Je využívána jak v ambulantním režimu, tak v průběhu direktních laryngoskopií v celkové anestezii. Umožňuje lepší detekci drobných lézí, které nemusí být patrné v konvenčním bílém světle, dále multifokálních lézí a metachronních lézí, přesné určení rozsahu slizničních malignit [4]. Negativem je poměrně nízká specifita v důsledku většího počtu falešně negativních výsledků. Naopak, falešná negativita je způsobena např. při hodnocení kořene jazyka, patrových tonzil nebo nekrotické tkáně, kde bakteriální flora s produkcí různých fluoroforů interferuje s výsledkem vyšetření [41, 42].

### 5.3.2 Fotodynamická diagnostika (PDD)

Principem PDD je detekce vyzářeného fluorescenčního světla, podobně jako u autofluorescence. V tomto případě je však sliznice hrtanu předem ošetřena lokální aplikací kyseliny 5-aminolevulové (ALA), která vyvolává fluorescenci nádorových buněk [4]. ALA sama o sobě není fluorofor, ale účastní se syntézy hemu. Dvě molekuly ALA kondenzují za vzniku porfobilinogenu, který je dále metabolizován na fluorofor–protoporfyrin IX (PTP). Začleněním železa vzniká hem, který již není fluoroforem. Neoplastické buňky akumulují PTP, protože jsou více propustné pro ALA, a zpomalují přeměnu na hem [43]. Výsledkem aplikace ALA na nádorovou sliznici je oranžovo-červená fluorescence po ozáření UV světlem. Zdravá sliznice naopak vyzařuje standardní zelenou autofluorescenci [40]. Metoda je využívána např. v urologii k detekci nádorů močového měchýře. Využití v laryngologii je naopak limitováno obtížnou přípravou pacienta, kdy se ALA aplikuje ve formě inhalace a vyšetření je pak prováděno v praxi s dvouhodinovým odstupem. Z tohoto důvodu proto rutinně v praxi využívána není [4].

### 5.3.3 Zvětšovací endoskopie

Standardní (nezvětšovací) endoskopy neumožňují detailnější zobrazení změn vaskularizace. K dokonalému zobrazení IPCL je nutné dosáhnout dostatečného rozlišení a zvětšení. To umožňuje použití zvětšovací endoskopie, která umožňuje dosáhnout až 150násobné zvětšení [44] a v kombinaci s televizním obrazem o vysokém rozlišení (HDTV) [44] nebo ultravysokém rozlišení (4K) [45] dovoluje detailní zobrazení slizniční kapilární mikroarchitektury in vivo. Dosud byly maligní slizniční změny vždy diagnostikovány až na základě histologického vyšetření. Zvětšovací endoskopy spolu s HDTV nebo 4K zobrazením umožňují určit malignitu s vysokou pravděpodobností ještě před stanovením histologické diagnózy („optická biopsie“) [5]. Sliznici lze pozorovat z minimální dosažitelné vzdálenosti, která je většinou menší než 1mm. Pro gastroenterology jsou k dispozici zvětšovací flexibilní endoskopy vybavené „zoomovacím“ systémem [31]. Jejich rozměry nedovolují použití při transnazálním vyšetření, které je nutností u ORL pacientů. Zvětšovací endoskopii lze tedy u ORL pacientů provádět pouze pomocí rigidních optik [4]. V důsledku toho je vyšetření v ambulantním režimu limitováno pouze na dutinu ústní a orofarynx. Vyšetření hrtanu a hypofaryngu musí být prováděno v celkové anestezii, kdy je rigidní endoskop zaváděn tubusem direktního laryngoskopu [4]. Při kombinaci zvětšovací endoskopie s NBI nebo IMAGE1 S možno dosáhnout vysoké zvětšení, navíc využívá filtrované světlo a zvýšení výsledného kontrastu mezi epitelem a cévami. Lze tak detailněji pozorovat změny ve slizniční vaskularizaci a tím přesněji oddiferencovat benigní změny od maligních [44].

### 5.3.4 Kontaktní endoskopie

Umožňuje pozorovat sliznici in vivo s rozlišením na buněčné úrovni [4]. Využívány jsou speciální rigidní endoskopy vybavené ostřícím mechanismem, který poskytuje zvětšený obraz po přiložení přímo na povrch sliznice [46]. Dosahované zvětšení je při použití endoskopické kamery a 24palcového monitoru až 1100násobné. Původně bylo nutné nejprve aplikovat intravitálně barvivo (methylenovou modř) na povrch sliznice a tím nabarvit buněčné struktury, zejména jádra. Metylénová modř má vysokou afinitu k nukleovým kyselinám v jádru buňky, čím se zvyšuje kontrast mezi tmavě modře zbarveným jádrem a světlou cytoplazmou [46]. Hodnocení pak odpovídalo in vivo cytologii. To vše bylo časově náročné a navíc bylo nutné, aby vyšetřující byl současně zkušeným cytologem. Wardrop et al. popsali možnost rozlišení invazivního karcinomu pomocí identifikace změněných kapilár v lamina propria pod epitelem,

který nese známky buněčných atypií [47]. V současné době jsou kontaktní endoskopy v ORL oblasti používány v kombinaci s NBI nebo IMAGE1 S systémem a hlavním cílem není pozorování buněčných atypií, ale velice podrobné zobrazování cévních struktur [48]. Dle stupně mikrovaskularizace možno odlišit léze charakteru hyperplazie, dysplazie, carcinoma in situ nebo invazivního karcinomu [49]. Prvotní využití bylo v gynekologii (sliznice dělohy), v otorinolaryngologii především v oblasti dutiny ústní a orofaryngu, ale i hypofaryngu, laryngu, dutině nosní a nosohltanu [49, 50].

### **5.3.5 Konfokální endomikroskopie**

První publikace o metodě pochází z roku 2004. Umožňuje vyšetření sliznice ve třech rozměrech in vivo a při dostatečném zvětšení (rozlišovací schopnost dosahuje 10  $\mu\text{m}$ ) zobrazit histologické detaily nad bazální membránou [51]. Konfokální endomikroskop rychle skenuje tkáň ve stejné hloubce (ohniskové rovině), zaznamenává obrazy z mnoha sousedních ohniskových bodů a vytváří dvourozměrný obraz. Změnou ohniskové roviny je možné pozorovat buňky v různých vrstvách sliznice bez ztráty kvality zobrazení až do vzdálenosti 250  $\mu\text{m}$  od jejího povrchu. Prohlížením snímků vytvořených v různých rovinách v sérii lze zobrazit trojrozměrnou strukturu tkáně [52]. V současné době jsou k dispozici miniaturizované sondy konfokálního endomikroskopu, které lze vsunout pracovním kanálem flexibilního endoskopu [53]. Metoda byla primárně vyvinuta pro gastroenterologii, v ORL je dosud používána v experimentálním režimu [4].

### **5.3.6 Optická koherentní tomografie (OCT)**

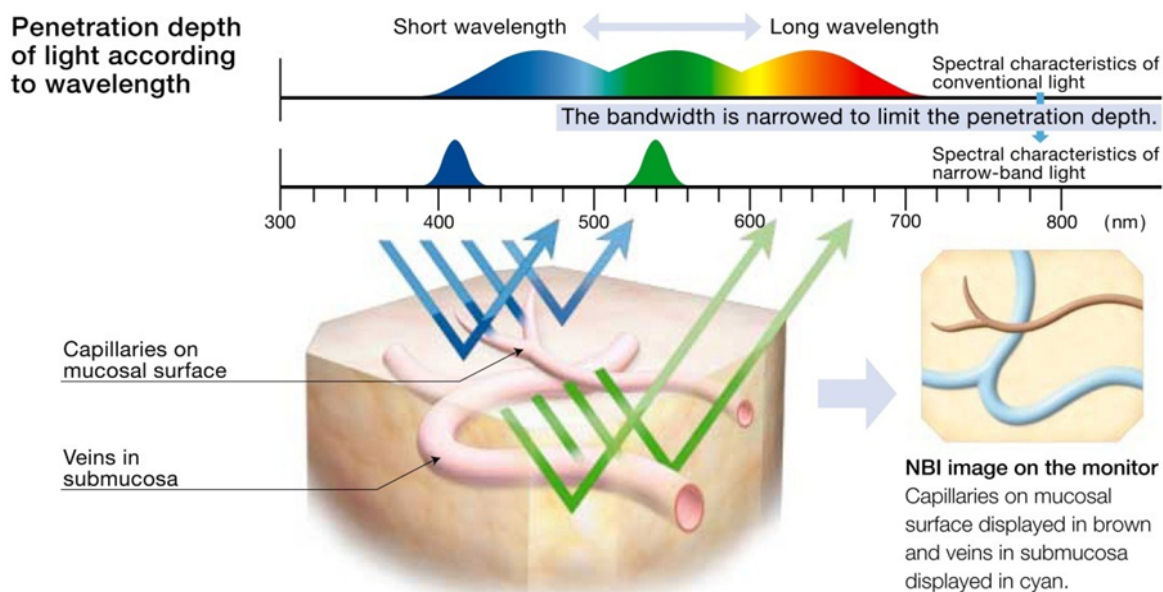
Poprvé byla klinicky použita v oftalmologii k zobrazení struktur uvnitř bulbu a následně byla aplikována i v dalších specializacích. Je to neinvazivní topografická zobrazovací a diagnostická metoda, která v extrémně vysoké kvalitě mikrometrového rozlišení umožňuje zobrazení mikrostruktury biologických tkání (tenké vrstvy kůže a sliznice, oka – sítnice, zubu, ale i hlasivek) v transversálním průřezu [54, 55]. Umožňuje zobrazení patologie tkáně in situ v reálném čase, bez potřeby excize tkáně. Fyzikální princip OCT je analogický s ultrazvukem. Sliznice je prosvětlována infračerveným světlem, které se zpětně odráží od hranic různých tkání (se změnou indexu lomu). Odražené světlo je zaznamenáno do výsledného obrazu průřezu sliznicí jako u histologického řezu. Lze tak zobrazit všechny vrstvy sliznice, ne jenom povrch (metoda vertikální) [56]. Vzhledem k vysokému tkáňovému rozlišení lze metodu využít v laryngologii [57] k peroperačnímu určení rozsahu slizničního poškození a určení hloubky

invaze léze do jednotlivých vrstev sliznice [58]. Metoda je dosud používána spíše v rámci experimentálních režimů [4].

## 5.4 Narrow Band Imaging

### 5.4.1 Princip NBI endoskopie

Optická endoskopická metoda využívá charakteristik světelného spektra filtrovaného světla ke zlepšení kontrastu mezi epitelem a slizničními cévami [59]. NBI systém se skládá ze světelného zdroje, kamerové jednotky, videoendoskopu nebo endoskopické kamerové hlavy a speciálního obrazového procesoru [1]. Světelný zdroj obsahuje sadu filtrů, které propouštějí pouze specifické vlnové délky – modré (415 nm) a zelené světlo (540 nm) [60]. Platí, že čím je kratší vlnová délka, tím méně světlo proniká do hlubokých vrstev sliznice. Modré světlo penetruje pouze do povrchových vrstev sliznice a je méně rozptylováno. Modrý filtr je definován tak, aby odpovídal absorpčnímu spektru hemoglobinu, a tím došlo ke zlepšení vizualizace kapilár (IPCL – Intraepithelial Papillary Capillary Loops) v povrchu sliznice [60, 61]. Zelené světlo (540 nm) penetruje do hlubších vrstev a zvýrazňuje podslizniční cévní pleteně (Obr. 15). V definitivním obrazu je slizniční mikrovaskularizace zobrazena hnědě a podslizniční cévy azurově, dochází tak k podstatnému zvýšení kontrastu mezi krví obsažené v cévách a okolní tkáni [62]. Proto mohou být rozpoznány i velmi diskrétní změny v mikrovaskulární architektice. Mikrovaskulární změny jsou typické pro dysplastické léze. Konečná fáze procesů je naprostá destrukce fyziologického mikrovaskulárního uspořádání [63]. Optimální obraz lze dosáhnout použitím HDTV NBI – NBI s vysokým rozlišením – více než 1 milion obrazových bodů nebo s ultravysokým rozlišením 4K – více než 8 milionů obrazových bodů [61]. Normální kapiláry jsou dobře větvené kličky, zatímco suspektní prekancerózní léze nebo malignita se projeví ohraničeným okrskem změněných kapilár v podobě hnědých teček („brown dots“) [1]. Poprvé byla metoda aplikována v Japonsku v rámci dispenzarizace pacientů léčených pro karcinom jícnu [43], kde byla zaznamenána vysoká diagnostická hodnota v detekci synchronních nebo metachronních tumorů, zvláště v oblasti orofaryngu a hypofaryngu [64]. Uvedená skutečnost byla potvrzena v několika studiích probíhajících nezávisle na sobě [65, 66, 67].



**Obr. 8.** Princip Narrow Band Imaging [1] - se svolením OLYMPUS CZECH GROUP.

#### 5.4.2 Využití NBI metody v otorinolaryngologii

Dle dosud publikovaných prací má NBI endoskopie především místo v předoperační diagnostice suspektních prekancerózních a nádorových lézí, dále peroperačně s cílem detekce rozsahu nádoru a resekcčních okrajů, za účelem provádění cílených biopsií [68, 69] a případné identifikace synchronních (duplicitních) nádorů, a nakonec i v rámci dispenzarizace pacientů po chirurgické léčbě, léčbě zářením nebo po léčbě oběma metodami [63, 69].

Pro účely NBI jsou v otorinolaryngologii využívány flexibilní endoskopy v ambulantním režimu nebo rigidní videoendoskopické systémy především na operačním sále [1]. Průměr distálního konce endoskopu je okolo 3–4 mm [44], zavádí se transnazálně prostornější stranou dutiny nosní pouze s použitím lokálního anestetika (lidokain ve spreji pro anestezii sliznic hltanu a hrtanu a mesokain gel pro znecitlivění nosních sliznic), případně zcela bez anestezie [70]. Vyšetření je neinvazivní a pacienty dobře tolerováno [1]. Senzitivita a specifita flexibilní NBI endoskopie při vyšetřeních pacientů s karcinomem oblasti hlavy a krku je v literatuře udávána 91,3–100 % resp. 91,6–98 % [69, 71].

Watanabe a kol. (2008) poprvé prezentovali využití NBI v hodnocení suspektních lézí hrtanu s cílem časně detekce mikrovaskulárních patologických změn (senzitivita 91 % a specifita 92 %) [72]. Piazza a kol. (2018) popsali peroperační význam NBI pro lepší určení resekcčních okrajů v průběhu laserového endoskopického ošetření lézí hrtanu [73, 74] a dále u pacientů



v rámci dispenzarizace s cílem identifikace rekurence nádorů nebo metachronních tumorů [69]. Dalším benefitem je využití u metastáz s neznámým primárním ložiskem v případě negativního nálezu při předchozí endoskopii pomocí konvenčního bílého světla [75].

Jedná se o neinvazivní, bezpečnou a rychlou vyšetřovací metodu, která by měla být součástí diagnostických algoritmů suspektních nádorových lézí orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu [37].

Zavedení endoskopických technik s vysokým rozlišením vedlo k lepší vizualizaci vaskulárních a epiteliálních struktur a jejich patologických změn, což vede k možností přesnější diagnostiky [76]. Intraepiteliální papilární kapilární kličky (IPCL) vznikají sekundárně v důsledku epiteliálního kancerogenního stimulu. V případě malignit se vaskulární struktury mění od symetrického vzhledu cévních smyček až po nepravidelné „vaskulární vzory“ [77]. Navíc nepravidelný povrch tumoru vzniká sekundárně v důsledku měnícího se cévního zásobení tumoru během neoangiogeneze. Vznikají tak exofytické i ulcerativní léze. Fyziologické cévy pak již nejsou rozpoznatelné, nepravidelné vaskulární léze a abnormální vaskulární změny typu „hnědých teček“ jsou tak uspořádány vedle sebe v periferní části tumoru [63].

Existují různé klasifikace IPCL změn pro oblast horního aerodigestivního traktu, avšak dodnes v literatuře není popsána jednotná klasifikace pro hodnocení patologické vaskularizace v oblasti hrtanu a hypofaryngu.

**Klasifikace dle Inoue** (2001) – klasifikace navržena primárně pro slizniční změny jícnu [31]. Rozlišuje pět skupin IPCL. Většina cév typu IPCL I–III koresponduje s benigním nálezem zahrnujícím zánětlivé změny až po lehké dysplazie [31]. IPCL I – normální cévní kresba. Pod povrchovou vrstvou jsou zvětšovací endoskopií pozorovatelné hnědé kličky a pod nimi síť zeleně prosvítajícího cévního řečiště. IPCL II – ezofagitida a reaktivní změny, typický nález pro refluxní změny na sliznici jícnu [78]. Charakteristické IPCL jsou dilatované a elongované kapiláry objevující se především na okraji erozivních změn. IPCL III a část IPCL IV – „hraniční“ léze – nálezy někdy mezi benigními a maligními tumory. IPCL III – jsou typické pro atrofickou sliznici nebo low-grade intraepiteliální neoplazii (low-grade dysplazie). Přibližně 50 % IPCL–IV korespondují s histopatologickým nálezem low-grade dysplazií a zbytek reprezentuje neinvazivní high-grade intraepiteliální neoplazii. IPCL V již představují maligní léze a jsou rozděleny do čtyř podskupin: V1 – dilatované cévy nepravidelného kalibru (typické pro karcinom in situ), V2 – ještě více prodloužené cévy typu V1. V3 – charakterizuje pokročilá destrukce IPCL a Vn vaskularizace charakterizuje hlubokou tumorózní infiltraci

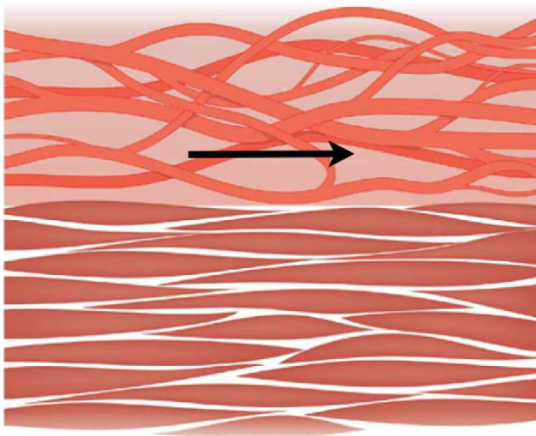
invazivním karcinomem. Od typu nálezu IPCL se odvíjí i léčba endoskopická chirurgie (mukózní/submukózní resekce) – IPCL IV–V2 ev. kombinace chirurgické léčby a chemoradioterapie (IPCL V3–Vn) [31].

**Klasifikace dle Ni (2011)** – je určitou modifikací klasifikace dle Inoue a je současně první klasifikací epiteliální vaskularizace pro hodnocení patologických změn v oblasti hrtanu [36]. Charakter změn IPCL v NBI endoskopickém obraze je rozdělen do 5 typů (viz Tab. 5) od fyziologického vzhledu (typ I) až po nádorové změny (typ V). Typ V je dále rozdělen do třech podskupin [3].

**Klasifikace dle Areense (2016)** – je výsledkem konsenzu Evropské laryngologické společnosti v terminologii epiteliálních vaskulárních změn v oblasti hlasivek [79]. Ve srovnání s předchozí klasifikací (Ni et al.) je zjednodušená a dominuje v ní popisné hodnocení změn. Arensova klasifikace rozlišuje pouze dva typy cévních změn, a to longitudinální (Obr. 16) [80] a perpendikulární (Obr. 17) [81]:

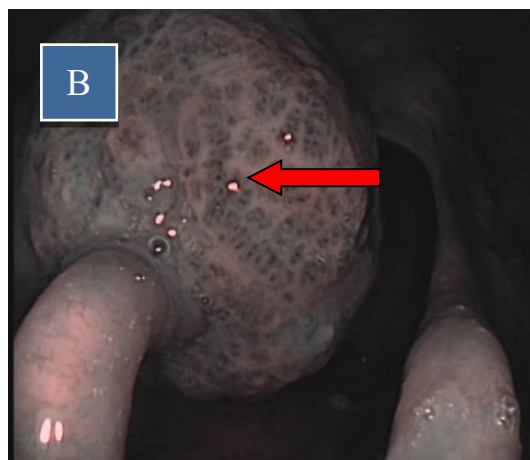
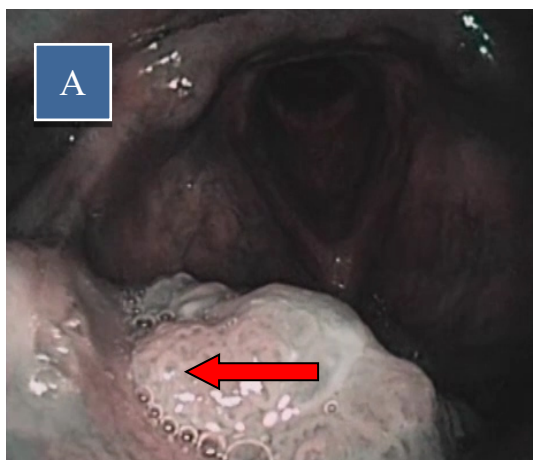
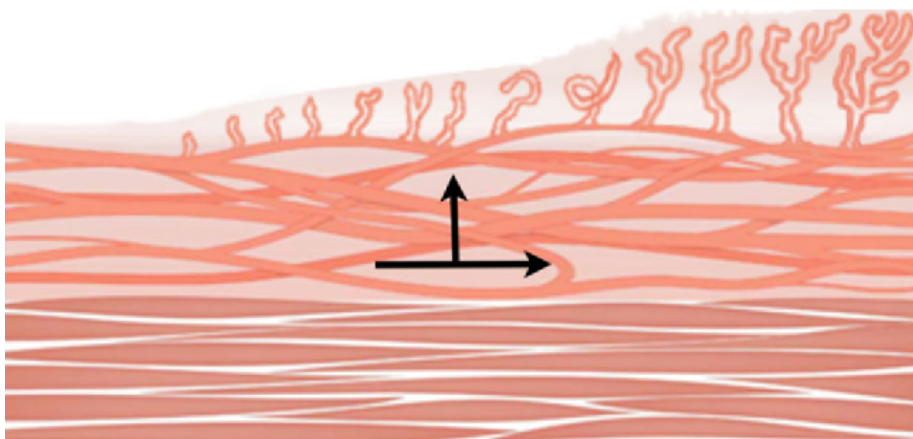
- *Normální cévní kresba* – kapiláry v lamina propria superficialis hlasivky mají předozadní průběh a drobné příčné spojky nebo cévní anastomózy k hlubším vrstvám hlasivky jsou v NBI obraze úzké [79].
- *Longitudinální vaskulární změny* – patologické změny cév hlasivek začínají zvětšováním jejich průměru s nejčastější lokalizací v přední a střední třetině membránózní části jedné nebo obou hlasivek. Průběh i větvení cév je v rovině (Obr. 16), což vede ke vzniku ektatických, dilatovaných cév s typickým meandrovitým až vřetenovitým průběhem [80]. Mohou být přítomny i konvoluty drobnějších kapilár (Tab. 5). Pokračující reaktivní procesy vedou k neoangiogenezi a formaci nových vaskulárních struktur. Cévy se tak stávají více viditelné. Zvýšení počtu a denzity cév je spojeno s dalším větvením cév a anastomózami mezi nimi [79].
- *Perpendikulární vaskulární změny* – průběh a větvení cév je v prostoru (Obr. 17), vytvářejí skutečné kličky, mohou mít vřetenovitý nebo spirálovitý tvar, případně bizarní průběh s červovitým vzhledem (Tab. 5) [79]. Důležité je zde rozlišení mezi HPV asociovanou respirační papilomatózou (Obr. 18A), kde vaskulární změny mohou být endoskopicky rozpoznány jako cévní kličky se širokým úhlem zakřivení uspořádané do prostorové bradavčité struktury [44]. Typický je morušovitý vzhled, změny mohou být uni- nebo bilaterální, často multicentrické. Ve srovnání s tím kancerózní léze (Obr. 18B) mají

symetricky uspořádané smyčky vzhledu teček s ostrým úhlem zakřivení pod průsvitným epitelem vyrůstající z hlubších vrstev hlasivky. V procesu karcinogenyzy se cévní kličky mění na více spirálovitý tvar [81].



**Obr. 9.** (vlevo) Schéma větvení epiteliální vaskularizace – longitudinální (Arens 2016) [79].

**Obr. 10.** (dole) Schéma větvení epiteliální vaskularizace – perpendikulární (Arens 2016) [79].


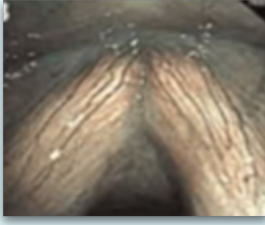

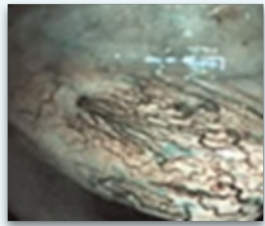

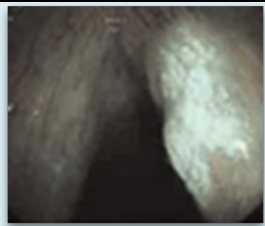
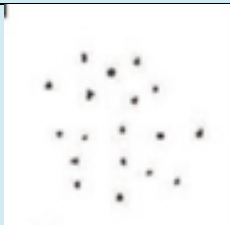
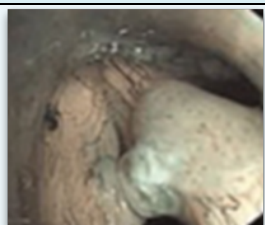


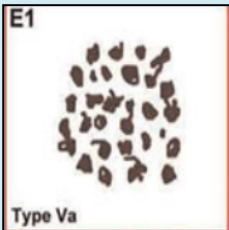
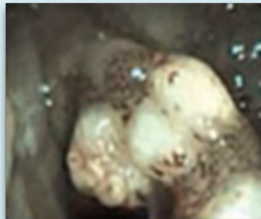
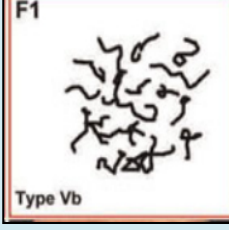
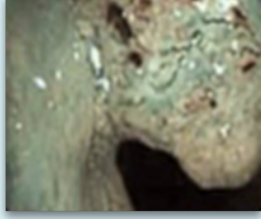
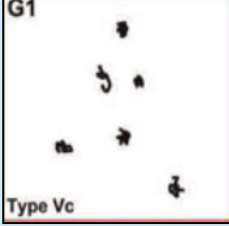

**Obr. 11.** Papilomatóza laryngeální plochy epiglottis v NBI (A), dlaždicobuněčný karcinom aryepiglottické řasy vpravo v NBI (B).

**Tab. 4.** Využití NBI endoskopie.

Možnosti využití NBI endoskopie	
<b>předoperačně</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- screening a časná detekce prekanceróz</li> <li>- pátrání po neznámém primárním ložisku</li> <li>- cílené biopsie</li> <li>- předhistologická diagnostika (ve stádiu experimentů)</li> </ul>
<b>peroperačně</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lepší identifikace okrajů resekce a re-staging</li> <li>- identifikace duplicitních tumorů</li> </ul>
<b>pooperačně</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- časná detekce perzistence nebo rekurence tumoru</li> </ul>

**Tab. 4.** Klasifikace IPCL dle Ni et al. (2011) [36].

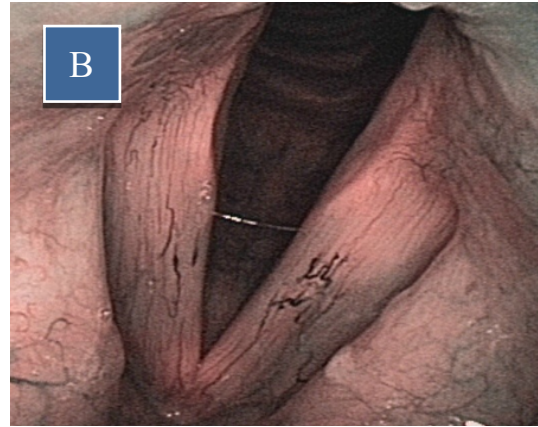
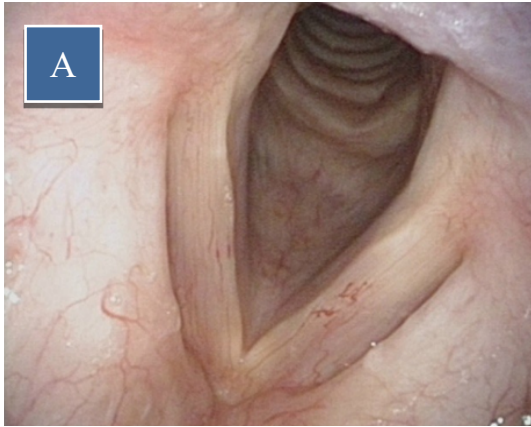
Typ vaskularizace	Cévní kresba (NBI obraz)		Typ patologie
<b>Typ I</b> (tenké, šikmé, rozvětvené, propojené kličky)			polyp
<b>Typ II</b> (rozšířené kličky)			laryngitida
<b>Typ III</b> (část větvení kliček kryto bílou sliznicí)			dlaždicobuněčná hyperplazie nebo lehká dysplazie
<b>Typ IV</b> (jemné tečkované kličky)			středně těžká dysplazie

<p><b>Typ V</b></p> <p><b>Va</b> – intraepiteliální kapilární kličky jako výrazné hnědavé skvrny</p>	 <p>E1 Type Va</p>		<p>těžká dysplazie, karcinom in situ</p>
<p><b>Vb</b> – nepravidelné, klikaté, hadovité kličky</p>	 <p>F1 Type Vb</p>		<p>invazivní dlaždicobuněčný karcinom</p>
<p><b>Vc</b> – hnědavé nepravidelné skvrny roztroušené na povrchu tumoru</p>	 <p>G1 Type Vc</p>	 <p>G3</p>	<p>invazivní dlaždicobuněčný karcinom</p>

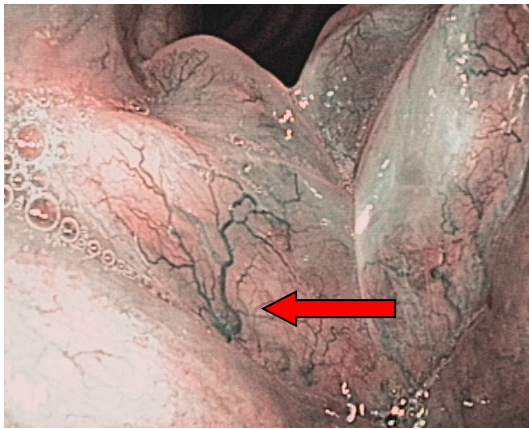
**Tab. 5.** Přehled longitudinálních a perpendikulárních vaskulárních změn hlasivek (Arens 2016) [79].

Vaskulární změny	Charakteristika
<b>Longitudinální (typ I)</b>	
ektázie	dilatované cévy
meandry	spirálovité cévy
varixy	pokročilé klikaté a dilatované cévy
konvoluty	organizované spirály/splet' cév
počet cév	zvýšený počet cév
větve cév	zvýšené větvení cév
změna směru	náhlá změna směru cév
<b>Perpendikulární</b>	
zvětšené kličky cév ( <b>typ II</b> )	cévní kličky se zatočením, vnořené do třírozměrné morušovité struktury
kličky cév jako „hnědé tečky“ ( <b>typ III</b> )	rozšířené a symetrické tečkovité kličky, abnormální IPCL větvenovitého charakteru s kolmým odstupem cév
kličky cév vzhledu červa („worm-like“ loops) ( <b>typ IV</b> )	abnormální IPCL se spirálovitou strukturou a bizarním průběhem („červovité“ cévy)

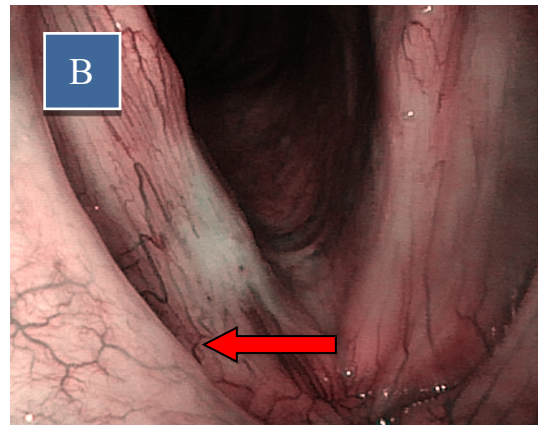
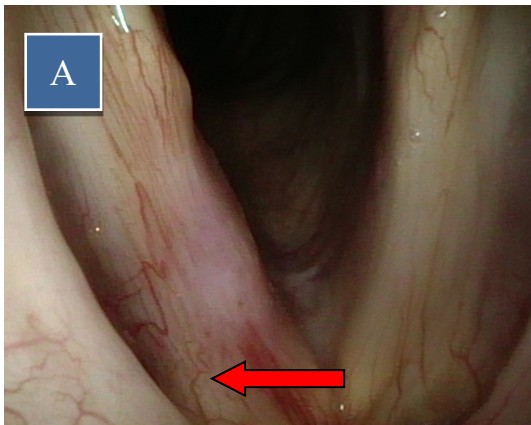




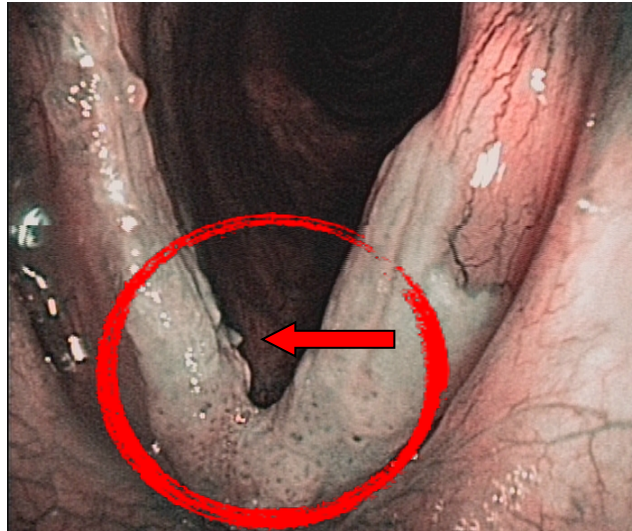
**Obr. 12.** Fyziologický nález na hlasivkách **(A)** v bílém světle, **(B)** v NBI.



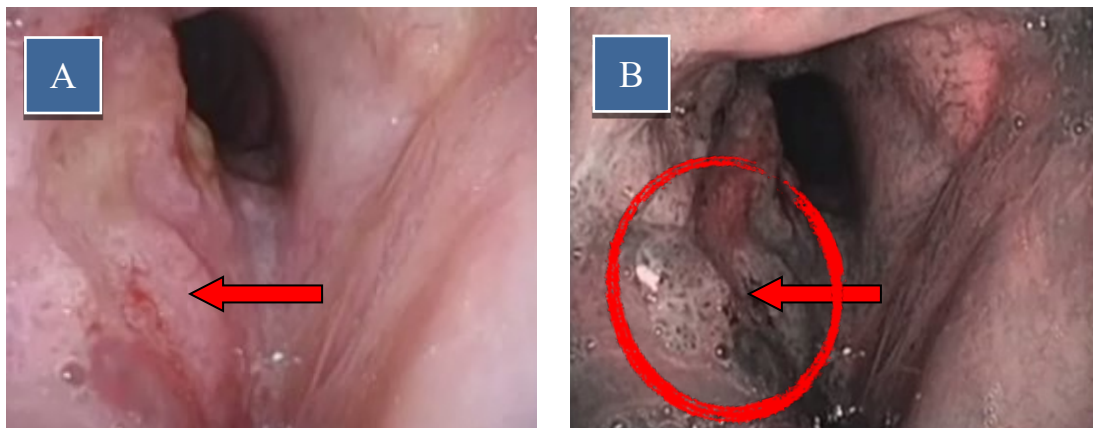
**Obr. 13.** Cévní vaskularizace Reinkeho otoků obou hlasivek – rozvětvené IPCL II. typu (dle Ni klasifikace).



**Obr. 14.** Leukoplakie pravé hlasivky **(A)** v konvenčním bílém světle, **(B)** v NBI – část větvení klíček kryto bílou sliznicí (IPCL III. typu dle Ni).



**Obr. 15.** Leukoplakie obou hlasivek – v NBI modu v oblasti přední komisury patologický typ IPCL kličekVa typu – hnědavé skvrny, dle Ni klasifikace.

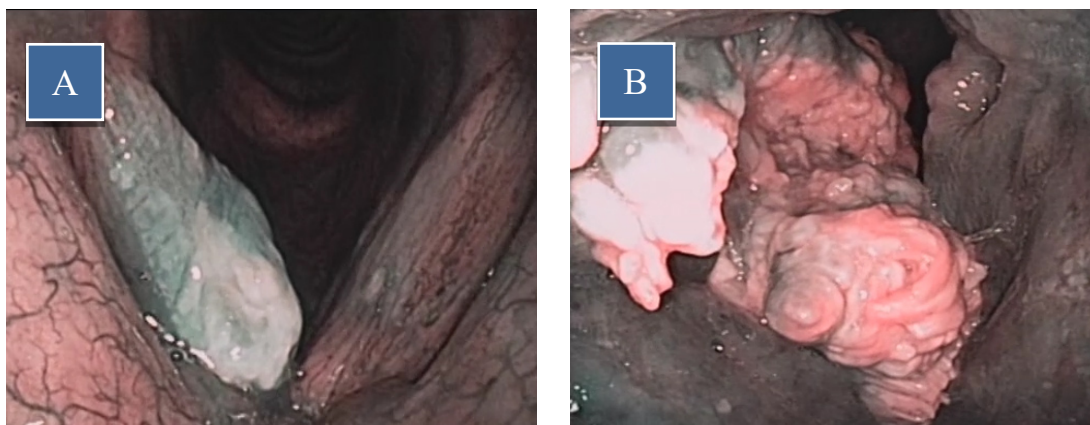


**Obr. 16.** Dlaždicobuněčný karcinom supraglottické a glottické oblasti vpravo: **(A)** v konvenční endoskopii s bílým světlem, **(B)** v NBI - patologické IPCL Va typu dle Ni klasifikace.

### 5.4.3 Limity NBI endoskopie

Obraz v NBI nelze validně posoudit v případě leukoplakie (Obr. 24A), vysoké vrstvy hyperkeratózy – např. u verukózních karcinomů [1] (Obr. 24B), při stáze slin a ulpívajím hlenu, nejčastěji u pacientů po prodělané onkologické léčbě [1]. Falešně negativní výsledek může být v případě podslizničních tumorů. Naopak falešně pozitivní výsledek může představovat nález chronické laryngitidy např. i vlivem extraezofageálního refluxu nebo u pacientů po radioterapii [71]. Rozdílem jsou difúzní změny a ne jasně ohraničený okrsek patologických IPCL. Dalším diagnostickým rozpakem jsou hrtanové papilomy, kde jsou popisovány

ohraničené léze s rozpostřenými hnědými tečkami a jejich rozlišení od karcinomů může být velmi obtížné [1].



**Obr. 17.** Dlaždicobuněčný karcinom pravé hlasivky (A), pravé hlasivky a pravé vestibulární řasy (B) s nemožností hodnocení vaskularizace v NBI.

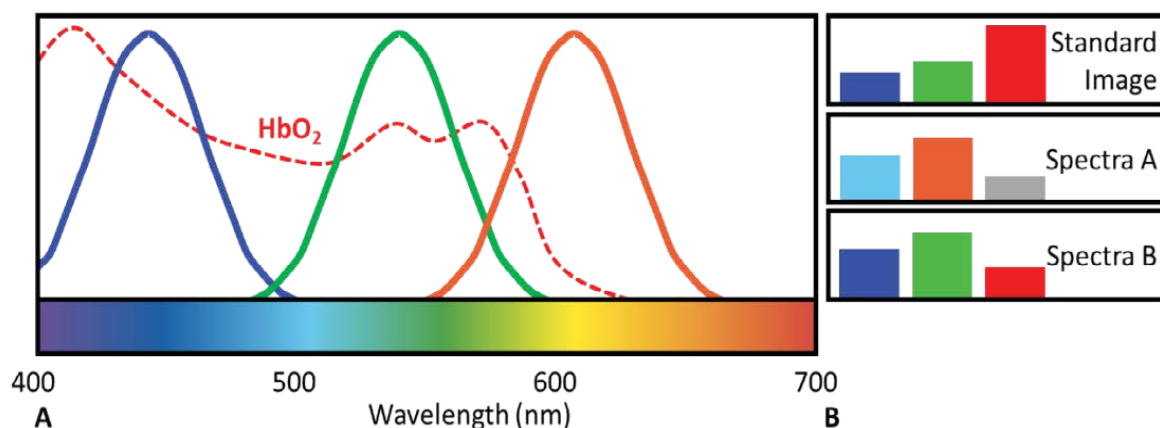
## 5.5 Optické videoendoskopické metody využívající softwarovou úpravu obrazu (IMAGE1 S)

IMAGE1 S (firma Karl Storz, Tuttlingen, Germany) je nová endoskopická zobrazovací technika, která arteficiálně zlepšuje kontrast endoskopického obrazu sliznice, je osvětlována kompletním bílým světlem a je obrazovým procesorem digitálně přebarvena. Tak je docíleno výsledného obrazu, který kontrastně zvýrazní cévní struktury vůči okolnímu epitelu [82]. Pomáhá tak vizualizovat časné změny cévního uspořádání a zlepšuje diagnostické schopnosti s cílem časného záchytu maligních změn. V hodnocení mikrovaskulárních změn na slizničním povrchu využívá pět spektrálních modů (Clara, Chroma, kombinace Clara a Chroma, Spectra A a Spectra B) [49, 82, 83]. Clara a Chroma jsou používány pro endoskopická vyšetření s cílem získání lepší přehlednosti anatomických struktur, Spectra A a Spectra B jsou využívány k vizualizaci vaskulárního uspořádání na sliznici horních dýchacích a polykacích cest. IMAGE1 S Chroma byl navržen s cílem zlepšení ostrosti pozorovaného obrazu [82]. Zlepšuje přehlednost celého průběhu cév na rozdíl od klasických metod, které zobrazují pouze okraje cév. IMAGE1 S Clara používá lokální úpravu jasu v obrazu k dosažení jasnější viditelnosti tmavších oblastí v obraze. Může se používat i v kombinaci s metodou Chroma. Spectra A a B jsou založeny na algoritmech posunu barevných tónů pro zvýšení kontrastu (Obr. 25) [84]. Spectra A je metoda využívající hlavně zelené (500–570 nm) a modré (400–480 nm) spektrum bílého světla. V těchto vlnových délkách je absorpce hemoglobinu signifikantně vyšší ve



srovnání např. s červeným světlem (nad 570 nm), které penetruje do hlubších vrstev. Spectra B rovněž využívá zelené a modré části bílého světla k dosažení zvýšení kontrastu v povrchové slizniční vrstvě a submukóze. Režim je založen na algoritmu posunu barevného tónu s cílem redukce dominantní rozptýlené červené spektrální reflexi [84]. V důsledku těchto vlastností je zvýrazněn kontrast kapilár a vén bez ztráty dodatečné informace z hlubších vrstev tkání, které jsou viditelné pouze v červeném barevném spektru.

Modality IMAGE1 S Spectra A a B mění účinnou spektrální odpověď v zobrazovacím systému. To bylo ukázáno a měřeno na fantomovém modelu zvýšenou absorpcí pro povrchové vrstvy (Spectra A) a hlubší vrstvy (Spectra B). Všechny modality IMAGE1 S ukazují vizuální a kvantitativní rozdíly, vyjádřené jako zvýšená intenzita obrazu nebo rozdíl pixelů na pixel (Chroma a Clara) nebo zvýšený kontrast (Spectra A a B) [84].



**Obr. 18.** Princip IMAGE1 S (Kamphuis 2016) [84]. Vlevo (A) – schematické znázornění absorpční křivky hemoglobinu při vlnové délce světla od 400–700 nm. Vpravo (B) – schematické vysvětlení konkrétních modů IMAGE1 S.

## 5.6 Léčba prekanceróz hrtanu

Základem léčby prekanceróz je především chirurgická léčba s cílem eliminace maligní transformace léze. Pouze u prosté hyperplazie, která se podle poslední WHO klasifikace [17] zařazuje mezi low-grade dysplazie, je možnost volit konzervativní postup. Podmínkou je dlouhodobá dispenzarizace a vyšetřování pomocí optických endoskopických metod, které umožňují včasnou detekci suspektních slizničních změn [85]. Chirurgická léčba zahrnuje široké spektrum endoskopických endolaryngeálních výkonů [85]. Podmínkou volby rozsahu chirurgického výkonu je rozlišení mezi dysplaziami low-grade (lehké dysplazie/LIN 1) od high-grade dysplazií (středně-těžká LIN 2, těžká dysplazie/LIN 3 a karcinom in situ). U high-grade dysplazií je indikován radikálnější chirurgický přístup [15, 86]. U lehkých (low-grade)

dysplazií je doporučována prostá excize nebo subepiteliální chordektomie (chordektomie typ I), v případě středně-těžkých dysplazií subligamentózní chordektomie (typ II) [87]. U těžkých dysplazií a karcinomu in situ (Cis) je doporučena radikálnější chirurgická léčba, stále z endoskopického endolaryngeálního přístupu (transmuskulární chordektomie – typ III) [87, 88]. Nezbytná je dlouhodobá pravidelná dispenzarizace s detailním endoskopickým vyšetřením hrtanu včetně „optických“ endoskopických metod. Doporučena je perioda sledování každé dva měsíce v prvním roce a v dalších letech minimálně jednou za půl roku.

Extenzivnější rozsah chirurgického výkonu je v případě recidivy léze. Pokud se jedná o lézi typu low-grade, je indikována již subligamentózní chordektomie, v případě těžkých dysplazií a Cis až totální chordektomie (typ IV) nebo endoskopická rozšířená laryngektomie (typ V). V případě nepříznivě lokalizovaných lézí, nepříznivých anatomických poměrů, kdy byla již primárně chirurgická léčba obtížná, je u recidiv po předchozím endoskopickém endolaryngeálním ošetření indikován zevní přístup [15, 85].

## **5.7 Léčba maligních nádorů hrtanu a hypofaryngu**

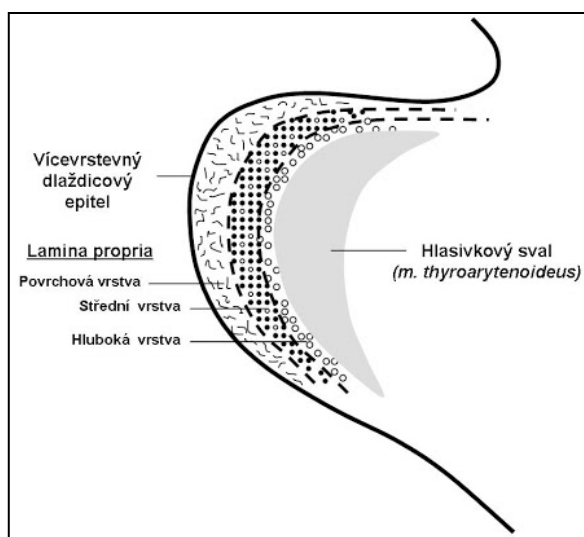
### **5.7.1 Maligní nádory hrtanu**

Při léčbě karcinomu hrtanu se uplatňují především dvě léčebné modalitty – chirurgická léčba a léčba zářením (radioterapie) [89]. U časných nádorů T1 a T2 je doporučena monoterapie (výjimečně u T3). Chirurgická léčba a radioterapie jsou často indikovány v kombinaci u pokročilých nádorů. Chemoterapie výhradně v kombinaci s radioterapií se uplatňují v rámci záchovných protokolů nebo u inoperabilních nálezů [90, 91, 92]. O volbě léčebné modalitty spolurozhoduje celkový zdravotní stav pacienta (schopnost celkové anestezie, chemoterapie), vlastnosti nádoru a v neposlední řadě přání pacienta [89].

Chirurgická léčba u časných stadií *supraglotického karcinomu* je v rozsahu parciální resekce, a to buď endoskopicky endolaryngeálně laserem [93] nebo ze zevního přístupu (horizontální supraglotická laryngektomie) [94, 95]. V případě pokročilých karcinomů je indikována totální laryngektomie, případně samotná radioterapie (RCHT) [96]. U *glotického karcinomu* je nejčastější endolaryngeální ošetření pomocí laseru (Tab. 7), dále parciální výkony ze zevního přístupu (chordektomie, frontální/frontolaterální laryngektomie) nebo totální laryngektomie u pokročilých nádorů (T3, T4) [97, 98].

**Struktura hlasivek** rozlišuje pět anatomických vrstev (Hirano 1993) – Obr. 26 [99]:

- *povrchový epitel* – dlaždicobuněčný vícevrstevnatý nerohovějící,
- *lamina propria superficialis* (Reinkeho prostor) – prostor řídkého subepiteliálního fibrózního vaziva s malým množstvím elastinu a kolagenních vláken,
- *lamina propria media* – elastická podélná vlákna, jejich ztlustění tvoří ligamentum vocale, pokračují kaudálně jako conus elasticus,
- *lamina propria profunda* – kolagenní podélná vlákna naléhající na sval,
- *svalová vrstva* (muscularis propria: m. vocalis, m. thyroarytenoideus).



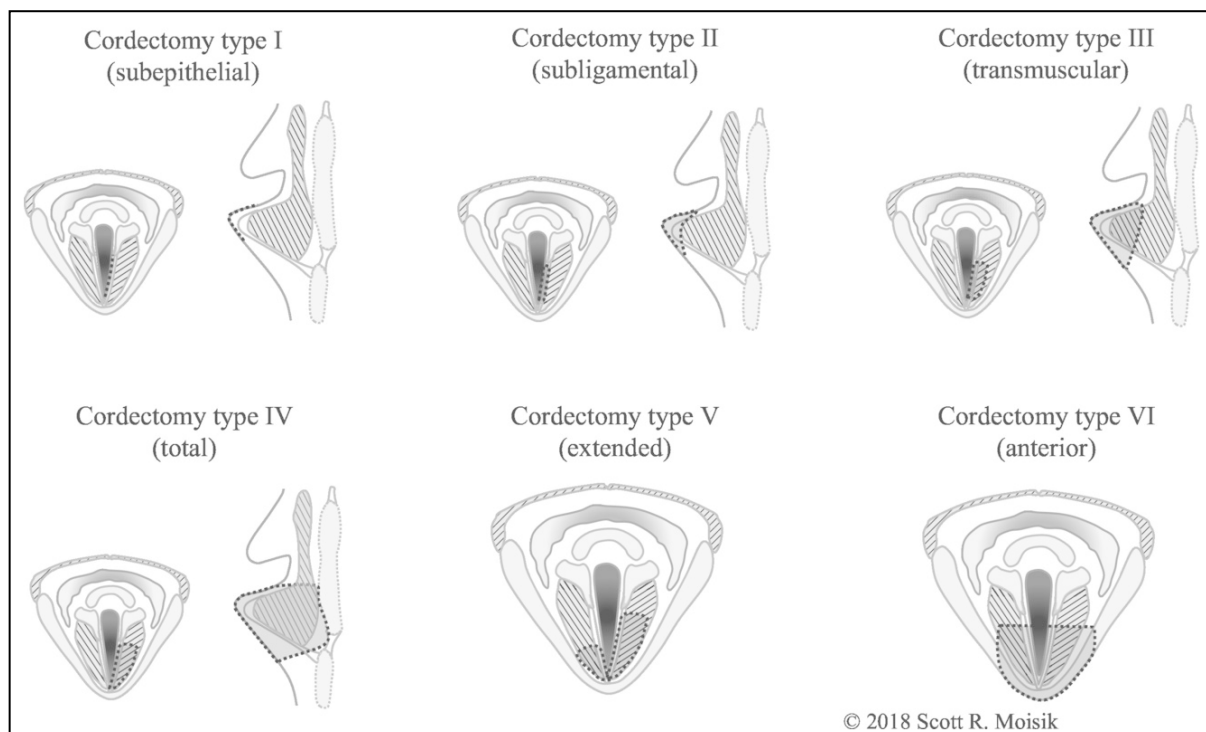
**Obr. 19.** Mikroskopická stavba hlasivky (Hirano 1993), obrazový zdroj Simpson, Rosen 2008.

*Subepiteliální chordektomie* (typ I) je resekce epitelu hlasivky procházející povrchovou vrstvou lamina propria superficialis hlasivky (Obr. 26). *Subligamentózní chordektomie* (typ II) zahrnuje resekci epitelu, lamina propria superficialis (Reinkeho prostoru) a ligamenta hlasivky. *Transmuskulární chordektomie* (typ III) je resekce procházející přes svalovinu hlasivky. *Totální chordektomie* (typ IV) resekce hlasivky, která jde od processus vocalis arytenoidní chrupavky až k přední komisuře. Hloubka chirurgického okraje resekce dosahuje nebo zahrnuje vnitřní perichondrium křídla štítné chrupavky. *U rozšířené totální chordektomie* (typ Va) hranice resekce zahrnuje kontralaterální hlasivku a oblast přední komisury. U typu Vb resekce zahrnuje i oblast arytenoidní chrupavky, u Vc oblast ventrikulu a vestibulární řasy, u Vd i subglotis (Obr. 27). *Chordektomii typu VI* charakterizuje resekce přední komisury s oboustrannou přední chordektomií. Může zahrnovat i sliznici subglotické oblasti

a krikotyroidní membránu [87, 88]. U subglotických karcinomů je však zpravidla indikována totální laryngektomie [27].

**Tab. 6.** Přehled endoskopických chordektomií dle Remacle (2000) [88].

Endoskopická chordektomie (klasifikace Evropské laryngologické společnosti)	
subepiteliální chordektomie	typ I
subligamentózní chordektomie	typ II
transmuskulární chordektomie	typ III
totální (kompletní chordektomie)	typ IV
rozšířená chordektomie na kontralaterální hlasivku	typ Va
rozšířená chordektomie na arytenoidní hrbol	typ Vb
rozšířená chordektomie na vestibulární řasu	typ Vc
rozšířená chordektomie na subglotis	typ Vd
přední oboustranná chordektomie a komisurektomie	typ VI



**Obr. 20.** Schematický přehled endoskopických chordektomií dle Remacle (řezy v horizontální a frontální rovině) [88].

**Tab. 7.** Indikace pro endoskopickou endolaryngeální laserovou chirurgii [87, 88].

<b>Rozsah tumoru</b>	<b>Typ chordektomie</b>	<b>Indikace</b>
<b>Tis</b>	Typ I	v závislosti na rozsahu postižené oblasti a výsledku předoperačního vyšetření včetně optických endoskopických metod
	Typ II	
	Typ III	
<b>T1a</b>	Typ III	malý povrchový tumor hlasivky postihující maximálně 1/3 hlasivky
	Typ IV	tumor s hlubokou infiltrací hlasivky a/nebo extenzí do přední komisury
<b>T1b</b>	Typ Va	postižení přední komisury nebo léze tvaru podkovy
	Typ VI (bilaterální chordektomie)	multifokální postižení

Pro optimální léčbu zhoubných nádorů hrtanu je zcela zásadní určení rozsahu tumoru.

### **Glottický karcinom Tis, T1–T2**

Časné glottické nádory mají relativně dobrou prognózu. V léčbě se uplatňuje jedna léčebná modalita, přičemž chirurgická léčba i radioterapie dosahují obdobné terapeutické výsledky [97]. Co se týče chirurgické léčby, v terapii těchto časných karcinomů, je indikována parciální laryngektomie, a to buď endoskopicky endolaryngeálně (některý z typů chordektomie I–V a VI – Tab. 8) nebo zevního přístupu (chordektomie, frontolaterální laryngektomie) v případě nepříznivých anatomických poměrů [87]. Výhodou endoskopického přístupu je snížení peroperační i pooperační morbidity a celkové doby hojení.

### **Glottický karcinom T3–T4**

V případě lokálně pokročilých karcinomů hrtanu je jednou z možností léčby orgán zachovávající chirurgické výkony v kombinaci s chemoradioterapií nebo radioterapie samotná. Nesporným benefitem u obou léčebných modalit je zachování hrtanu bez negativního vlivu na dobu celkového přežití pacienta [96]. Neplatí to pro pacienty s nálezem extenzivně se šířícího karcinomu hrtanu s infiltrací štítné chrupavky dle CT (cT4a) nebo již vstupně s výrazně omezenou funkcí hrtanu (fixace hemilaryngu), kde lze dosáhnout delší přežití provedením

totální laryngektomie s trvalým zajištěním dýchacích cest tracheostomií. V léčbě krčních metastáz je indikována stejná léčebná modalita jako v terapii primárního nádoru [25].

## **5.7.2 Maligní nádory hypofaryngu**

### **Karcinom hypofaryngu T1–T2**

Chirurgická léčba časných stadií zahrnuje resekci přístupem z laterální faryngotomie, případně endoskopicky laserem. Rovnocennou léčebnou metodou je kurativní radioterapie [98, 100].

### **Karcinom hypofaryngu T3–T4**

Výskyt karcinomů v pozdních stadiích je častější, protože nádory jsou diagnostikovány pozdě pro chudou symptomatologii, často již s postižením hrtanu nebo šířením do regionálních mízních uzlin [25]. Operabilní tumory jsou obvykle léčeny kombinací chirurgické a následné onkologické léčby. Chirurgická léčba zahrnuje parciální faryngektomii s blokovou krční disekcí. V případě fixace hemilaryngu nebo jasné infiltrace hrtanu na CT je indikována parciální faryngektomie a totální laryngektomie s rekonstrukcí polykacích cest. Pokročilá stádia nemoci nebo pacienti s kontraindikací chirurgické léčby v důsledku komorbidit lze léčit i samotnou onkologickou léčbou [101, 102].

## 6 Klinická studie

### 6.1 Cíle práce

1. Prokázat možnost využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu, srovnání s konvenčním bílým světlem (WLE) a jejich korelace s výsledkem histologického vyšetření.
2. Prokázat možnost využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu během operačního výkonu, srovnání s konvenčním bílým světlem (WLE) a jejich korelace s výsledkem histologického vyšetření.
3. Prokázat možnost využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu v detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT), srovnání s peroperačním využitím NBI a jejich korelace s výsledkem histologického vyšetření.

### 6.2 Materiál a metodika

Studie zahrnovala pacienty vyšetřené a léčené na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Fakultní nemocnice Hradec Králové, kteří splnili indikační kritéria zařazení (viz níže).

Byli to pacienti sledováni a léčení pro slizniční patologii postihující hrtan nebo hypofaryngu od října 2013 do prosince 2019. Pomocí Narrow Band Imaging a konvenčním bílým světlem jsme vyšetřili celkem 647 pacientů. Soubor pacientů byl rozdělen do třech skupin.

#### **6.2.1 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I)**

Skupina I zahrnuje celkem 345 pacientů, vyšetřených pomocí konvenčního bílého světla a pomocí NBI na ORL ambulanci (specializovaná poradna pro NBI).



### Indikační kritéria

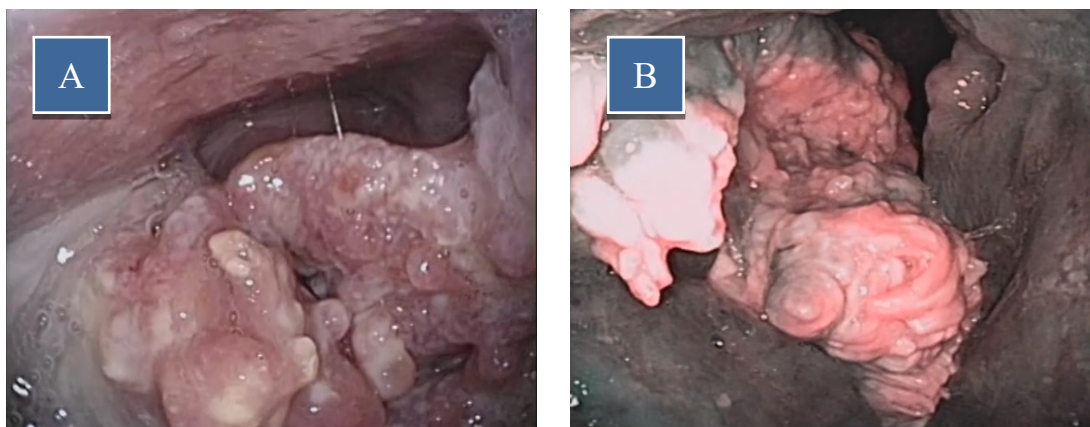
Do skupiny I byli zařazeni pacienti s chronickým zánětem hrtanu, s benigně vyhlížející lézí (polypy, cysty, granulomy hlasivek), leukoplakii a erytroplakii hlasivek, makroskopickou tumorózní lézí hlasivek, dříve histologicky verifikovanou dysplázií nebo papilomatózou hrtanu. Další skupinou byli pacienti, kteří nemohli podstoupit vyšetření v celkové anestezii, a byla indikována histologická verifikace před zahájením nechirurgické onkologické léčby.

### Vylučující kritéria

Do skupiny nebyli zařazeni pacienti, kteří nebyli schopni podstoupit endoskopické vyšetření v lokální anestezii, nevalidní vyšetření v důsledku zahlenění nebo výrazné dráždivosti pacienta. Rovněž nebyli zařazeni pacienti s již diagnostikovaným karcinomem či jiným typem nádoru po chirurgické léčbě, primární radioterapii nebo kombinované léčbě.

### Anamnestická data

Z demografických parametrů byly sledovány: pohlaví a věk pacientů, dále ORL symptomatologie (chrapot, kašel, přítomnost extraezofageálního refluxu), komorbidity pacienta (interní, onkologická onemocnění) a abusus nikotinu.



**Obr. 21.** Dlaždicobuněčný karcinom hrtanu (A) supraglotická část, (B) pravá hlasivka a vestibulární řasa – nevalidnost vyšetření v NBI.

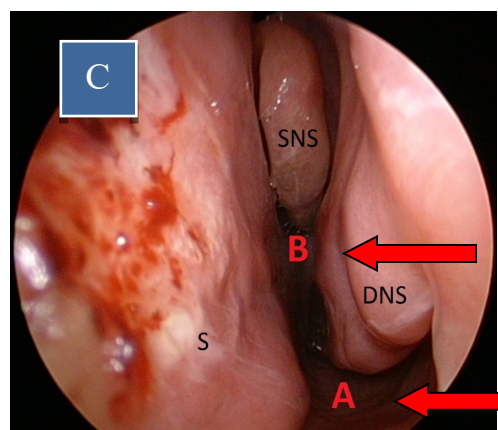
### Realizace vyšetření

Pacienti byli vyšetřeni ambulantně v lokální anestezii pomocí flexibilního HD laryngovideoskopu s NBI zobrazením. Součástími jsou světelný zdroj, kamerová jednotka a kamerová hlava (OlympusVisera Pro systém CV-170 s Olympus OTV S 7 Pro s kamerovou

hlavou, Olympus ENF-VH a ENF-VQ 3,9 mm rinolaryngovideoskop a Olympus OTV-191H monitor; Olympus Medical System, Japonsko – obr. 29). Na distální část endoskopu jsme aplikovali mesokain gel (trimecainhydrochloridum/carbethopendeciniibromidum 10 mg/g) na znečtivění dutiny nosní a pro lokální anestezii hrtanu lidokain sprej 10% (lidocainum), který byl aplikován transorálně. Flexibilní videolaryngoskop byl zaveden transnazálně prostornější stranou dutiny nosní. Podmínkou dostatečně validního vyšetření byla vzdálenost distálního konce endoskopu od vyšetřované sliznice 3 mm a méně. Každý pacient byl vyšetřen pomocí konvenčního bílého světla a následně pomocí NBI. Endoskopické vyšetření bylo prováděno pouze třemi erudovanými lékaři (absolventi kurzu NBI certifikovaného MZ ČR). Nahrávky vyšetření (konvenční bílé světlo i NBI) byly u každého pacienta uloženy na interním úložišti Dicompass, aby mohly být retrospektivně opět zhodnoceny (autorem Ph.D. práce).



**Obr. 22.** (A) endoskopická věž Olympus, (B) flexibilní endoskop, (C) místo zavádění flexibilního endoskopu transnazálně označeno A a B (levá strana dutiny nosní). S – septum, SNS – střední nosní skořepa, DNS – dolní nosní skořepa, a – společný nosní průduch, B – střední nosní průduch.

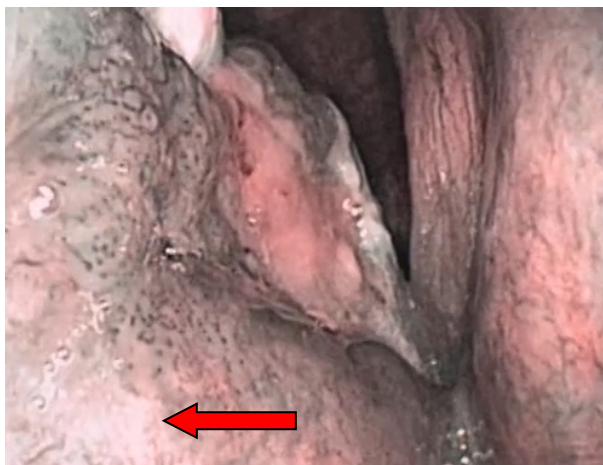


Při endoskopii pomocí konvenčního bílého světla byly hodnoceny:

- makroskopický charakter léze - chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, Reinkeho otok, leukoplakie, erytroplakie, papilom, tumor
- plošný rozsah a šíření léze (další sublokality hrtanu),
- případně detekce dalších ložisek neviditelných v konvenčním bílém světle.

Při NBI endoskopii byly hodnoceny:

- makroskopický charakter léze
  - chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, Reinkeho otok, leukoplakie, erytroplakie, papilom, tumor
- plošný rozsah a šíření léze (další sublokality hrtanu) nebo cévních změn,
- případně záchyt dalších patologických změn, které nebyly detekovány v konvenčním bílém světle (Obr. 30),
- charakter slizniční mikrovaskularizace (klasifikace dle Ni a Arenal).



**Obr. 23.** Šíření patologické vaskularizace (IPCL Vb typu) na vestibulární řasu vpravo.

### 6.2.1.1 Klasifikace mikrovaskulárních slizničních změn při použití NBI

Vizualizované cévní změny v rámci sledované léze nebo v těsném kontaktu laryngeální/hypofaryngální léze byly hodnoceny podle dvou klasifikací:

- *klasifikace dle Ni*

jedná se o 5 typů, přičemž za benigní typ vaskularizace (nesuspektní nález) byly považovány typy I–III, za maligní typ vaskularizace (suspektní nález) byl považován typ IV a V (podskupiny Va–Vc). Jako suspektní léze v NBI byla označena jasně ohraničená oblast patologických IPCL (intraepiteliální papilární kapilární kličky).

I přes to, že dle původní Ni klasifikace je typ IV zařazen mezi benigní varianty IPCL (středně-těžké dysplázie), jde o stav, kdy jsou IPCL patrné jako jemné, relativně rovnoměrně uspořádané hnědé tečky, ale lokálně vytvářejí ohraničené ostrůvky. Dobře to definuje klasifikace dle ELS (Arens, 2016), kde tento typ cévních změn patří mezi perpendikulární (s úzkým vrcholem kapilární kličky), a tedy suspektní. Některými autory je rovněž tato třída považována za možnou suspektní variantu IPCL [103]. V jejich souboru byl v této skupině lézí častější nález těžkých dyplastických až maligních změn. Mikrovaskulární změny mohou být často na rozhraní mezi prekancerózními/dysplastickými (hyperplazie, mírná až středně těžká dysplázie) a časnými nádorovými změnami. Proto jsme se při hodnocení rozhodli pro zařazení IPCL IV do skupiny již suspektních změn, aby jsme minimalizovali riziko falešně negativních výsledků.

- *klasifikace dle Areense (deskriptivní)*

hodnocené léze byly primárně rozděleny do dvou skupin – longitudinální a perpendikulární. Longitudinální cévní změny jsou výrazem benigních změn, perpendikulární jsou považovány vždy za patologické. Nejdřív byly odlišeny longitudinální (typ I) a perpendikulární cévní změny. U perpendikulárních cévních změn následovalo dále hodnocení charakteru cévních kliček (podskupina II–IV) – viz Tab. 5. U leukoplakií byla vaskularizace hodnocena v okolí dané léze, výjimečně pokud byla cévní kresba identifikovatelná přes leukoplakii i v centru dané léze (Obr. 31B a 32B).

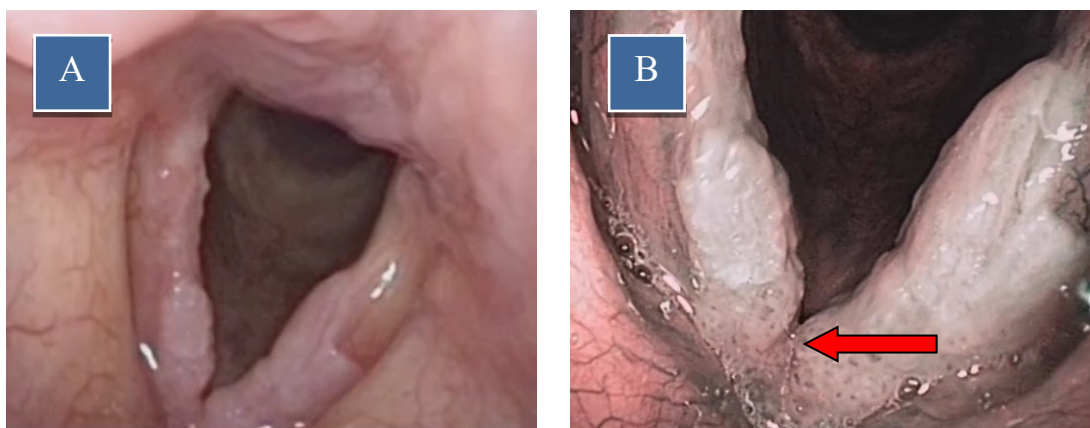


## 6.2.2 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II)

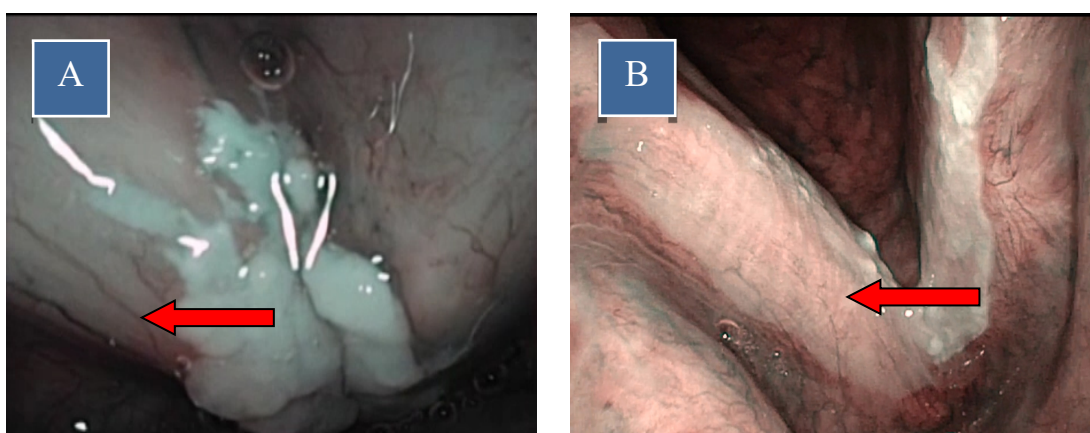
Skupina II zahrnuje celkem 244 pacientů, vyšetřených direktní laryngoskopií či hypofaryngoskopií pomocí rigidního endoskopu za použití konvenčního bílého světla nebo NBI s v celkové anestezii před odběrem biopsie.

### Indikační kritéria

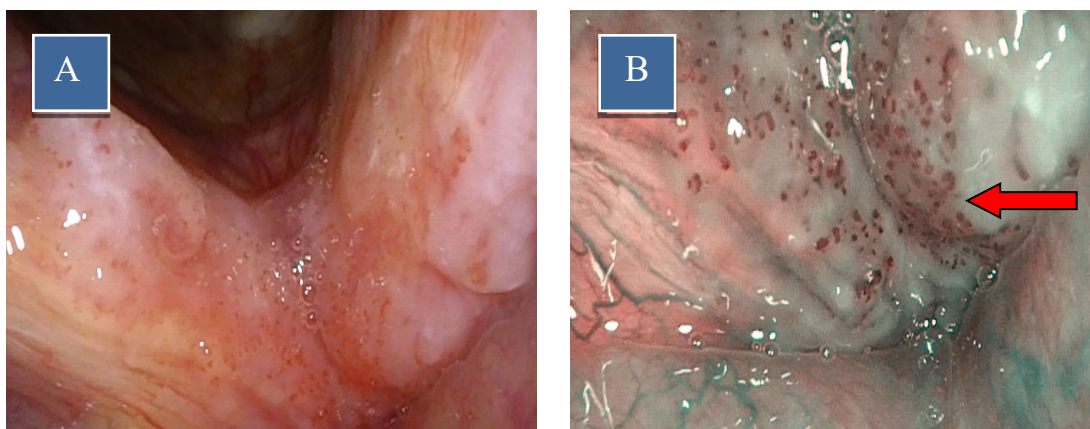
Zařazeni byli pacienti s chronickým zánětem hrtanu, s benigně vyhlížející lézí (polypy, cysty, granulomy hlasivek), leukoplakii a erytroplakii hlasivek, makroskopickou tumorózní lézí hlasivek, dříve histologicky verifikovanou dysplázií, papilomatózou hrtanu nebo karcinomem.



**Obr. 24.** Dlaždicobuněčný karcinom glotis T1b (A) leukoplakie obou hlasivek v bílém světle, (B) leukoplakie obou hlasivek v NBI, červenou šipkou značena patologická vaskularizace (IPCL Va typu dle Ni).



**Obr. 25.** Leukoplakie obou hlasivek a přední komisury (A) identifikace cévní kresby v NBI možná pouze v okolí leukoplakie, (B) v místě leukoplakie – IPCL III. typu dle Ni.



**Obr. 26.** Karcinom in situ v oblasti obou hlasivek a přední komisury (**A**) v konvenčním bílém světle, (**B**) v NBI modu –IPCL typ Va dle Ni, perpendikulární typ vaskularizace III dle Areense (červená šipka).

### Vylučující kritéria

Do skupiny nebyli zařazeni pacienti s již diagnostikovaným karcinomem či jiným typem nádoru po chirurgické léčbě, primární radioterapii nebo kombinované léčbě.

### Anamnestická data

Z demografických parametrů byly hodnoceny pohlaví a věk pacientů, dále ORL symptomatologie (chrapot, kašel, přítomnost extraezofageálního refluxu), komorbidity pacienta (interní, onkologické onemocnění) a abúzus nikotinu.

### Realizace vyšetření

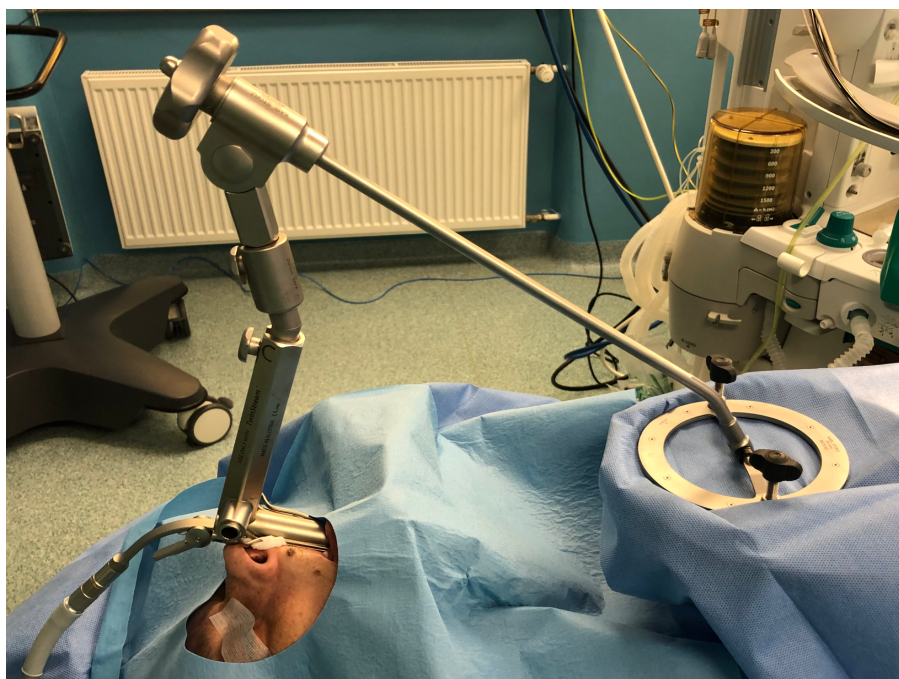
Pacienti podstoupili vyšetření v celkové anestezii (direktní laryngoskopii event. hypofaryngoskopii) se zajištěním dýchacích cest endotracheální intubací. Velikost intubační rourky byla zvolena co nejmenší s ohledem na anatomickou konstituci pacienta, s cílem dosáhnout co největší přehlednosti hrtanu (nejčastěji 5,5; v intervalu 4,0 – 6,5 mm).

Po polohování pacienta na zádech do tzv. „sniffing“ pozice (Obr. 34) byla po zavedení tubusu závěšného Kleinsasserova laryngoskopu (Obr. 35) provedena direktní laryngoskopie. Pacient byl vyšetřen nejprve pomocí rigidní optiky s použitím konvenčního bílého světla a následně pomocí NBI s HDTV kamerovou hlavou. Součástí technického vybavení byla endoskopická věž Olympus (Obr. 36A) (OlympusVisera Pro systém CH-S190-XZ, s monitorem OEV261H – obr. 33B, Olympus OTV S 190 kamerovou hlavou (Obr. 36B), 0° a 30° rigidní endoskop (Olympus Medical System, Japonsko). Endoskopické vyšetření bylo prováděno

pouze třemi erudovanými lékaři (absolventi kurzu NBI certifikovaného MZ ČR). Nahrávky vyšetření (konvenční bílé světlo i NBI) byly u každého pacienta uloženy na interním úložišti Dicompass, aby mohly být retrospektivně opět zhodnoceny (autorem Ph.D. práce).

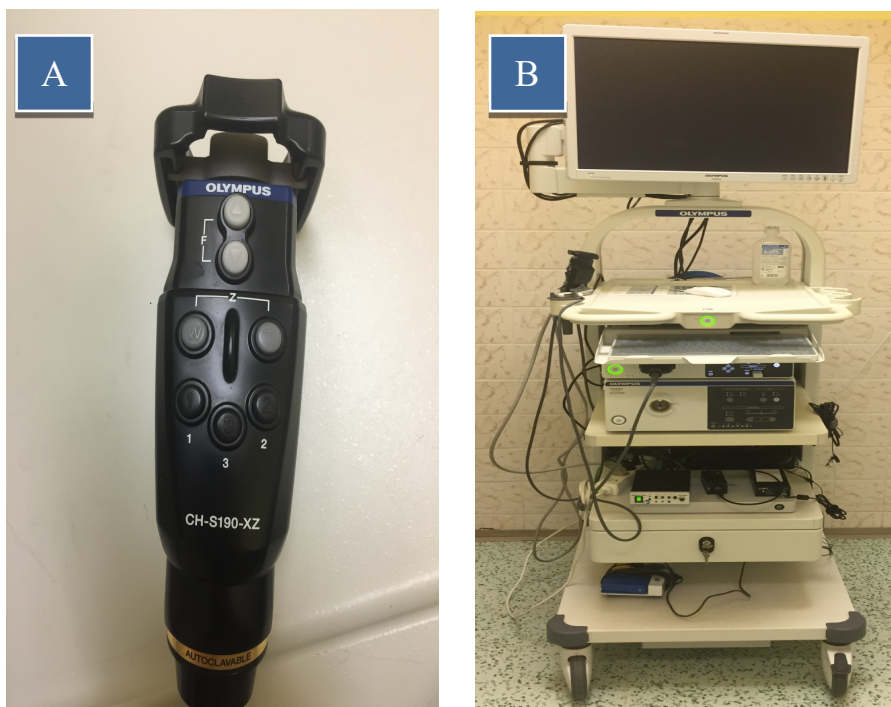


**Obr. 27.** „Sniffing“ pozice pacienta při direktní laryngoskopii – kombinace flexe krku a extenze hlavy.



**Obr. 28.** Umístění tubusu závěsného Kleinssasserova laryngoskopu s hrudní opěrkou.

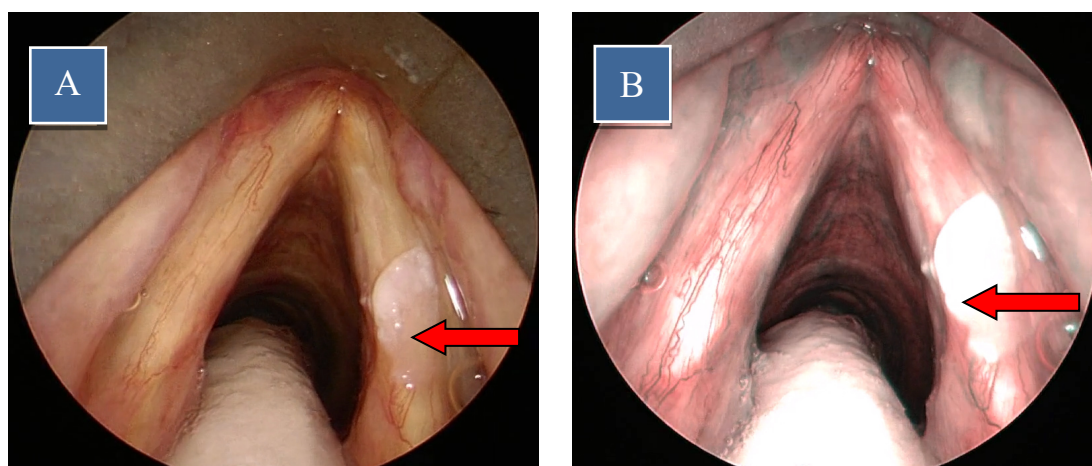




**Obr. 29.** (A) kamerová hlava k rigidnímu endoskopu, (B) endoskopická věž.

Při endoskopii v celkové anestezii byly hodnoceny:

- makroskopický charakter léze v konvenčním bílém světle – chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, Reinkeho otok, leukoplakie, erytroplakie, papilom, suspektní maligní tumor
- plošný rozsah a šíření léze (další sublokality hrtanu) nebo cévních změn, případně záchyt dalších patologických ložisek v NBI, které nebyly detekovány v konvenčním bílém světle,
- charakter slizniční mikrovaskularizace (klasifikace dle Ni a dle Areense).



**Obr. 30.** Endoskopický pohled v celkové anestézii, (A) leukoplakie pravé hlasivky v konvenčním bílém světle, (B) leukoplakie pravé hlasivky v NBI.



Klasifikace mikrovaskulárních slizničních změn při použití NBI byla stejná jako v první skupině (dle Ni a Arenal). Po endoskopické vizualizaci léze byla pod mikroskopickou kontrolou odebrána biopsie nebo provedena chirurgická léčba.

### **Histopatologické vyšetření**

Vzorky k histopatologické analýze byly odeslány ve fixovaném stavu (roztok 10% formalínu). Všechny léze byly histologicky vyšetřeny (prosté biopsie i materiál z definitivního chirurgického ošetření). Histologické zpracování všech odebraných vzorků a resekátů probíhalo ve Fingerlandově ústavu patologie (FÚP) Fakultní nemocnice Hradec Králové. Klasifikace nádorových onemocnění byla prováděna dle platné VII. TNM klasifikace maligních nádorových onemocnění a dle Mezinárodní klasifikace onemocnění MKN – O. Klasifikace dysplastických lézí byla prováděna dle platné klasifikace dysplazií WHO z roku 2017.

Léze byly histologicky rozděleny do čtyř skupin:

- benigní léze (cysty, polypy, granulomy, papilomy, chronický zánět, hyper- a parakeratóza),
- low-grade dysplázie (lehká dysplázie),
- high-grade dysplázie (středně-těžká, těžká dysplázie a carcinoma in situ),
- maligní léze (invazivní spinocelulární karcinom).

### **6.2.3 Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III)**

Skupina III zahrnuje celkem 58 pacientů vyšetřených v rámci dispenzarizace po primární kurativní nebo adjuvantní radioterapii nebo radiochemoterapii pro primární nádor v oblasti hrtanu nebo hypofaryngu v období od října 2015 do prosince 2019.

#### **Realizace vyšetření**

Všichni pacienti byli pravidelně sledováni a absolvovali minimálně dvě ambulantní videoendoskopická vyšetření s NBI. Vyšetření bylo provedeno za tři a šest měsíců po ukončení radioterapie, další kontroly probíhaly v rozmezí tři až šesti měsíců. Pacienti byli vyšetřeni ambulantně v lokální anestezii pomocí flexibilního HD videolaryngoskopu s NBI zobrazením (Olympus ENF – VH nebo ENF – VQ, distální průměr 3,9 mm, endoskopický systém Olympus

Visera Pro CV – 170). K lokální anestezii orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu (u pacientů se zachovalým hrtanem) byl aplikován lidokain sprej 10% transorálně (lidocaine hydrochloride). Každý pacient byl vyšetřen pomocí konvenčního bílého světla (WLE) a následně pomocí NBI. Endoskopické vyšetření bylo prováděno pouze třemi erudovanými lékaři (absolventi kurzu NBI certifikovaného MZ ČR). Nahrávky vyšetření (konvenční bílé světlo i NBI) byly u každého pacienta uloženy pro další analýzu. Jako suspektní léze v NBI byla označena jasně ohraničená oblast patologických IPCL (intraepiteliální papilární kapilární kličky, klasifikace dle Ni). Nálezy při NBI endoskopii byly hodnoceny jako suspektní (IPCL IV, IPCL Va–Vc) nebo nesuspektní (IPCL I–III) – viz Tab. 5 [36]. Definice suspektních a nesuspektních změn v NBI, především interpretace IPCL IV typu, je podrobně vysvětlena v metodice. Nálezy nesuspektní při ambulantním NBI vyšetření (IPCL I–III) byly nadále ponechány ve sledování, vyšetření v celkové anestézii s odběrem biopsie nebylo indikováno. V případě suspektní léze při ambulantním vyšetření (IPCL IV a Va–Vc), byl indikován odběr tkáně k histologickému vyšetření v celkové anestézii (direktní laryngoskopie event. hypofaryngoskopie).

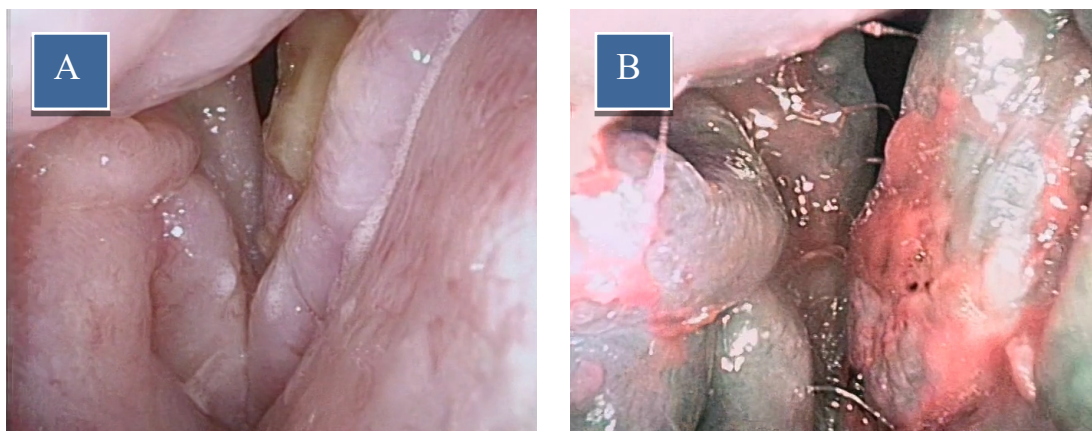
Při endoskopii byl zaznamenán makroskopický charakter léze v konvenčním bílém světle, rozsah a šíření léze nebo cévních změn, případně záchyt dalších patologických ložisek v NBI, které nebyly detekovány v konvenčním bílém světle. Následně byl popsán charakter slizniční mikrovaskularizace (klasifikace dle Ni). Endoskopické suspektní nálezy (IPCL IV, IPCL Va–Vc) byly klasifikovány jako skutečně pozitivní (SP), pokud histologické vyšetření prokázalo high-grade dysplazie (středně - těžké až těžké dysplastické změny, karcinom in situ) nebo invazivní dlaždicobuněčný karcinom. Jako falešně pozitivní (FP) byly označeny nálezy, kde histologické vyšetření prokázalo pouze chronické zánětlivé změny nebo low – grade dysplazie, ale při videoendoskopickém vyšetření s NBI byl nalezen patologické vaskularizace (IPCL IV a Va–Vc dle Ni). Pacienti s opakovaným negativním nálezem při ambulantním vyšetření pomocí WLE a NBI byli zařazeni do skupiny skutečně negativních nálezů (SN). Jako falešně pozitivní (FP) byly označeny nálezy, kdy histologické vyšetření neprokázalo žádné prekancerózní ani maligní změny, ale při videoendoskopickém vyšetření s NBI byl nalezen patologického vaskularizace (IPCL IV a V dle Ni). V případě, kdy byl záchyt patologických změn při vyšetření v celkové anestézii (WLE a HDTV NBI), ne však při ambulantním vyšetření pomocí flexibilního endoskopu, jednalo se o falešně negativní nález (FN).

Nálezy v NBI (ambulantní flexibilní endoskopie i peroperační rigidní endoskopie s NBI) byly korelovány s výsledkem definitivního histopatologického vyšetření. Získaná data byla

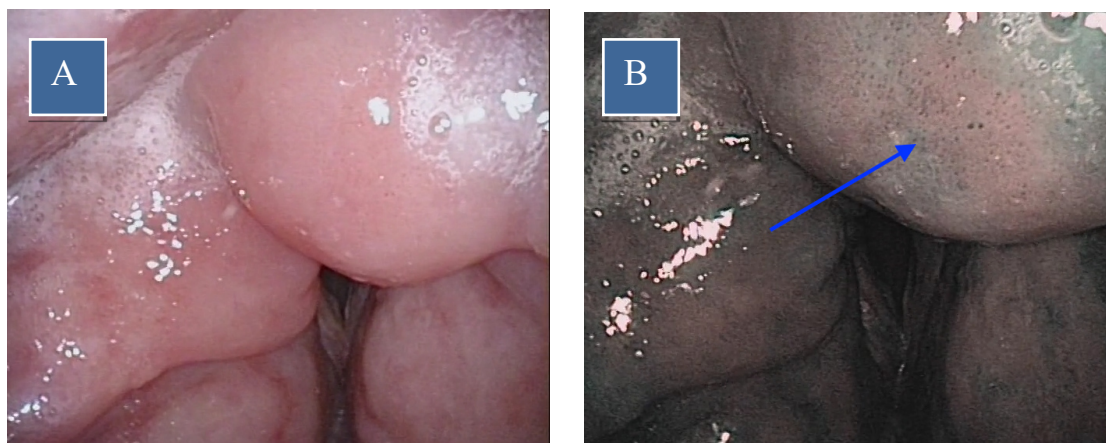
statisticky zpracována (senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota – PPH a negativní prediktivní hodnota – NPH).

Při endoskopii v celkové anestezii byly zaznamenány:

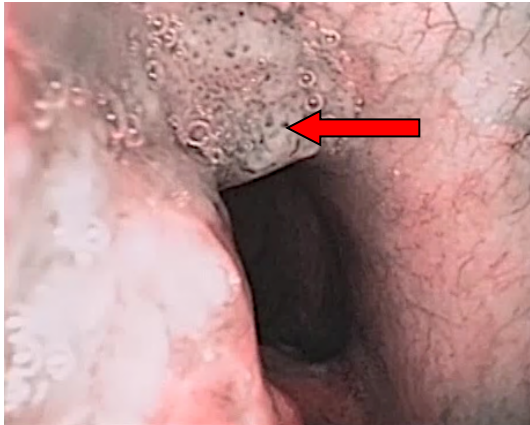
- makroskopický charakter léze v konvenčním bílém světle,
- rozsah a šíření léze nebo cévních změn, případně záchyt dalších patologických ložisek v NBI, které nebyly detekovány v konvenčním bílém světle,
- charakter slizniční mikrovaskularizace (klasifikace dle Areense).



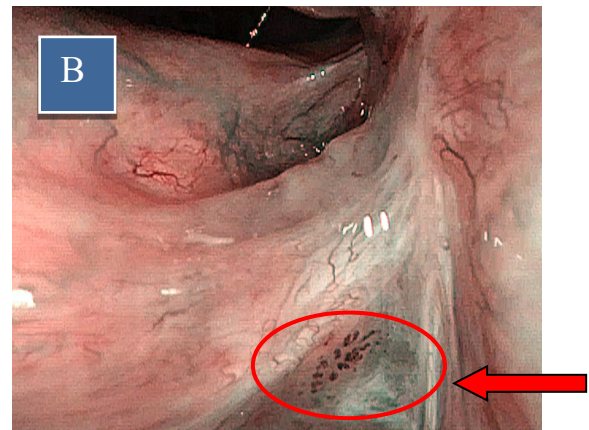
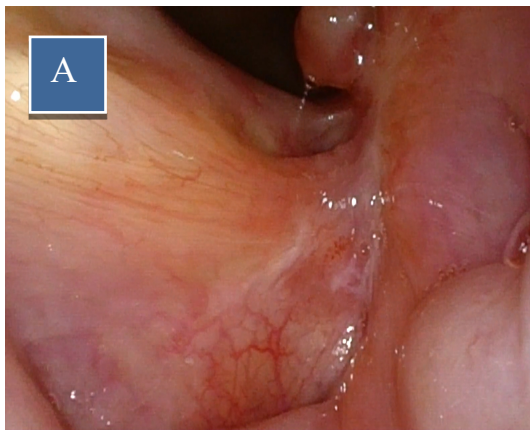
**Obr. 31.** Postiradiační změny v oblasti hrtanu, **(A)** ambulantní vyšetření v konvenčním bílém světle, **(B)** ambulantní vyšetření s použitím NBI.



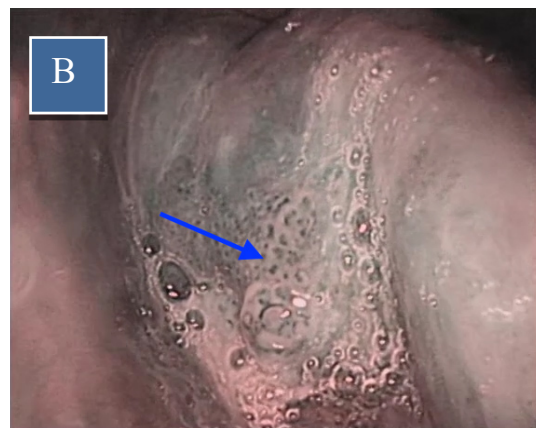
**Obr. 39.** Typický vzhled sliznice s viditelnými postradiačními změnami: **(A)** zahlenění, postradiační otoky arytenoidních hrbolů v konvenčním bílém světle, **(B)** uniformní rozmístění rozšířených IPCL IV typu (šipka).



**Obr. 40.** Recidiva karcinomu glotické části hrtanu po RT (červenou šipkou značena patologická vaskularizace v NBI v oblasti zadní komisury).

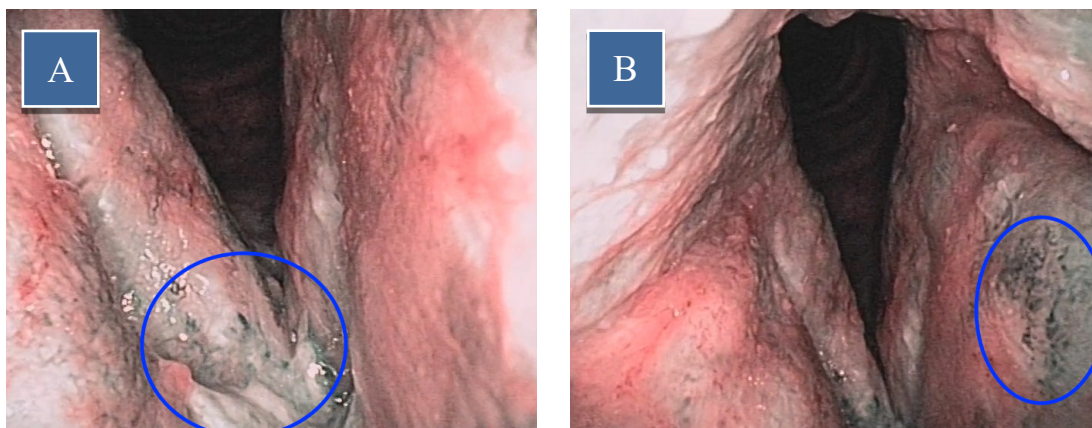


**Obr. 41.** Jizva po chordektomii typ III vpravo pro dlaždicobuněčný karcinom pravé hlasivky a přední komisury cT1a: **(A)** v konvenčním bílém světle, **(B)** jasně ohraničené patologické ložisko v NBI v oblasti jizvy v přední komisure (značeno červenou šipkou) – histologicky karcinom in situ.



**Obr. 42.** Recidiva dlaždicobuněčného karcinomu piriformního sinu vpravo: **(A)** v konvenčním bílém světle, **(B)** jasně ohraničené patologické ložisko v NBI (značeno modrou šipkou).





**Obr. 43.** Stav po radioterapii pro dlaždicobuněčný karcinom glotické části hrtanu cT3N0M0: **(A)** patologická vaskularizace v NBI - IPCL Va typu dle Ni v oblasti pravé hlasivky a přední komisury - histologicky potvrzena recidiva karcinomu **(B)** patologická vaskularizace v oblasti levé vestibulární řasy – Vb typu dle Ni (značeno modrým kruhem) – histologicky high-grade dysplázie.

### Histopatologické vyšetření – (viz skupina II)

Pro hodnocení míry shody výsledku ambulantní flexibilní NBI i peroperační HDTV NBI a histologického nálezu bylo použito Cohenovo kappa ( $\kappa$ ). Hodnotili jsme senzitivitu a specificitu s 95% intervaly spolehlivosti. Na statistické zpracování souboru jsme použili software SPSS verze: 8.0.4. Pro statistickou významnost porovnávaných parametrů byla určena hodnota  $p < 0,05$ .

## 6.3 Výsledky

### 6.3.1 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I)

V období od října 2013 do prosince 2019 bylo videolaryngoskopicky vyšetřeno 345 pacientů s lézí v oblasti hrtanu a hypofaryngu, a to pomocí konvenčního bílého světla a pomocí NBI (HDTV NBI).

#### Anamnestická data

Z 345 pacientů zařazených do skupiny I bylo 248 (71,9 %) mužů a 97 (28,1 %) žen (poměr 2,5:1). Pacienti byli ve věku od 34 do 79 let (medián 53, průměr  $58,4 \pm 16,5$ ).

Ve skupině I byla převaha kuřáků (67,9 %), hlavním symptomem chrapot (87,6 %), ostatní sledované parametry viz Tab. 9.

Ve věku nad 60 let bylo 184/345 (53,4 %) pacientů, přičemž dvě a více komorbidit bylo u 209/184 (60,7 %) pacientů. U pacientů do 60 let (161/345, 46,6 %) byla většina s maximálně jednou komorbiditou (99/161, 61,6 %).

#### Makroskopický charakter léze

U 324/345 (94 %) pacientů byl při vyšetření bílým světlem detekován patologický nález: chronická laryngitida byla zaznamenána v 54 (17 %), leukoplakie v 82 (25 %), erytroplakie ve 15 (5 %), exofytický tumor ve 118 (36 %), papilom v 27 (8 %) a Reinkeho edémy v 28 případech (9 %).

#### Rozsah a šíření léze

Větší rozsah léze při NBI endoskopii ve srovnání s konvenčním bílým světlem byl detekován v 124/345 (36 %) případech, u 21/345 (6 %) byly zjištěny v NBI nové léze, které nebyly vizualizovány v konvenčním bílém světle.

**Tab. 8.** Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině I (n = 345).

Charakteristika	Počet (%)
muži	248 (71,9)
ženy	97 (28,1)
kuřáci	234 (67,9)
nekuřáci	35 (10,2)
stop kuřáci	76 (21,9)
věk (roky)	58,4 (34–79)
chrapot	302 (87,6)
chronická laryngitida	117 (33,9)
EER	66 (19,1)

### Histopatologické vyšetření

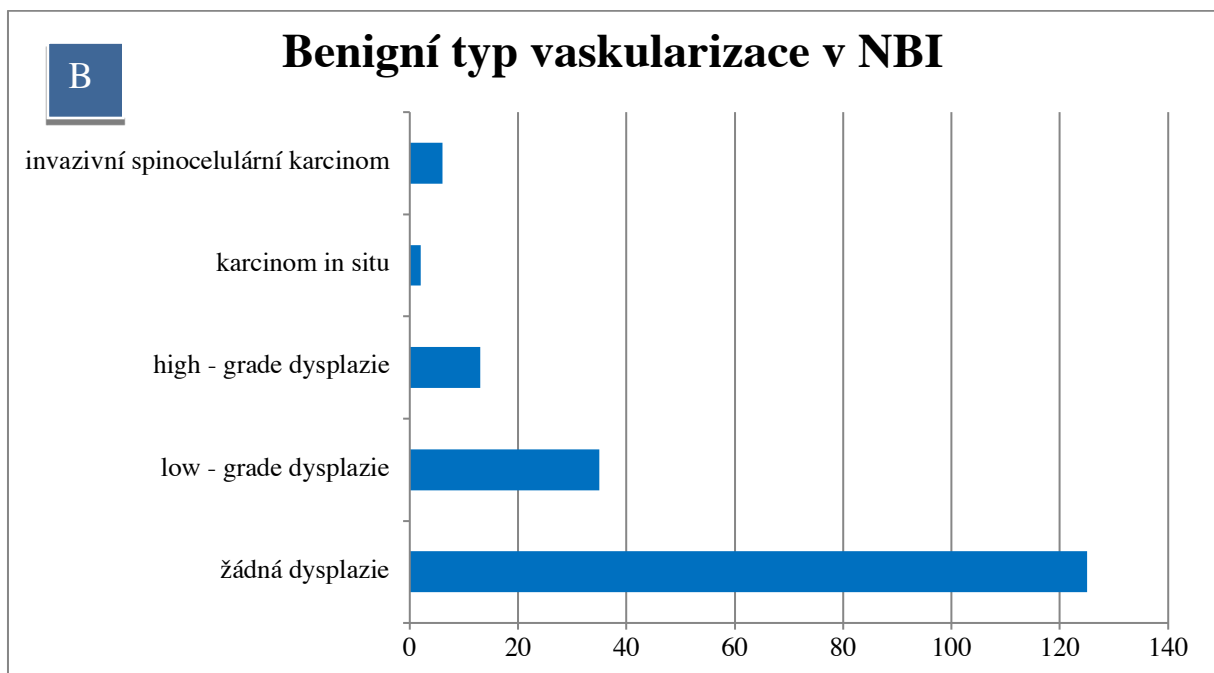
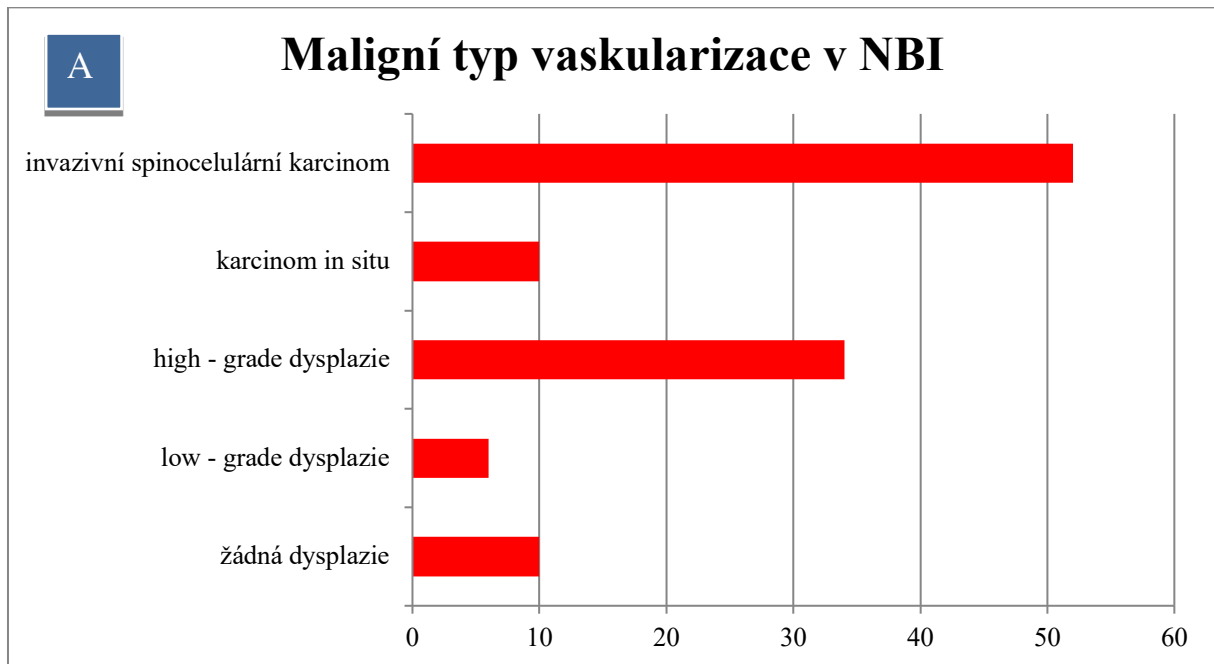
Vyšetření bylo provedeno v 293/345 (85 %) pacientů. Pozitivní histologie (high-grade dysplazie, karcinom in situ a invazivní dlaždicobuněčný karcinom) byla u 117/293 pacientů (39,9 %), negativní histologie (bez dysplastických změn, low-grade dysplazie) u 176/293 pacientů (60,1 %). U benigní slizniční vaskularizace dle NBI byl histologicky prokázán normální slizniční nález bez dysplastických změn u 125 (69,1 %), dysplastické změny u 48 (26,4 %), karcinom in situ pouze u 2 (1,2 %) a invazivní dlaždicobuněčný karcinom u 6 pacientů (3,3 %). V případě suspekce z malignity dle NBI byl z histologického vyšetření verifikován dlaždicobuněčný karcinom v 52/112 (46,4 %), ostatní viz Tab. 10.

**Tab. 9.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledků histologického vyšetření – skupina I (n – počet, % – procento histologických změn).

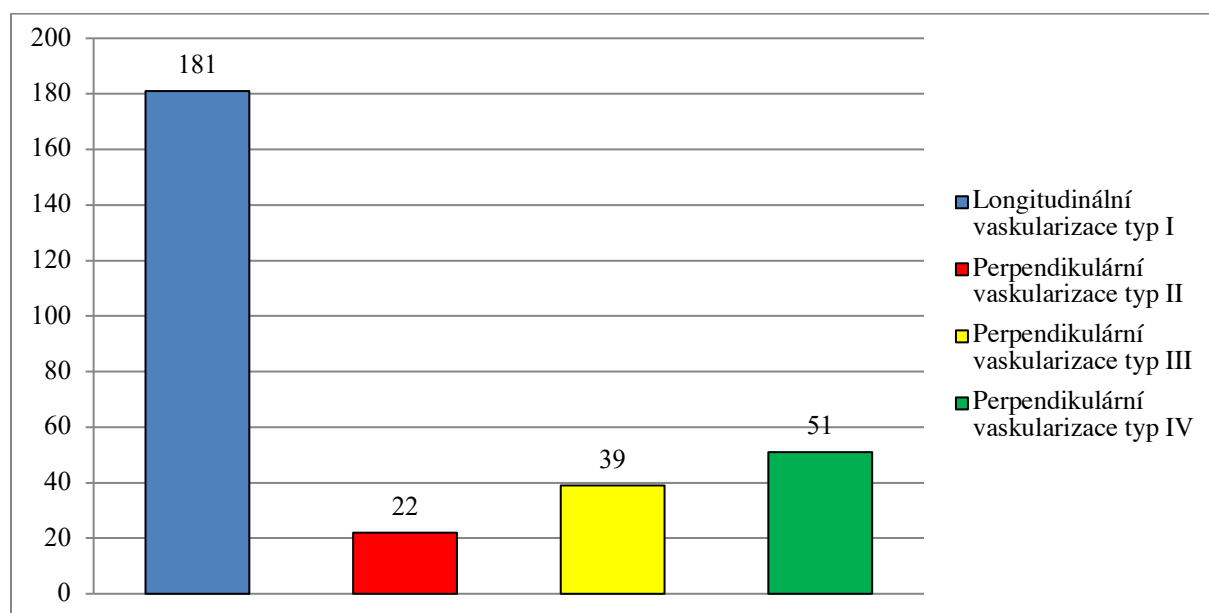
Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)				
	žádná dysplazie	low-grade dysplazie	high-grade dysplazie	karcinom in situ	invazivní SCC
benigní typ vaskularizace (typ I–III) (181/293; 61,8 %)	125/181 (69,1 %)	35/181 (19,3 %)	13/181 (7,1 %)	2/181 (1,2 %)	6/181 (3,3 %)
maligní typ vaskularizace (typ IV, Va–Vc) (112/293; 38,1 %)	10/112 (8,9 %)	6/112 (5,4 %)	34/112 (30,4 %)	10/112 (8,9 %)	52/112 (46,4 %)



**Graf 1.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíček hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledků histologického vyšetření, (A) benigní typ vaskularizace v NBI, (B) maligní typ vaskularizace v NBI u skupiny I.



**Graf 2.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace ve skupině I (zastoupení benigní a maligní vaskularizace – klasifikace dle Arensse).



Porovnání „předhistologické“ diagnostiky a výsledků definitivního histopatologického vyšetření

Nález v konvenční bílé endoskopii a charakter slizniční vaskularizace (IPCL) v NBI byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření u všech pacientů skupiny I (Tab. 10).

Senzitivita konvenční bílé endoskopie (WLE) v odlišení benigních slizničních lézí (bez dysplázie, lehké dysplázie) od pokročilých premaligních a maligních změn (high-grade dysplázie, carcinoma in situ a invazivní karcinom) byla v našem souboru 67,6 % (95% IS: 59,2 % – 75,3 %), specificita 88,3 % (95% IS: 82,2 % – 92,9 %), pozitivní prediktivní hodnota 83,9 % (95% IS: 75,8 % – 90,2 %) a negativní prediktivní hodnota 75,1 % (95% IS: 68,2 % – 81,3 %).

V případě použití NBI endoskopie s hodnocením IPCL podle Ni klasifikace jsme v našem souboru prokázali senzitivitu 82,1 % (95% IS: 73,9 % – 88,5 %), specificitu 90,9 % (95% IS: 85,7 % – 94,7 %), pozitivní prediktivní hodnotu 85,7 (95 % IS: 77,8 % – 91,6 %) a negativní prediktivní hodnotu 88,4 % (82,8 % – 92,7 %).

V případě použití NBI endoskopie s hodnocením IPCL podle Arensovy klasifikace jsme ve skupině I prokázali senzitivitu 90,6 % (95% IS: 83,8 % – 95,2 %), specificitu 91,5 % (95% IS: 86,3 % – 95,2 %), PPH 87,6 % (95% IS: 80,4 % – 92,9 %) a NPH 93,6 % (95% IS: 88,8 % – 96,8 %).

Celková shoda konvenční bílé endoskopie a histologického vyšetření byla 78,5 % (95% IS: 73,3 % – 83,1 %), dle Kappa indexu  $\kappa = 0,565$  (95% IS: 0,471 – 0,658) ( $p < 0,001$ ) byla prokázána střední (průměrná) shoda.

V případě použití NBI (Ni klasifikace) jsme prokázali celkovou shodu 87,4 % (95% IS: 83,0 – 91,0 %), při použití Arensovy klasifikace 91,1 % (95% IS: 87,3 – 94,1 %). Dle Kappa indexu  $\kappa = 0,735$  (95% IS: 0,655 – 0,815) a  $\kappa = 0,816$  (95% IS: 0,749 – 0,883) ( $p < 0,001$ ) tak byla na rozdíl od konvenční bílé endoskopie prokázána značná shoda výsledků NBI a histopatologického vyšetření při použití Ni klasifikace a téměř úplná shoda při použití Arensovy klasifikace (Tab. 11).

**Tab. 10.** Přehled vlastních výsledků – skupina I (Statistics: software SPSS version 8.0.4).

Skupina I	WLE (%)	NBI klasifikace Ni (%)	NBI klasifikace Arens (%)
Senzitivita	67,6	82,1	90,6
Specificita	88,3	90,9	91,5
PPH	83,9	85,7	87,6
NPH	75,1	88,4	93,6
celková shoda	78,5	87,4	91,1
$\kappa$ index ( $p < 0,001$ )	0,565	0,735	0,816

### 6.3.2 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II)

V období od října 2015 do prosince 2019 bylo do skupiny II zařazeno celkem 244 pacientů s lézí hrtanu nebo hypofaryngu.

#### Anamnestická data

Z 244 pacientů zařazených do skupiny II bylo 169 (69,3 %) mužů a 75 (30,7 %) žen (poměr 2,3:1). Pacienti byli ve věku od 27 do 81 let (medián 59, průměr  $56,2 \pm 14,5$ ).

Ve skupině II byla převaha kuřáků (71,7 %), hlavním symptomem chrapot (79,1 %), ostatní sledované parametry viz Tab. 12.

Ve věku nad 60 let bylo 133/244 (54,5 %) pacientů, přičemž 2 a více komorbidit bylo u 96/133 (72,2 %) pacientů. U pacientů do 60 let (111/244, 45,5 %) byla většina s maximálně 1 komorbiditou (73/111, 65,8 %).

**Tab. 11.** Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině II (n = 244).

Charakteristika	Počet a relativní četnost (n, %)
muži	169 (69,3)
ženy	75 (30,7)
kuřáci	175 (71,7)
nekuřáci	21 (8,6)
stop kuřáci	48 (19,7)
věk (roky)	56,2 (27–81)
chrapot	193 (79,1)
chronická laryngitida	71 (29,1)
EER	57 (23,4)

### Plošný rozsah léze, event. detekce nových lézí

Větší rozsah léze při NBI endoskopii ve srovnání s konvenčním bílým světlem byl zaznamenán v 54/244 (22,1 %), u 43/244 (17,6 %) byly zjištěny v NBI nové léze, které nebyly zobrazeny v konvenčním bílém světle.

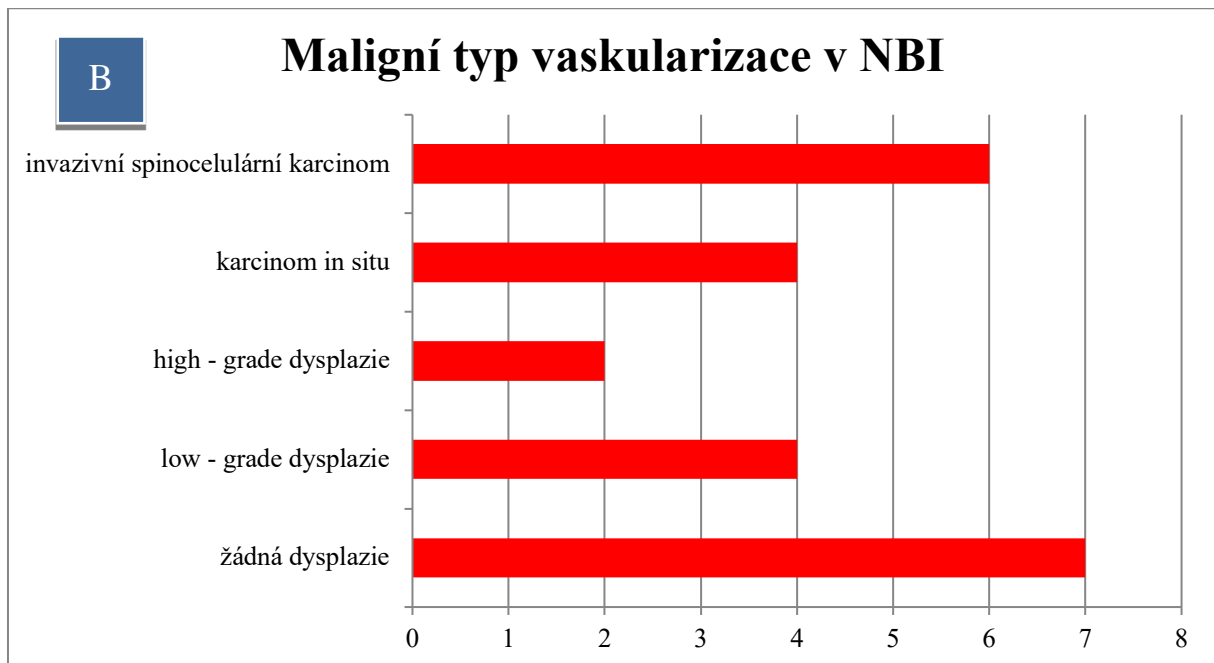
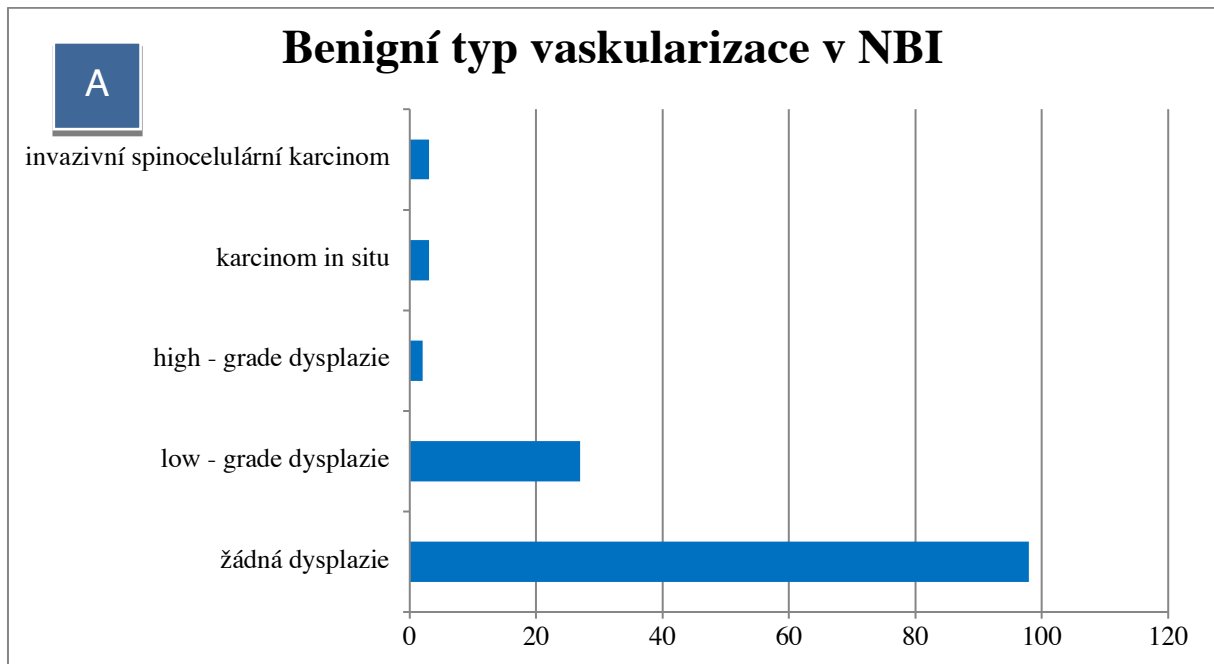
### Histopatologické vyšetření

Pozitivní histologie (high – grade dysplazie, karcinom in situ a invazivní dlaždicobuněčný karcinom) byla u 107/244 pacientů (43,9 %), negativní histologie (bez dysplastických změn, low – grade dysplazie) u 137/244 pacientů (56,1 %). V souboru histologicky vyšetřených byly benigní nálezy (hyperkeratózy, parakeratózy, chronické zánětlivé změny, polypy, cysty, granulomy) verifikovány u 81/244 (33,2 %) pacientů. Recidivující respirační papilomatóza (RRP) byla histologicky potvrzena u 25/244 (10,3 %) případů. Low-grade dysplázie byly prokázány v 31/244 (12,7 %) případů. Histopatologická známky high-grade dysplázie byly verifikovány u 23/244 (9,4 %), carcinoma in situ u 15/244 (6,1 %), invazivní dlaždicobuněčný karcinom u 69/244 (28,3 %) případů.

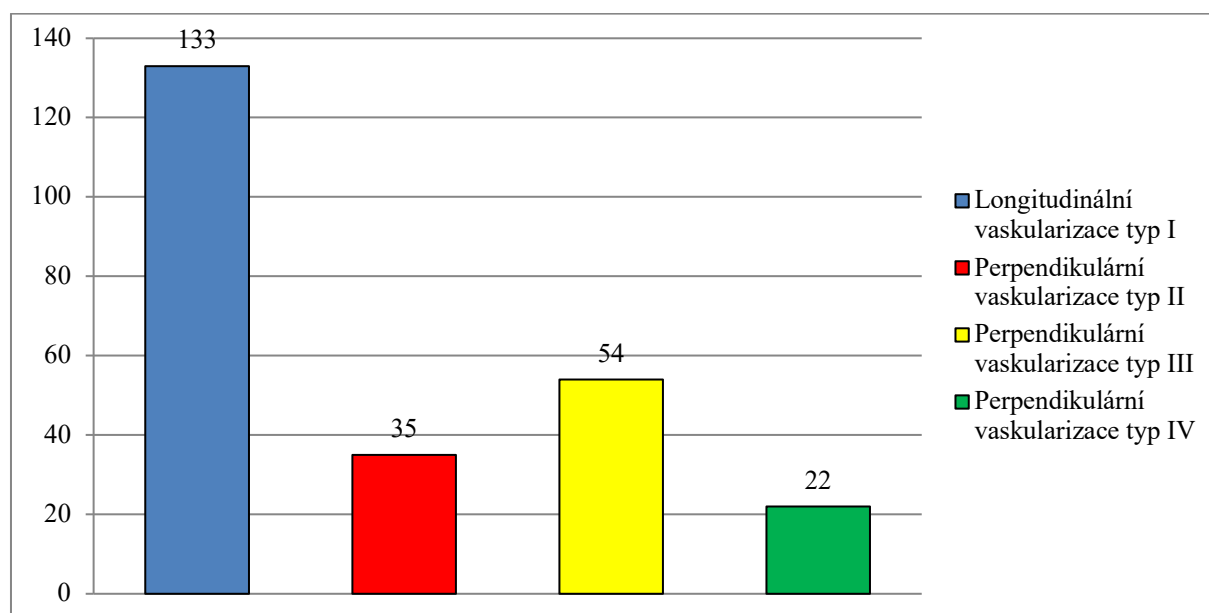
**Tab. 12.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních kliček hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření – skupina II (n – počet, % - procento histologických změn).

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)				
	žádná dysplazie	low-grade dysplazie	high-grade dysplazie	karcinom in situ	invazivní SCC
benigní typ vaskularizace (typ I–III) (133/244; 54,5 %)	98/133 (73,6)	27/133 (20,3)	2/133 (1,5)	3/133 (2,3)	3/133 (2,3)
maligní typ vaskularizace (typ IV, Va–Vc) (111/244; 45,5 %)	8/111 (7,2)	4/111 (3,6)	21/111 (18,9)	12/111 (10,8)	66/111 (59,5)

**Graf 3.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření: **(A)** benigní typ vaskularizace v NBI, **(B)** maligní typ vaskularizace v NBI ve skupině II.



**Graf 4.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace ve skupině II (zastoupení benigní a maligní vaskularizace - klasifikace dle Arense).



### **Porovnání peroperačního hodnocení v NBI a výsledků definitivního histopatologického vyšetření**

Nález v konvenční bílé endoskopii a charakter slizniční vaskularizace (IPCL) v HDTV NBI byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření u všech pacientů studie (Tab. 13).

Senzitivita konvenční bílé endoskopie (WLE) v odlišení benigních slizničních lézí (bez dysplazie, lehké dysplázie) od pokročilých premaligních a maligních změn (high-grade dysplázie, carcinoma in situ a invazivní karcinom) byla v našem souboru 82,1 % (95% IS: 74,2 % – 88,4 %), specificita 91,7 % (95% IS: 85,3 % – 96,0 %), pozitivní prediktivní hodnota 91,0 % (95% IS: 84,1 % – 95,6 %) a negativní prediktivní hodnota 83,5 % (95% IS: 76,0 % - 89,3 %).

V případě použití HDTV NBI endoskopie s hodnocením IPCL podle Ni klasifikace jsme ve skupině II prokázali senzitivitu 92,5 % (95% IS: 85,8 % – 96,7 %), specificitu 91,2 % (95% IS: 85,2 % – 95,4 %), PPH 89,2 % (95 % IS: 81,9 % – 94,3 %) a NPH 94,0 % (95 % IS: 88,5 % – 97,4 %).

V případě použití HDTV NBI endoskopie s hodnocením IPCL podle Arensovy klasifikace jsme ve skupině II prokázali senzitivitu 96,2 % (95% IS: 90,5 % – 99,0 %), specificitu 92,8 % (95% IS: 87,2 % – 96,5 %), PPH 91,0 % (95 % IS: 84,1 % – 95,6 %) a NPH 97,0 % (95% IS: 92,5 % – 99,2 %).



Celková shoda konvenční bílé endoskopie a histologického vyšetření byla 86,9 % (95% IS: 82,0 % – 90,9 %), dle Kappa indexu  $\kappa = 0,738$  (95% IS: 0,654 – 0,822) ( $p < 0,001$ ) byla prokázána značná shoda.

V případě použití HDTV NBI (Ni klasifikace) jsme prokázali celkovou shodu 91,8 % (95% IS: 87,6 – 94,9%), při použití Arensovy klasifikace až 94,3 % (95% IS: 90,6 – 96,8 %). Dle Kappa indexu  $\kappa = 0,834$  (95% IS: 0,765 – 0,904) a  $\kappa = 0,884$  (95% IS: 0,825 – 0,943) ( $p < 0,001$ ) tak byla na rozdíl od konvenční bílé endoskopie prokázána téměř úplná shoda výsledků NBI a histopatologického vyšetření bez závislosti na použitém typu klasifikace IPCL.

**Tab. 13.** Přehled vlastních výsledků (Statistics: software SPSS version 8.0.4) – skupina II.

Skupina II	WLE (%)	NBI klasifikace Ni (%)	NBI klasifikace Arens (%)
senzitivita	82,1	92,5	96,2
specifická	91,7	91,2	92,8
PPH	86,9	89,2	91,0
NPH	91,0	94,0	97,0
celková shoda	86,9	91,8	94,3
$\kappa$ index ( $p < 0,001$ )	0,738	0,834	0,884

### 6.3.3 Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III)

Studie skupiny III byla realizována prospektivně v období od října 2014 do prosince 2019. Bylo zde zařazeno celkem 58 pacientů vyšetřených v rámci dispenzarizace po primární kurativní nebo adjuvantní RT nebo RCHT pro primární nádor v oblasti hrtanu nebo hypofaryngu.

#### Anamnestická data

Z 58 pacientů bylo 42 (72,4 %) mužů a 16 (27,6 %) žen (poměr 2,6:1). Pacienti byli ve věku od 43 do 82 let (medián 66, průměr  $64,3 \pm 12,5$ ).

Před zahájením léčby bylo ve skupině III až 65,5 % kuřáků, v symptomatologii dominoval chrapot (79,3 %). Ostatní sledované parametry viz Tab. 15.

U pacientů do 60 let (19/58, 32,8 %) byla většina s maximálně jednou komorbiditou (14/19, 73,7 %). Ve věku nad 60 let bylo 39/58 (67,2 %) pacientů, přičemž dvě a více komorbidit bylo u 30/39 (76,9 %) pacientů.

Tab. 14. Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině III (n = 58).

Charakteristika	Počet a relativní četnost (n, %)
muži	42 (72,4)
ženy	16 (27,6)
průměrný věk (roky)	64,3 (43–82)
kuřáci	38 (65,5)
nekuřáci	6 (10,4)
stop kuřáci	14 (24,1)
chrapot	46 (79,3)
EER	10 (17,2)

Celkem bylo zařazeno 44 pacientů s nádory hrtanu (75,9 %), 31 nádorů se nacházelo v glotické části (31/58, 53,5 %), 12 (20,7 %) v supraglotické a 1 (1,7 %) v subglotické oblasti hrtanu. V oblasti hypofaryngu bylo celkem 14 nádorů (14/58, 24,1 %). Časně stadium T1 bylo klasifikováno u 13 nádorů (13/58, 22,4 %), dalších 13 (13/58, 22,4 %) jako stadium T2. U 17 (17/58, 29,3 %) pacientů se jednalo o pokročilé stádium T3 a 15 (15/58, 25,9 %) bylo

klasifikováno jako T4a (Tab. 16). Radioterapii (RCHT) předcházela chirurgická léčba ve 24 případech (41,4 %). U pacientů s primárním nádorem hrtanu (celkem 44 pacientů) předcházela ozáření parciální laryngektomie v 11 případech (11/44, 25 %), z nichž u 4 (4/44, 9,1 %) pacientů endoskopicky endolaryngeálně, u 7 pacientů (7/44, 15,9 %) ze zevního přístupu, totální laryngektomie v 6 případech (13,6 %). U pacientů s primárním nádorem hypofaryngu (celkem 14 pacientů) předcházela radiochemoterapii chirurgická léčba v 7 případech (7/14, 50 %), ve 4 případech (4/14, 28,6 %) to byla parciální faryngektomie s blokovou krční disekcí a ve 3 případech totální laryngektomie s parciální faryngektomií (3/14, 21,4 %).

Primární nechirurgická onkologická léčba s kurativním záměrem byla indikována u 34 pacientů (58,6 %), ve 26 případech (26/58, 44,8 %) pouze RT, 8 pacientů (8 /58, 13,8 %) bylo léčeno kombinovanou onkologickou léčbou (zevní ozáření + chemoterapie). U všech pacientů byla použita radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Průměrná doba sledování celého souboru byla 34,3 měsíců (interval 12-44 měsíců, medián 26 měsíců).

Transnazální videoendoskopické vyšetření s NBI odhalilo suspektní nález (IPCL IV a V typu dle Ni) u 23/58 pacientů (39,7 %), z toho ve 4 případech již byla suspekce v průběhu ambulantního vyšetření při použití konvenčního bílého světla. Tedy 19 suspektních slizničních lézí v NBI (82,6 %) nebylo viditelných v konvenčním bílém světle. Pacienti se suspektním NBI nálezem při flexibilní endoskopii následně podstoupili direktní laryngoskopii (hypofaryngoskopii) v celkové anestezii. (Graf 6).

### **Plošný rozsah léze, event. detekce nových lézí**

Větší rozsah léze při flexibilní NBI endoskopii ve srovnání s konvenčním bílým světlem byl zaznamenán v 6/23 případech (26,1 %), u 4/23 (17,4 %) byly v NBI zjištěny nové léze, které nebyly zobrazeny v konvenčním bílém světle.

Histopatologická analýza verifikovala pozitivní nález NBI suspektních lézí v 12/23 pacientů (52,2 %) a byli zařazeni do skupiny skutečně pozitivních nálezů (SP). U 11/23 (47,8 %) byl výsledek histologie negativní (falešně pozitivní nálezy – FP). Histologicky byla verifikována recidiva dlaždicobuněčného karcinomu ve 4/12 případech (33,3 %) do 3 let od ukončení primární léčby, u 2/12 pacientů (16,7 %) byla potvrzena perzistence invazivního dlaždicobuněčného karcinomu do 6 měsíců. U 4/12 pacientů (33,3 %) byl prokázán karcinom in situ a ve zbylých 2/12 případech (16,7 %) high-grade dysplázie. U 11 pacientů s klinicky suspektním nálezem neodhalila histologická analýza žádné maligní změny. U 3/11 (27,3 %) pacientů to byly

chronické zánětlivé změny, u 4/11 (36,4 %) hyper- a parakeratóza a u dalších 4 /11 (36,4 %) pacientů byly verifikovány pouze low-grade dysplázie (Tab. 18).

### **Porovnání výsledku hodnocení NBI u pacientů po radioterapii a výsledků definitivního histopatologického vyšetření**

Charakter slizniční vaskularizace (IPCL) pomocí NBI v „předhistologické“ diagnostice byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření (Tab. 19A a B). Ve skupině III byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita flexibilní NBI endoskopie 100,0 % Při odlišení nemaligních lézí (chronický zánět, hyper- a parakeratóza, low-grade dysplázie) od prekancerózních a maligních lézí (high-grade dysplázie a invazivní dlaždicobuněčný karcinom) v ambulantním NBI vyšetření byla senzitivita 100,0 % (95% IS: 73,5 % – 100 %), specificita 76,1 % (95% IS: 61,2 % – 87,4 %), pozitivní prediktivní hodnota 52,2 % (95 % IS: 30,6 % – 73,2 %) a negativní prediktivní hodnota 100,0 % (95% IS: 90,0 % – 100,0 %). Celková shoda mezi NBI a histopatologickým vyšetřením byla 78,43 % (95% IS: 76,4 % – 84,6 %). Dle Kappa indexu  $K = 0,568$  (95% IS: 0,361–0,775) ( $p < 0,001$ ) byla prokázána střední (průměrná) shoda mezi NBI a histopatologického vyšetřením (Tab. 19A a B).

Pacienti s nesuspektním nálezem při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI (IPCL I–III typu dle Ni 35/58 pacientů 60,3 % - Graf 1) nebyli indikováni k direktní laryngoskopii/hypofaryngoskopii v celkové anestezii a byli pravidelně a opakovaně sledováni. Průměrná doba sledování byla 34,3 měsíců, minimální počet ambulantních NBI vyšetření byl 4, maximální 12 (průměrně 7 vyšetření). U žádného z pacientů této skupiny nesuspektních nálezů se během sledování nález nezměnil na suspektní. Nebyla indikována biopsie s histologickou verifikací, a proto je hodnotíme jako „klinicky skutečně negativní“.

Ve skupině III byl největší výskyt falešně pozitivních nálezů během prvního roku sledování pacientů v ozářeném terénu - 6/11 (54,5 % z celkového počtu falešně pozitivních výsledků), což bylo zapříčiněno krátkou zkušeností s touto skupinou pacientů. Postradiačně změněná sliznice imituje suspektní vaskularizaci v NBI (ztráta normálního charakteru kapilárních smyček), nicméně je typická difuzní, pravidelná distribuce, s nízkou denzitou cév (Obr. 39).

V dalším roce sledování bylo procento falešně pozitivních nálezů 36,4 % (4/11) a v posledním roce pouze 1/11 (9,1 %).

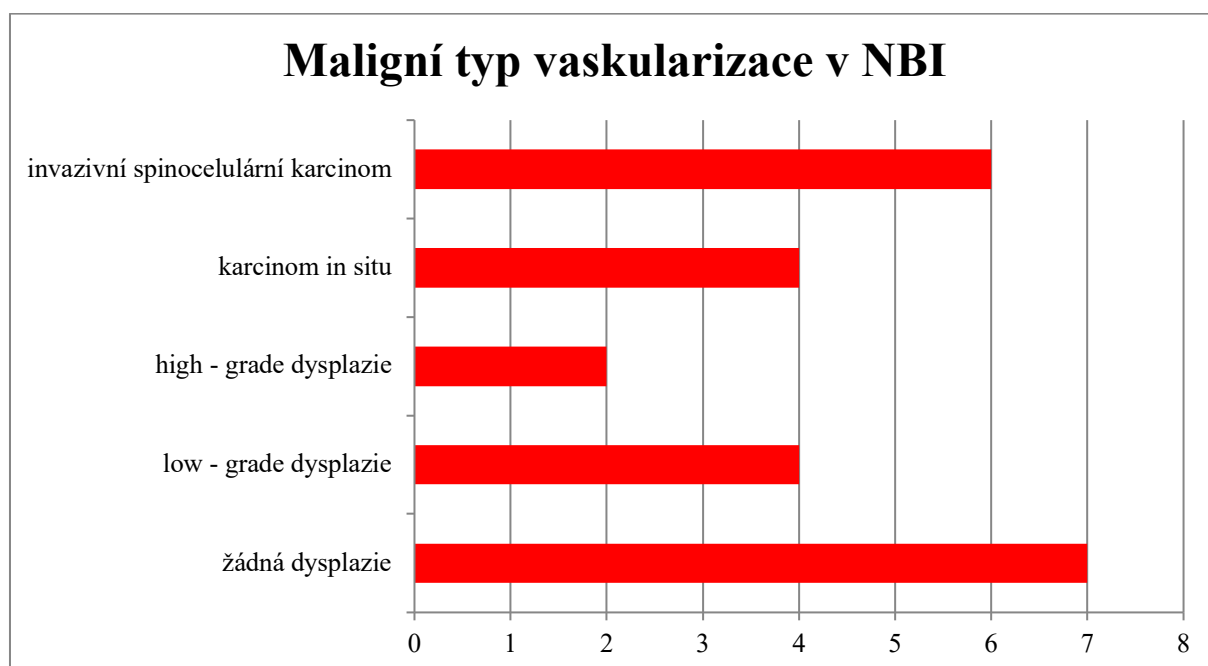
Ve skupině III byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita peroperační HDTV NBI 91,7 % (95% IS: 61,5 % – 99,8 %), specificita 36,4 % (95% IS: 10,9 % – 69,2 %), pozitivní prediktivní hodnota 61,1 % (95% IS: 35,7 % – 82,7 %) a negativní prediktivní hodnota 80,0 %

(95% IS: 28,4 % – 99,5 %). Celková shoda mezi HDTV NBI a histopatologickým vyšetřením byla 65,2 % (95% IS: 42,7 % – 83,6%). Dle Kappa indexu  $K = 0,287$  (95% IS: -0,048 – 0,622) ( $p = 0,104$ ) byla prokázána pouze přiměřená shoda výsledků HDTV NBI a histopatologického vyšetření (Tab. 20A a B).

**Tab. 15.** Procentuální zastoupení jednotlivých stádií nádorového onemocnění v dané lokalitě (skupina III).

<b>Primární lokalizace nádoru</b>	<b>Počet pacientů a relativní četnost (n, %)</b>
<b>Glottis</b>	<b>31 (53,5)</b>
T1	3 (9,6)
T2	6 (19,4)
T3	11 (35,5)
T4a	11 (35,5)
<b>Supraglottis</b>	<b>12 (20,7)</b>
T1	4 (33,3)
T2	3 (25,0)
T3	4 (33,3)
T4a	1 (8,4)
<b>Subglottis</b>	<b>1 (1,7)</b>
T1	1 (100)
<b>Hypofarynx</b>	<b>14 (24,1)</b>
T1	5 (35,7)
T2	4 (28,6)
T3	2 (14,3)
T4a	3 (21,4)
Chirurgická léčba s následnou RT nebo RCHT	24 (41,4)
RT nebo RCHT	34 (58,6)

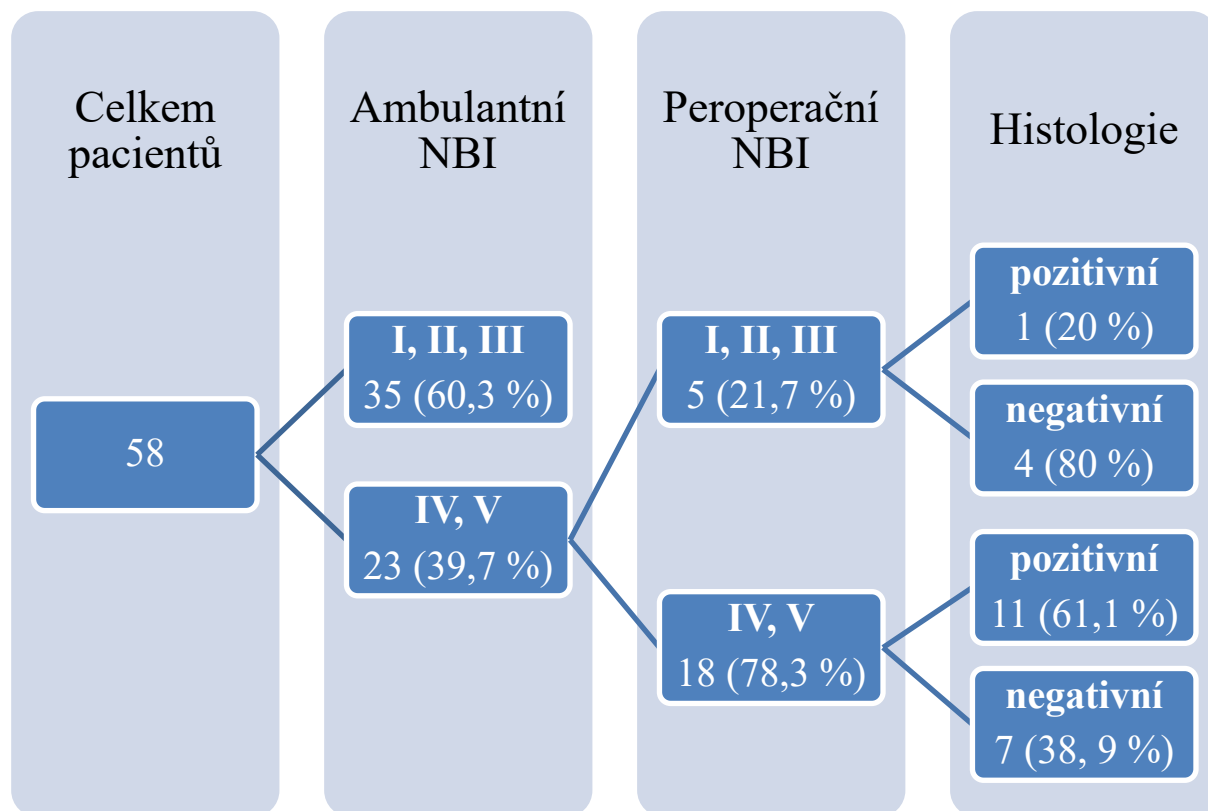
**Graf 5.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíček hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledků histologického vyšetření (maligní typ vaskularizace v NBI) ve skupině III.



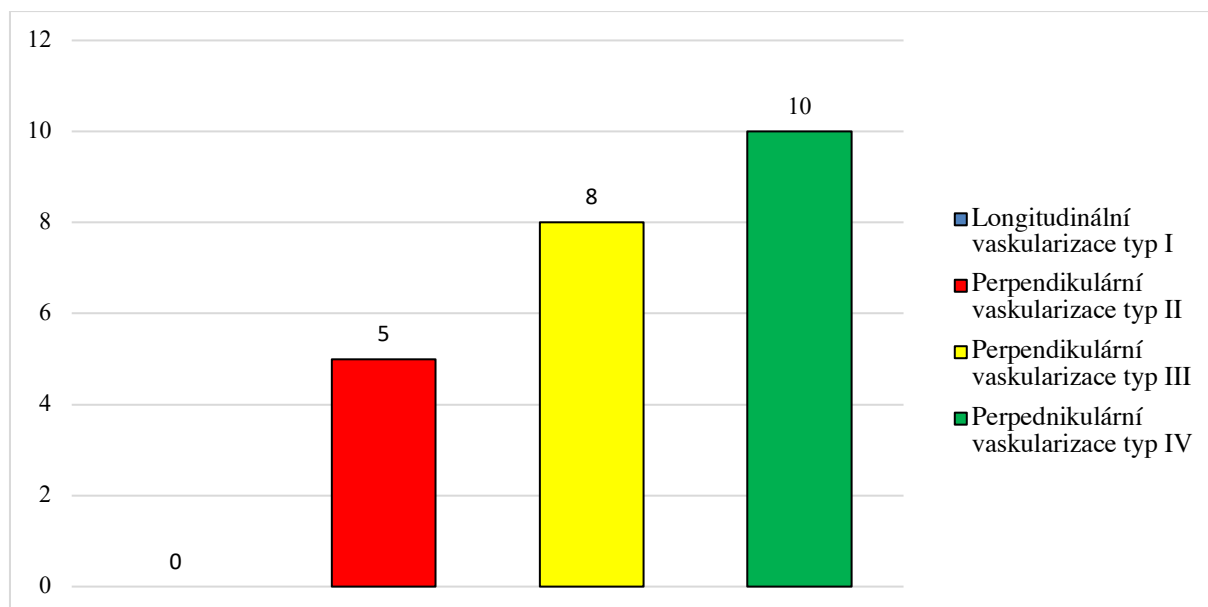
**Tab. 16.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíček hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku a histologického vyšetření - skupina III (n – počet, % procento histologických změn).

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)				
	žádná dysplazie	low-grade dysplazie	high-grade dysplazie	karcinom in situ	invazivní SCC
benigní typ vaskularizace (typ I–III) (35/58; 60,3 %)	nebyla indikována histologická verifikace				
maligní typ vaskularizace (typ IV, Va–Vc) (23/58; 39,7 %)	7/23 (30,4)	4/23 (17,4)	2/23 (8,7)	4/23 (17,4)	6/23 (26,1)

**Graf 6.** Porovnání nálezů skupiny III při flexibilní ambulantní NBI endoskopii a HDTV peroperační NBI endoskopii (klasifikace dle Ni a histopatologická analýza).



**Graf 7.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace ve skupině III - maligní typ vaskularizace v NBI (Arensova klasifikace).





**Tab. 17.** Výsledky ambulantní flexibilní NBI endoskopie a histologického vyšetření skupiny III.

Nález v NBI a definitivní histologie	Počet/relativní četnost (n, %)
nesuspektní nález v NBI (IPCL I–III)	35/58 (60,3)
suspektní nález v NBI (IPCL IV, Va–Vc)	23/58 (39,7)
<b>pozitivní histologie (SP)</b>	<b>12/23 (52,2)</b>
• high-grade dysplazie	2/12 (16,7)
• carcinoma in situ	4/12 (33,3)
• invazivní dlaždicobuněčný karcinom	6/12 (50,0)
<b>negativní histologie (FP)</b>	<b>11/23 (47,8)</b>
• chronické zánětlivé změny	3/11 (27,3)
• hyperkeratóza a parakeratóza	4/11 (36,4)
• low-grade dysplazie	4/11(36,4)

**Tab. 19A** Přehled vlastních výsledků – skupina III (ambulantní NBI).

Výsledek ambulantní NBI	Histologické ověření		
	pozitivní histologie (n)	negativní histologie (n)	Celkem (n)
NBI suspektní (IPCL IV a V)	12	11	23
NBI nesuspektní (IPCL I – III)	0	35*	35
Celkem	12	46	58

\* jedná se o klinickou nepřítomnost nádoru při opakované NBI endoskopii, proto zařazeno do skupiny negativní histologie

**Tab. 19B** Statistická analýza ambulantní NBI endoskopie a histologického vyšetření skupiny III (Statistics: Software SPSS version 8.0.4).

Statistická analýza ambulantní NBI endoskopie (%)	
Senzitivita	100,0
Specificita	76,1
PPH	52,2
NPH	100,0
K <sub>κ</sub> koeficient	0,568 (p <0,001)
Celková shoda	81,0

**Tab. 20A** Přehled vlastních výsledků – skupina III (peroperační HDTV NBI).

Výsledek peroperační NBI	Histologické ověření		
	pozitivní histologie (n)	negativní histologie (n)	Celkem (n)
NBI suspektní (IPCL IV a V)	11	7	18
NBI nesuspektní (IPCL I–III)	1	4	5
Celkem	12	11	23

**Tab. 20B** Statistická analýza peroperační HDTV NBI endoskopie a histologického vyšetření u skupiny III (Statistics: Software SPSS version 8.0.4).

Statistická analýza peroperační NBI endoskopie (%)	
Senzitivita	91,7
Specifická	36,4
PPH	61,1
NPH	80,0
K koeficient	0,287 (p = 0,104)
Celková shoda	65,2

## 7 Diskuse

Pacienti s nádory horních dýchacích a polykacích cest (UADT) jsou rutinně vyšetřováni endoskopicky pomocí konvenčního bílého světla (WLE), což je nejběžnější metoda, jak detailně vyhodnotit rozsah a povrchové šíření dlaždicobuněčného karcinomu [104]. V časných stádiích tumory UADT jsou obtížně rozlišitelné od normální tkáně a velmi těžce detekovatelné pomocí konvenční WLE. Proto časná detekce tumoru většinou není možná. Navíc, biopsie v časném stádiu nádorového onemocnění je obtížná, protože v důsledku minimálních slizničních změn je těžké diferencovat hranici mezi normálním a patologickým nálezem s cílem odebrání reprezentativní biopsie [104]. Technologické zlepšení endoskopických metod je klíčem ke zdokonalení časně diagnostiky tumorů UADT. V diagnostice maligních i prekancerózních slizničních lézí se v poslední době uplatňují endoskopické metody, které se nazývají i „předhistologická“ diagnostika [5]. Některé z nich, např. chromoendoskopie s barvením sliznic Lugolovým roztokem, mají limitace použití v oblasti respiračního traktu vzhledem k vysokému riziku aspirace [105, 106, 107]. NBI metoda je snadno použitelná a dobře tolerována u pacientů i při ambulantním vyšetření v lokální anestezii. Indikována je v případě slizničních lézí hrtanu a hypofaryngu s identifikací rozsahu léze, ale i v rámci pátrání po neznámém primárním ložisku [1].

Charakteristika a uspořádání povrchových cév je dynamická a podléhá změnám v průběhu přechodu od prekancerózních až k maligním změnám. Při rozvoji epiteliálních karcinomů dochází na začátku k prodlužování a rozšiřování existujících kapilár, následně transformací prekancerózních lézí do maligních stadií se vytvářejí cévy bez pravidelné organizace kapilár a v plně rozvinutých stádiích nádorového onemocnění dochází k úplné ztrátě mikroarchitektury cévní pleteně [108].

Alterace cévního uspořádání se stává více zřetelná v oblasti těžkých dysplastických změn ve srovnání s low-grade dysplázií [63]. Evropská laryngologická společnost (ELS) navrhla novou klasifikaci [87], která rozlišuje pouze dvě skupiny nálezů – benigní (longitudinální cévy) a maligní (perpendikulární cévy) místo „složitě“ klasifikace cévních charakteristik korelovaných s jejich histopatologickým vyšetřením [36]. Diskutabilní je zařazení IV typu IPCL, které jsou viditelné jako jemné, relativně rovnoměrně uspořádané hnědé tečky tvořící ohraničené ostrůvky. Dle původní Ni klasifikace představuje mírné až středně dysplazie. Podle Arensovy klasifikace patří tento typ cévních změn mezi perpendikulární (s úzkým vrcholem

kapilární kličky), a tedy již suspektní z nádoru. Šifrer a kol. (2018) [103] popisují častější nález těžkých dysplastických až maligních změn při IPCL IV. typu. Stejně tak i dle našich zkušeností může vykazovat epitel při těchto změnách určitou míru dysplastických změn. Mikrovaskulární změny mohou být často na rozhraní mezi prekancerózními/dysplastickými (hyperplazie, mírná až středně těžká dysplázie) a časnými nádorovými změnami. Proto i v našich souborech byly tyto léze zařazeny do skupiny již suspektních nádorových změn, aby jsme minimalizovali riziko falešně negativních výsledků.

Klinická aplikace NBI endoskopie vyžaduje specifický trénink a definovanou tzv. „learning curve“ (křivka učení). Správné rozpoznání a diferenciací lézí je dlouhotrvající proces. Villaseca a kol. (2017) uvádějí, že přesnost detekce maligních lézí použitím NBI se zvyšuje s praktickou zkušeností vyšetřujícího a doporučují přibližně 200 vyšetření s cílem správné identifikace vaskulárních změn [109]. Zejména na začátku používání NBI může vést k zvýšenému počtu „neoprávněných“ biopsií pro falešně pozitivní nálezy. Příčinou falešně pozitivních výsledků mohou být postradiační změny a akutní zánět [38, 69]. I přesto, že IPCL mohou být modifikovány akutním zánětem, studie Nonaka a kol. (2008) prokázala, že je možné změny odlišit od změn neoplastických, protože změny jsou difuzní, nejasně ohraničené, s nízkou denzitou [110]. Ačkoli charakteristika IPCL úzce souvisí se závažností léze a většinou je vysoce přesná při hodnocení zkušeným endoskopistou, nemůže definitivně nahradit histopatologickou analýzu. Ve studii Piazza a kol. (2010) z 58 pozitivních nálezů v NBI bylo 8 (13,7 %) falešně pozitivních, z toho 70 % těch, které byly diagnostikovány v prvních třech měsících používání NBI [69]. Pouze jeden z osmi pacientů byl v předcházejícím období léčen radioterapií. Výsledkem studie je skutečnost, že častější příčinou falešně pozitivních výsledků je „krátká“ zkušenost vyšetřujícího, než specifické slizniční změny [69]. Protože by bylo prakticky nemožné a neetické provádět biopsie u všech pacientů s „nesuspektním“ NBI, Watanabe a kol. (2008) vytvořili protokol [72], v kterém za „nesuspektní“ pacienty považovali ty, u kterých se v průběhu 13 měsíců sledování nenašel žádný patologický nález, i přes to, že neměli histologické vyšetření (skutečně negativní). Prokázali vysokou senzitivitu i specificitu (98 % a 90 %) [72].

Pro jasné zobrazení slizniční mikrovaskulární morfologie musí být povrch léze čistý a videoendoskop musí být velmi blízko léze bez doteku [30]. Zdokonalování přesnosti NBI v diagnostice lézí je dlouhotrvající proces. Podmínkou identifikace IPCL charakteristik je použití endoskopů s vysokým rozlišením (HDTV NBI) [44, 64]. Diagnostická kritéria IPCL

jsou důležitá v rozhodování o vlastnostech léze a detekci potenciální malignity [3]. Mohou být dále použita k určení rozsahu léze, čímž napomáhají v rozhodování o minimálně invazivní léčbě nádorů hlavy a krku [111].

Precizní předoperační a peroperační diagnostika u suspektních karcinomů hrtanu a hypofaryngu je nutností s cílem zajištění úspěšné endoskopické léčby s minimalizací blízkých případně pozitivních resekcčních okrajů v průběhu endoskopické laserové chirurgie hrtanu [112, 113]. V literatuře je již prokázán benefit NBI optické metody k časné detekci lézí, které nejsou vizualizovány pomocí konvenčního bílého světla, a to v různých anatomických lokalizacích [3, 114, 115]. Kromě otorinolaryngologie (dutina ústní, orofarynx, hypofarynx a hrtan) [3], lze metodu použít i v respiračním traktu (tracheobronchiální strom), v oblasti gastrointestinálního traktu (jícen, žaludek, dvanáctník, kolorektální trakt) [31, 64, 66] a nakonec i v rámci urogenitálního traktu [84]. Kara a kol. (2006) poprvé popsali klasifikaci vaskulární kresby u Barretova jícnu detekované pomocí NBI, která by mohla dobře korelovat s non-dysplastickými změnami a vysokým stupněm intraepiteliální neoplazie bez nutnosti použití chromoendoskopie [116]. Sharma a kol. (2006) zjistili, že NBI je metoda s vysokým stupněm přesnosti v detekci metaplastických a dysplastických změn v rámci Barretova jícnu a tím eliminuje potřeby náhodných biopsií [66]. Muto a kol. (2009) poprvé použili NBI endoskopii jako screeningovou metodu v oblasti orofaryngu a hypofaryngu u pacientů již léčených pro karcinom jícnu s cílem identifikace případných duplicitních nádorů [64]. Popisují až 29 tumorů, které nebyly identifikovány pomocí konvenčního bílého světla. Poukazují tak na význam NBI metody jako screeningové metody u pacientů s nádory jícnu [64]. Watanabe a kol. (2009) analyzovali soubor 667 pacientů s nádory jícnu, kde použitím NBI metody identifikovali mnohem větší počet pacientů s duplicitním nádorem v oblasti hlavy a krku ve srovnání s vyšetřením pomocí bílého světla (44 versus 23) se signifikantním rozdílem v senzitivitě obou metod [68]. Studie Piazza a kol. (2012) prokázala význam NBI, kde v předoperační diagnostice pomocí NBI metody zachytili až dvacet lézí, které nebyly viditelné v bílém světle [61]. Její význam stoupá s použitím HDTV NBI (z 20,8 % na 42,7 %). Dále prokázali především význam NBI v předoperačním a peroperačním využití při přesnější vizualizaci hranic superficiálně se šířících nádorů, což má význam pro zpřesnění endoskopické chirurgie [113].

## **7.1 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I)**

Ve skupině I s předoperačním („předhistologickým“) využitím NBI jsme při ambulantním vyšetření identifikovali větší rozsah léze při NBI endoskopii ve srovnání s konvenčním bílým světlem u 36 % pacientů a u 6 % pacientů byly zjištěny v NBI nové léze, které nebyly vizualizovány v konvenčním bílém světle.

Studie Piazza a kol. (2010) prokázala u 26 % pacientů s použitím NBI větší rozsah léze, u 9 % pacientů nové léze, které nebyly vidět v bílém světle [59].

Ve skupině I byl u benigní slizniční vaskularizace dle NBI histologicky prokázán normální slizniční nález bez dysplastických změn u 69,1 % případů, dysplastické změny u 26,4 %, carcinoma in situ u 1,2 % a invazivní dlaždicobuněčný karcinom u 3,3 % případů. V případě suspekce z malignity dle NBI byl dlaždicobuněčný karcinom potvrzen v 46,4 % případů. Senzitivita NBI metody v odlišení benigních od prekancerozních a maligních změn byla 82,1 %, specificita 90,9 %, PPH 85,7 % a NPH 88,4 %. Prokázali jsme signifikantní rozdíl ve srovnání s konvenčním bílým světlem, kde senzitivita byla pouze 67,6 % a specificita 88,3 %. Ještě lepší výsledky jsme dosáhli použitím zjednodušené klasifikace dle Areense se senzitivitou až 90,6 %. Celková shoda NBI a histopatologického vyšetření byla 87,4 % (při použití Ni klasifikace) a 91,1 % při použití Arensovy klasifikace. Dle Kappa indexu  $\kappa = 0,735$  a  $\kappa = 0,816$  ( $p < 0,001$ ) byla prokázána značná až téměř úplná shoda NBI a histopatologického vyšetření v závislosti od použité klasifikace.

Zahraniční literatura (Piazza a kol., 2010) prezentuje význam NBI u 279 pacientů s tumory laryngu a dokumentují senzitivitu pouze 61 % s použitím samotného NBI [59]. Zvýšení senzitivity dosáhli použitím HDTV NBI, kde senzitivita byla až 98 % a specificita 90 % [59]. Chang et al. (2016) považují NBI za efektivní a účinnou techniku s vysokou diagnostickou přesností (98,9 %), senzitivitou (97,2 %) a specificitou (100 %), a proto doporučují použití flexibilní endoskopie s NBI i s prováděním biopsie v ambulantním režimu [117]. Diagnostická přesnost v jejich studii nebyla ovlivněna velikostí tumoru, lokalizací, „křivkou učení“ nebo předchozím onkologickým onemocněním hlavy a krku. V recentní publikaci autorů Hosono

a kol. (2019) bylo při použití zvětšovací endoskopie s NBI u laryngeálních lézí dosaženo senzitivity 84,4 % [118]. Další recentní studie demonstrují senzitivitu HDTV NBI nad 90 % u nádorů hrtanu a hypofaryngu (Tab.11). V práci Yang a kol. (2018) byla senzitivita 91,2 % u 23 maligních lézí [119]. Sakthivel a kol. (2018) dokumentují senzitivitu až 100 %, pokud byla užitá kombinace WLE a NBI (120). V práci Rzepakowska a kol. (2018) byla senzitivita až 98,8 % použitím HDTV NBI v diagnostice premaligních a maligních laryngeálních lézí [121]. Vysoká senzitivita v těchto studiích potvrzuje, že NBI je spolehlivá metoda v diferenciaci benigních a maligních laryngeálních lézí [122]. Zvýšením kontrastu, a tím vylepšováním zobrazení slizniční mikrovaskularizace, mohou být detekovány časné změny v IPCL morfologii, obzvláště ve spojení s vysokým rozlišením obrazu (HDTV NBI) [6].

NBI má v předoperační diagnostice i svoje limity. Nutností správného zhodnocení cévní kresby je minimální vzdálenost videoendoskopu od povrchu vyšetřované léze (cca 3 mm), což je obtížné u pacientů se silným dávivým reflexem, někdy i s použitím lokální anestezie [30]. Další nevýhodou je nemožnost hodnocení vertikálního rozsahu léze. Příčinou falešně negativního nálezu mohou být těžké hyperkeratózy, které zakrývají nádorové léze [1]. V našem souboru byly dva pacienti s verukózním karcinomem, kde patologická cévní vaskularizace byla překrytá danou lézí a dále jeden pacient s adenoidně cystickým karcinomem, kde vzhledem k submukózně rostoucímu tumoru nebylo možné vizualizovat IPCL na povrchu léze. Další problematiku lézí pro hodnocení NBI je papilomatóza hrtanu (RRP), kde může být léze snadno zaměnitelná s dlaždicobuněčným karcinomem, obzvláště bez použití HDTV NBI [1, 44]. Klasifikace dle Ni zde vykazuje nedostatky. Cévy viditelné u dlaždicobuněčných papilomů jsou tvarem totožné s nádorovými, neplatí zde tedy, že IPCL kategorie Va–Vb jsou patognomické pouze pro nádory. Papilomy jsou také patologickou lézí, která bývá se zhoubnými nádory nejčastěji zaměňována [71]. Podle současné literatury pro RRP v HDTV NBI je charakteristický výskyt pravidelných mnohočetných papil s cévami podél centrální osy každé papily [44]. V našem souboru bylo celkem 27 papilomů (8,3 %), z toho ve 3 případech byl v NBI falešně pozitivní nález suspektní z malignity. Dále je u těchto lézí v NBI možno detekovat další drobná ložiska papilomů [123], což jsme prokázali i ve skupině I, kde ve 14/27 případech (51,8 %) byly vícečetná ložiska papilomů, která nebyla vizualizována v konvenčním bílém světle.

Obtížnější hodnocení v NBI představují i leukoplakie hrtanu. Po desetiletí laryngeální leukoplakie byla považována za velmi kontroverzní téma s ohledem na předoperační



klasifikaci, histologické hodnocení a léčbu. Problémem hodnocení leukoplakií v NBI je tzv. „umbrella effect“, to znamená, že podslizniční vaskulární kresba je překryta hyperkeratotickým povlakem [124]. Na dané téma vzniklo několik publikací (Klimza et al., 2017, Stanikova et al., 2017), kde byla v NBI předoperačně hodnocena okolní vaskularizace kolem leukoplakie a následně IPCL charakteristika srovnána s výsledkem histopatologického vyšetření [124, 125]. V naší skupině I bylo celkem 82 leukoplakií (25,3 %).

**Tab. 21.** Srovnání senzitivity a specifity při použití konvenčního bílého světla a NBI endoskopie při vyšetřování patologie hrtanu a hypofaryngu (Ni et al. 2016)

Vysvětlivky: **P** – prospektivní studie, **R** – retrospektivní, **Ra** – randomizovaná

Lokalizace	Autor/ rok studie	Studie	Počet pacientů/ počet lézí (n)	Diagnostická kritéria v NBI	WLE senz. spec. (%)	NBI senz. spec. (%)
larynx	Watanabe 2009	P	34/35	hnědé tečky	Není	91,3/91,6
larynx	Piazza 2010	P	279/279	hnědé tečky nebo vinuté cévy	33/95	98/90
larynx	Ni 2011	P	85/104	IPCL typ V	68,9/89,8	88,9/93,2
larynx	Bertino 2015	R	217/248	IPCL typ V	98,7/3,3	97,4/84,6
larynx	Kraft 2014	P	205/205	IPCL typ V	79/95	97/96
hypofarynx	Muto 2010	Ra	320/320	nahnědlá oblast a mikrovaskulární nepravidelnosti	7,7/95,5	100/78,6
hypofarynx	Yoshimura 2011	P	335/445	nahnědlá oblast a mikrovaskulární nepravidelnosti	72/59	52/92

**Tab. 22.** Přehled vlastních výsledků (skupina I – III) (Statistics: software SPSS version 8.0.4).

NBI	Předoperačně (skupina I) (%)	Peroperačně (skupina II) (%)	Pooperačně (skupina III) (%)
Větší rozsah léze	36	22,1	26,1
Nové léze	6,0	17,6	17,4
Senzitivita	82,1	92,5	100,0
Specifická	90,9	91,2	76,1
PPH	87,4	89,2	52,2
NPH	88,4	94,0	100,0
Celková shoda	87,4	91,8	81,0
K index (p <0,001) 95% IS	0,735 (0,655–0,815)	0,834 (0,765–0,904)	0,568 (0,361–0,775)

## **7.2 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II)**

Při použití NBI (HDTV NBI) přímo na operačním sále u lézí hrtanu a hypofaryngu (skupina II) byla při odlišení nemaligních lézí (polyp, cysta, prostý/hypertrofický chronický zánět, hyperkeratóza, lehká dysplázie) od prekancerózních a maligních lézí (high-grade dysplazie, karcinom in situ a invazivní dlaždicobuněčný karcinom) v HDTV NBI senzitivita 92,5 %, specificita 91,2 %. Pro vysoké hodnoty senzitivity a specificity svědčí vysoký počet skutečně pozitivních a skutečně negativních výsledků a nízký počet falešně negativních i falešně pozitivních výsledků. Celková shoda NBI a histopatologického vyšetření byla 91,8 %. Dle Kappa indexu  $K = 0,834$  ( $p < 0,001$ ) byla prokázána téměř perfektní shoda HDTV NBI a histopatologického vyšetření. Ještě lepší výsledky v rozlišování slizničních lézí benigní a maligní povahy jsme dosáhli použitím Arensovy klasifikace.

Prokázali jsme jednoznačně význam HDTV NBI v hodnocení rozsahu léze těsně před chirurgickým zákrokem, kde až ve 22,1 % byl zaznamenán větší rozsah léze v HDTV NBI ve srovnání s konvenčním bílým světlem a u 17,6 % byla zjištěna nová suspektní ložiska, která nebyla zobrazena v konvenčním bílém světle.

V zahraniční literatuře je řada publikací týkajících se peroperačního využití NBI. Garofollo a kol. (2014) [74] zkoumali pozitivní efekt NBI na snížení incidence pozitivních resekcí okrajů u pacientů s časným glotickým karcinomem (Tis–T1a) u pacientů léčených transorální laserovou mikrochirurgií (chordektomie typ I a II). S použitím NBI až 85,5 % pacientů mělo negativní resekcí okraje. Srovnání incidence pozitivních resekcí okrajů mezi skupinou pacientů s peroperačním využitím HDTV NBI a pacientů bez použití NBI prokázalo statisticky signifikantní snížení z 23,7 % na 3,6 %, což má v konečném důsledku velký klinický dopad na lokální kontrolu nádorového onemocnění a celkové přežití pacienta [74]. Piazza a kol. (2010) poukazují na význam NBI u 26 laryngeálních tumorů, kde peroperačního použití HDTV NBI vedlo k rozšíření resekcí okrajů v průběhu transorální laserové mikrochirurgie (TLM) [113]. Recentní práce autorů Klimza a kol. (2019) poukazuje na význam HDTV NBI peroperačně u TLM u časných a mírně pokročilých glotických karcinomů (Tis, T1 a T2) [111].

V NBI byl v 13,6 % případů identifikován patologický nález, který nebyl vizualizován v konvenčním bílém světle. Z toho v 88,8 % případů byl histologicky pozitivní nález (v 33,3 % invazivní dlaždicobuněčný karcinom, v 66,6 % high-grade dysplázie až karcinom in situ). Senzitivita, specificita a diagnostická přesnost vyšetření v konvenčním bílém světle a NBI byla 79,5 % / 100 %, 20,0 % / 0,0 % a 71,1 % / 85,7 % [111]. Studie prokázala, že NBI ve srovnání s konvenčním bílým světlem lépe vizualizuje hranice suspektní léze, což vede k provedení širší excize. Navíc detekuje i další drobná ložiska tumoru, která mohou být separována od hlavního ložiska, a které je těžké detekovat v konvenčním bílém světle. Práce dokazuje, že využití NBI peroperačně snižuje výskyt pozitivních resekcí okrajů, a tím potřebu tzv. „second look“ chirurgie [111]. Většina prací se zabývá peroperačním využitím NBI u laryngeálních lézí. Studie Orita a kol. (2008) prezentuje případy využití NBI i u nádorů hypofaryngu a vymezení resekcí okrajů během chirurgického výkonu [126].

### **7.3 Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III)**

Primární kurativní nebo adjuvantní radioterapie (RCHT) vede k významným kvalitativním změnám tkání v původní lokalizaci primárního nádoru. Je těžké rozhodnout, co je skutečný relaps nádorového onemocnění a co abnormální trofocita měkkých tkání asociována s postradiačními změnami [63]. Změny se mohou objevit v průběhu léčby a perzistovat relativně dlouhou dobu. Značný počet pacientů má před RT nebo CHRT endoskopickou chirurgickou léčbu nádorového onemocnění. U těchto pacientů může být tendence k submukóznímu růstu nádoru, a tudíž mohou být částečně skryté mikrovaskulární změny v NBI [63].

Dalším negativním faktorem je dosud nejpoužívanější klasifikace popisující charakter změn kapilárních smyček (Ni et al., 2011) [36]. Je důležité zmínit, že uvedená klasifikace byla primárně vytvořena pro popis změn na neozářeném slizničním povrchu. Kromě popisu změn na sliznici, je potřeba zaměřit se na další charakteristiky suspektních lézí (ulcerace, nekróza, výrazně zmnožený počet aferentních cév) [63]. Ulcerace není změna, která by byla lépe identifikovatelná v NBI modu. Proto je nutností vytvořit novou klasifikaci, která by byla vhodná pro „ozářené“ pacienty, klasifikaci, která bude obsahovat pomocná kritéria.

Výhodou ambulantního použití NBI v oblasti hrtanu a hypofaryngu je možnost většího pohybu pomocí flexibilního endoskopu. Na druhé straně je větší „komfort“ vyšetření v celkové anestezii, které umožňuje pečlivou kontrolu slizničního povrchu zahrnující i možnost palpačního vyšetření suspektních oblastí s provedením cílené biopsie. RT nebo CHRT může vést k podstatné změně – tuhosti měkkých tkání, což je nepříznivým faktorem při vyšetření přímou laryngoskopií [63]. Pokud je ale dobrá expozice pozorované oblasti je zvětšovací endoskopie s HDTV NBI nepochybně velkou výhodou. Slizniční povrch může být vizualizovaný na velmi malou vzdálenost a ve velkém zvětšení. To dává více informací o pozorované oblasti. Nicméně je potřebné zvážit endoskopické přístupy jako doplňkové metody, a proto by měla být efektivita a přesnost NBI metody měřena výsledky obou přístupů [63].

Ve skupině III s použitím flexibilní NBI endoskopie v rámci dispenzarizace pacientů byl zaznamenán v 26,1 % větší rozsah léze ve srovnání s konvenčním bílým světlem, u 17,4 % pacientů byly zjištěny nové léze, které nebyly zobrazeny v konvenčním bílém světle.

Transnazální videoendoskopické vyšetření s NBI odhalilo suspektní nález u 39,7 % pacientů, u 60,3 % byl nález v NBI nesuspektní. Histopatologická analýza verifikovala pozitivní nález (prekancerózní nebo maligní změny) u 52,2 %, u 47,8 % pacientů byl výsledek histologie negativní. Studie prokázala význam flexibilní NBI endoskopie také ve skupině pacientů s nesuspektním nálezem při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI 35/58 (60,3 %) pacientů, kdy při následném dlouhodobém a opakovaném sledování nedošlo ke vzniku suspektní léze.

Celková shoda ambulantní flexibilní NBI endoskopie a histopatologické analýzy byla 81,0 %. Dle Kappa indexu ( $K = 0,568$ ) byla prokázána střední (průměrná) shoda mezi NBI a histopatologickým vyšetřením. Nízkou specifitu (76,1 %) lze vysvětlit vyšším procentem falešně pozitivních nálezů v důsledku abnormálního uspořádání IPCL v ozářeném terénu, které imitují patologickou vaskularizaci u maligních nádorů. Ve skupině III byl největší výskyt falešně pozitivních nálezů během prvního roku sledování pacientů (54,5 %), v dalších dvou letech se počet výrazně snížil. Do nízké specifity se také promítlo relativně malé množství pacientů a velmi pravděpodobně i snaha nepodhodnocovat nálezy zjištěné při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI. Pozitivem je, že v naší skupině III byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita 100 %, což znamená, že jsme nezaznamenali žádný falešně negativní výsledek.

Při použití HDTV NBI peroperačně jsme v korelaci s histopatologickým vyšetřením zaznamenali vysokou senzitivitu (91,7 %), ale nízkou specificitu (36,4 %), což je zapříčiněno až 7/18 (38,9 %) falešně pozitivních nálezů.

Slibnější byly výsledky zahraniční studie Piazza a kol. (2010), která potvrdila význam NBI i u pacientů po onkologické léčbě (RT/RCHT), kde výsledkem je až 100 % senzitivita a 98 % specificita [69]. Seletovali skupinu 59 pacientů. Primární vyšetření konvenčním bílým světlem neodhalilo žádné patologické změny. Při použití flexibilní endoskopie s NBI byly nalezeny suspektní změny u 13 pacientů (22 %), u kterých byl nález typických změn mikrovaskulární architektiky definujících pozitivní nález v NBI [69]. Všichni pacienti následně podstoupili přímou laryngoskopii v celkové anestezii s použitím konvenčního bílého světla a HDTV NBI. Chirurgická resekce byla v rozsahu respektujícím výsledek předoperačního a peroperačního nálezu pomocí HDTV NBI. Výsledek histopatologického vyšetření byl korelován s klinickým nálezem v předoperačním a peroperačním endoskopickém vyšetření. Byla prokázána vysoká senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPH) a negativní prediktivní hodnota (NPH) u všech použitých metod vyšetření. Nejvyšší hodnoty byly získány kombinací NBI a bílé endoskopie s vysokou rozlišovací schopností (HDTV NBI + WLE) – senzitivita 100 %, specificita 98 %, PPH 92 % a NPH 100 % [69]. Za problematickou část studie považujeme interpretaci skutečně negativních nálezů při videoendoskopickém vyšetření. Až opakované negativní nálezy jsou považovány za skutečně negativní (TN). V popsané studii byla krátká doba sledování pacientů (5–24 měsíců s průměrem 10 měsíců). Ve skupině III byla průměrná doba sledování 34,3 měsíců, minimální počet ambulantních NBI vyšetření bylo 4, maximální 12 (průměr 7 vyšetření), u žádného z pacientů zařazených do studie primárně jako skutečně negativní se během sledování nález nezměnil na suspektní.

Do studie Zábrodský a kol. (2014) bylo zahrnuto celkem 66 pacientů, kteří byli primárně léčeni pomocí RT nebo CHRT s kurativním záměrem [63]. Pokud byla identifikována suspektní léze při ambulantním vyšetření, biologická povaha léze byla následně ověřena histologicky. Transnazální videoendoskopické vyšetření s NBI odhalilo suspektní nález (recidivu nebo perzistenci tumoru) u 17 pacientů (25,8 %), z toho 14 suspektních lézí nebylo vizualizovaných v konvenčním bílém světle. Všech 17 lézí bylo patrné i při peroperačním použití NBI. Navíc dvě další patologické léze byly zachyceny pouze v průběhu vyšetření v celkové anestezii pomocí HDTV NBI [63], biopsie z těchto lézí potvrdila přítomnost dlaždicobuněčného karcinomu. To potvrzuje „přidanou hodnotu“ zvětšovací endoskopie v kombinaci s NBI

HDTV. Histopatologická analýza potvrdila maligní původ suspektních lézí v 15/19 případech (79 %), ve čtyřech případech (21 %) byla histologie negativní [63]. Většina histologicky verifikovaných recidiv nádorového onemocnění byla do tři let od ukončení primární léčby, u třech pacientů byl nádor prokázán do 6 měsíců. Pozitivem studie byla poměrně dlouhá doba sledování 31,3 měsíců (12–48 měsíců). Většina dalších publikovaných zahraničních studií má kratší dobu sledování, jejich výsledky (senzitivita 92 %, specificita 76 %, PPH 96 % a NPH 91 %) demonstrují, že ambulantní transnazální endoskopie s NBI je velmi užitečnou metodou pro sledování pacientů s karcinomy hrtanu a hypofaryngu primárně léčených radioterapií [63, 69].

Ve studii Lin et al. (2010) bylo celkem 206 pacientů po předchozí léčbě maligních tumorů v oblasti hlavy a krku [127]. U 141 pacientů (68,4 %) byla RT součástí léčebného protokolu. Autoři identifikovali 68 slizničních lézí pomocí transnazální flexibilní videoendoskopie s NBI. Z toho v 62 případech (91,2 %) byl histologicky prokázán dlaždicobuněčný karcinom (carcinoma in situ nebo invazivní dlaždicobuněčný karcinom). Studie rovněž demonstruje, že největší benefit NBI ve srovnání s konvenčním bílým světlem je v detekci carcinoma in situ v ozářeném terénu po léčbě orofaryngeálních a hypofaryngeálních tumorů. Limitací studie je poměrně krátká doba sledování pacientů (12–18 měsíců s průměrem 15,8 měsíců) [127].

## **8 Závěr**

### **8.1 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina I)**

NBI endoskopie hraje klíčovou roli ve včasné detekci prekancerózních a maligních změn sliznic hrtanu a hypofaryngu v předoperační diagnostice se senzitivitou 82,1 % a specificitou 90,9 % (použití klasifikace Ni), což představuje významný rozdíl je ve srovnání s WLE (senzitivita 67,6 % a specificita 88,3 %). V případě hodnocení cévních změn v NBI pomocí Arensovy klasifikace byla dosažena ještě vyšší senzitivita (90,6 %). Celková shoda konvenční bílé endoskopie a histologického vyšetření byla 78,5 %, celková shoda NBI a histologického vyšetření 87,4 % (Ni klasifikace) a 91,1 % (Arensova klasifikace). Velký praktický význam je zachycení většího rozsahu a nových lézí pomocí NBI ve srovnání s konvenčním bílým světlem. Nové léze byly zjištěny u 6 % pacientů, větší rozsah léze u 36 % pacientů, což umožňuje naplánování správného rozsahu chirurgického výkonu. Archivace NBI nahrávek a systematický popis vaskulární kresby umožňuje zdokonalení hodnocení diskrétních epitelálních změn v čase, což je důležité pro observaci především prekancerózních lézí nebo i recidivující respirační papilomatózy.

### **8.2 Využití konvenčního bílého světla (WLE) a videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) během operačního výkonu při detekci prekancerózních a nádorových změn na sliznicích hrtanu a hypofaryngu (skupina II)**

NBI (HDTV NBI) zásadním způsobem přispívá v hodnocení rozsahu léze v rámci peroperační vizualizace. Na základě změn slizniční vaskularizace zobrazených při NBI endoskopii lze se statisticky významnou přesností diferencovat benigní a maligní cévní změny. Senzitivita a specificita NBI při hodnocení IPCL podle Ni klasifikace byla 92,5 % a 91,2 %, v případě použití Arensovy klasifikace až 96,2 % a 92,8 %. Naproti tomu senzitivita konvenční



endoskopie v bílém světle v odlišení benigních slizničních lézí od prekancerózních a maligních změn byla nižší (82,1 %) a specificita téměř srovnatelná 91,7 %. Metoda NBI významně přispívá k co nejpřesnější detekci okrajů patologické léze s cílem zvolit správný rozsah chirurgického výkonu, aby po operaci byl minimalizován výskyt pozitivních resekcí okrajů. Význam HDTV NBI dokazuje nález většího rozsahu léze ve 22,1 % případů a v 17,6 % detekce nových lézí, které nebyly zachyceny v konvenčním bílém světle. Dle Kappa indexu ( $K = 0,834$ ) byla prokázána téměř úplná shoda NBI a histopatologického vyšetření.

### **8.3 Využití videoendoskopie s úzkopásmovým zobrazením (NBI) v ambulantním režimu při detekci perzistujících nebo recidivujících slizničních lézí u pacientů po kurativní nebo adjuvantní radioterapii (RCHT) (skupina III)**

Transnazální flexibilní endoskopie s NBI představuje zlepšení v optických diagnostických metodách stran záchytu rekurence nebo perzistence nádorového onemocnění. Podmínkou je správná interpretace NBI nálezů zkušeným endoskopistou. Jde především o odlišení změn, které jsou následkem onkologické léčby, od skutečné perzistence, případně recidivy nádorového onemocnění. Příčinou vyššího počtu falešně pozitivních nálezů a tím nízké specificity (76,1 %) ve skupině III, byla nedostatečná zkušenost s NBI metodou na začátku používání v ozářeném terénu, kdy více než polovina falešně pozitivních nálezů (54,5 %) byla v prvním roce sledování. Důvodem je častější nález abnormálního uspořádání IPCL v ozářeném terénu jako následek postradiačních změn. Tyto změny imitují patologickou vaskularizaci u maligních nádorů. Do nízké specificity se také promítlo relativně malé množství pacientů a velmi pravděpodobně i snaha nepodhodnocovat nálezy zjištěné při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI. Pozitivem je, že mezi histologicky hodnocenými pacienty byla senzitivita 100 %, což znamená, že jsme nezaznamenali žádný falešně negativní výsledek. Pacienti s primárně nesuspektním NBI nálezem („skutečně“ negativní pacienti) se v průběhu dlouhodobého ambulantního sledování nestali pozitivními. Přesně tato skupina pacientů s nesuspektním nálezem při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI, kde byla v minulosti nutnost vyšetření v celkové anestezii, může být nyní dlouhodobě sledována. Uvedený přístup je zvláště pozitivně hodnocen u pacientů s postradiačním obtížným otevíráním úst, kde je obtížná intubace nebo otoky v oblasti hrtanu, kde je vyšší riziko tracheostomie při vyšetření v celkové anestezii.

## 9 Literatura

1. **Lukeš P, Zábrodský M, Lukešová E. et al.:** Narrow Band Imaging (NBI) – endoskopická metoda pro diagnostiku karcinomů hlavy a krku. *Otorinolaryng a Foniatri /Prague/* 2013; 62 (4): 173–9.
2. **Hughes OR, Stone N, Kraft M et al.:** Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck* 2010; 32 (11): 1544–53.
3. **Ni XG, Wang GQ:** The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep* 2016; 18 (10): 1–7.
4. **Lukeš P, Lukešová E, Zábrodský M a kol.:** Endoskopické optické zobrazovací metody v diagnostice nádorů hrtanu. *Čas Lék čes* 2017; 156 (4): 192–196.
5. **Piazza C, Del Bon F, Peretti G et al.:** „Biologic endoscopy“: optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19 (2): 67–76.
6. **Piazza C, Cocco D, Del Bon F et al.:** Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011; 31(2): 70–5.
7. **Hybášek I, Vokurka J:** Nemoci hrtanu. *Otorinolaryngologie. Karolinum* 2006, s. 255–283, ISBN 80-246-1019.
8. **Dršata J, Vydrová J, Zeleník K a kol.:** Zánětlivá onemocnění hrtanu. V: Dršata J a kol. *Foniatric-hlas. Edice Medicina hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš* 2011, s. 163–179, ISBN 978-80-7311-116-8.
9. **Hybášek I, Vokurka J:** Nemoci hrtanu. *Otorinolaryngologie. Karolinum* 2006, s. 215–246, ISBN 80-246-1019.
10. **Dršata J, Vydrová J, Chrobok V a kol.:** Benigní hrtanové léze. V: Dršata J a kol. *Foniatric-hlas. Edice Medicina hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš* 2011, s. 180–194, ISBN 978-80-7311-116-8.
11. **Šebová I, Dršata J, Zábrodský M a kol.:** Onkologická problematika ve foniatrici. V: Dršata a kol. *Foniatric-hlas. Edice Medicina hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš* 2011, s. 195–216, ISBN 978-80-7311-116-8.
12. **Li X, Gao L, Li H et al.:** Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013; 207 (3): 479–88.
13. **Panwar A, Lindau R, Wieland A:** Management of premalignant lesions of the larynx. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13 (9): 1045–51.
14. **Avila DD, D'Ávila J, Góis C et al.:** Premalignant Laryngeal Lesions: Twenty-Year Experience in Specialized Service. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014; 18 (4): 352–56.
15. **Ferlito A, Devaney KO, Woolgar JA et al.:** Squamous Epithelial Changes of the Larynx: Diagnosis and Therapy. *Head Neck* 2012; 34 (12): 1810–16.
16. **Gale N, Blagus R, El Mofty SK et al.:** Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions—a proposed unified classification. *Histopathology* 2014; 65 (4): 456–64.

17. **Gale N, Poljak M, Zidar N:** Update from the 4<sup>th</sup> 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. *Head Neck Pathol* 2017; 11 (1): 23–32.
18. **Dispenza F, De Stefano A, Marchese D et al.:** Management of laryngeal precancerous lesions. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39 (3): 280–3.
19. **Barnes L, Eveson JW, Reichart PA et al.:** World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press, Lyon 2005: 10–80.
20. **Young CK, Lin, WN, Lee LY et al.:** Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading. *Laryngoscope* 2015; 125 (2): 62–6.
21. **Peretti G, Piazza C, Berlucchi M et al.:** Pre – and intraoperative assessment of mild–cord erythroplakias: a prospective study on 52 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260 (10): 525–28.
22. **Ricci G, Mollini E, Faralli M et al.:** Retrospective study on precancerous laryngeal lesions: long–term follow–up. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23 (5): 362–7.
23. **Shah FD, Begum R., Vajaria B et al.:** A review on salivary genomics and proteomics biomarkers in oral cancer. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26 (4): 1–12.
24. **Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR et al.:** An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 (1): 31–50.
25. **Klozar J:** Nádory dýchacích cest. V: Čelakovský P. a kol. Krční metastázy. Edice Medicína hlavy a krku. 1. Vydání, Havlíčkův Brod. Tobiáš 2012, s. 221–231, ISBN 978-80-7311-131-1.
26. **Sessions DG, Lenox J, Spector GJ.:** Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005; 115 (8): 1402–10.
27. **Garas J, McGuirt WF:** Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006; 27 (1): 1–4.
28. **Shah JP, Shaha AR, Spiro RH et al.:** Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* 1976; 132 (4): 439–43.
29. **Švec J, Dršata J, Holý R:** Optická vyšetření. V: Dršata J a kol. Foniatrie–hlas. Edice Medicína hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš 2011, s. 64 - 73, ISBN 978-80-7311-116-8.
30. **Lukeš P, Zábrodský M, Plzák J a kol.:** Úloha NBI v endoskopické diagnostice dlaždicových karcinomů hlavy a krku. *Endoskopie* 2012; 21(1): 15–9.
31. **Inoue H, Kaga M, Ikeda H et al.:** Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (1): 41–8.
32. **Astl J, Dědková J, Žižka J a kol.:** Zobrazovací vyšetření. V: Čelakovský P. a kol. Krční metastázy. Edice Medicína hlavy a krku. 1. Vydání, Havlíčkův Brod. Tobiáš 2012, s. 62–76, ISBN 978-80-7311-131-1.
33. **Joshi V, Wadhwa V, Mukheri S et al.:** Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging* 2012; 22 (3): 209–26.

34. **Zbären, P., Caversaccio, M., Thoeny, H.C.:** Radionecrosis or tumor recurrence after radiation of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135 (6): 838–43.
35. **Vandecaveye, V., De Keyzer, F., Nuyts, S. et al.:** Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weight MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 960–71.
36. **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): 288–96.
37. **Lin YC, Wang WH, Lee KF:** Value of narrow band imaging endoscopy in early mucosal head and neck cancer. *Head Neck* 2012; 34 (11): 1574–9.
38. **Malzahn K, Dreyer T, Glanz H et al.:** Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 2002; 112 (3): 488–93.
39. **Arens C, Dreyer T, Glanz H et al.:** Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(2): 71–6.
40. **Arens C, Reussner D, Woenkhaus J et al.:** Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 (6): 621–26.
41. **Fielding D, Agnew J, Wright D et al.:** Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142 (3): 20–6.
42. **Zargi M, Fajdiga I, Smid L.:** Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257 (1): 17–23.
43. **Abels C, Fritsch C, Bolsen K et al.:** Photodynamic therapy with 5–aminolaevulinic acid – induced porphyrins of an amelanotic melanoma in vivo. *J Photochem Photobiol B* 1997; 40 (1): 76–83.
44. **Lukes P, Zabrodsky M, Lukesova E et al.:** The role of NBI HDTV Magnifying endoscopy in the Prehistologic Diagnosis of Laryngeal Papillomatosis and Spinocellular Cancer. *BioMed Res Int* 2014; article ID 285486.
45. **Arens C, Betz C, Kraft M et al.:** Narrow Band Imaging for early diagnosis of epithelial dysplasia and microinvasive tumors in the upper aerodigestive tract. *HNO* 2017; 65 (Suppl.1): 5–12.
46. **Andrea M, Dias O, Santos a et al.:** Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new technique for endoscopic examination of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; (104): 333–39.
47. **Wardrop PJ, Sim S, McLaren K et al.:** Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study. *J Laryngol Otol* 2000; 114 (6): 437–40.
48. **Arens C, Voigt–Zimmermann S.:** Contact endoscopy of the vocal folds in combination with narrow–band imaging (compact endoscopy). *Laryngorhinootol* 2015; 94 (3): 150–2.
49. **Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C et al.:** Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2015; 125 (7): 1600–6.

50. **Warnecke A, Averbeck T, Leinung M et al.:** Contact endoscopy for the evaluation of the pharyngeal and laryngeal mucosa. *Laryngoscope* 2010; 120 (2): 253–8.
51. **Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA et al.:** a fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (5): 686–95.
52. **Amos WB, White JG:** How the confocal laser scanning microscope entered biological research. *Biol Cell* 2003; 95 (6): 335–42.
53. **Volgger V, Girschick S, Ihrler S et al.:** Evaluation of confocal laser endomicroscopy as an aid to differentiate primary flat lesions of the larynx: a prospective clinical study. *Head Neck* 2016; 38 (Suppl.1): E1695-E1704.
54. **Huang D, Swanson EA, Lin CP et al.:** Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254 (5035): 1178–81.
55. **Sattler E, Kastle R, Welzel J.:** Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt* 2013; 18 (6): 061224.
56. **Tearney G, Brezinski M, Bouma S et al.:** In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 1997; 276 (5321): 2037–9.
57. **Wong BJ, Jackson RP, Guo S et al.:** In vivo optical coherence tomography of the human larynx: normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope* 2005; 115 (11): 1904–11.
58. **Shakhov AV, Terentjeva AB, Kamensky VA et al.:** Optical coherence tomography monitoring for laser surgery of laryngeal carcinoma. *J Surg Oncol* 2001; 77 (4): 253–8.
59. **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): 409–14.
60. **Piazza C, Dessouky O, Peretti G:** Narrow– band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28 (2): 49–54.
61. **Piazza C, Del Bon F, Peretti G et al.:** Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20 (6): 472–6.
62. **Lukes P, Zabrodsky M, Plzak J.:** et al.: Narrow Band Imaging (NBI)–Endoscopic Method for Detection of Head and Neck Cancer. In *Amornyotin. S.: Endoscopy*. ISBN 978-953-51-1071-2, Published April 30, 2013 under CC BY 3.0 license.
63. **Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E:** The role of Narrow Band Imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *BioMed Research International* 2014; article ID 175398.
64. **Muto M, Horimatsu T, Ezo Y et al.:** Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (8): 1333–46.
65. **Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y et al.:** New diagnostic method based on color imaging using Narrow band imaging (NBI) endoscopy system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 (5): AB125.
66. **Sharma, P., Bansal, A., Mathur, S. et al.:** The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett’s esophagus. *GastrointestEndoscop* 2006; (64): 167–175.

67. **Uedo N., Ishihara R., Iishi H. et al.:** A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38 (8): 819–24.
68. **Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.:** The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (7): 1017–23.
69. **Piazza C, Cocco D, Benedetto L et al.:** Role of narrow –band imaging and high–definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (9): 1423–8.
70. **Peery AF, Hoppo T, Garman KS et al.:** Feasibility, safety, acceptability, and yield of office–based, screening, transnasal esophagoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (5): 945–53e2.
71. **Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.:** The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (7): 1017–23.
72. **Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.:** The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138 (4): 446–51.
73. **Piazza C, Paderno A, Grazioli F et al.:** Laryngeal exposure and margin status in glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Laryngoscope* 2018; 128 (5): 1146–51.
74. **Garofolo S, Piazza C, Bon FD et al.:** Intraoperative Narrow Band Imaging Better Delineates Superficial Resection Margins During Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 124 (4): 1–5.
75. **Hayashi T, Muto M, Hayashi R et al.:** Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (6): 537–41.
76. **Staníková L, Kučová H, Walderová R et al.:** Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu. *Klin Onkol.* 2015; 28 (2): 116–20.
77. **Fujii S, Yamazaki M, Muto M et al.:** Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of subepithelial invasion of superficial–type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 56 (4): 510–22.
78. **Špičák J.:** Nové zobrazovací metody v endoskopické diagnostice nádorů trávicího ústrojí. *Čas Lék čes* 2016; 155 (1): 13–22.
79. **Arens C, Piazza C, Andrea M et al.:** Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273 (5): 1207–14.
80. **Schossee A, Voigt–Zimmermann S, Kropf S et al.:** Evaluation of a classification model of horizontal vascular lesions of the vocal folds. *Laryngo-Rhino-Otol* 2016; 95 (4): 245–50.
81. **Arens C, Glanz H, Voigt–Zimmermann S :** Vascular lesions of vocal folds–Part 2: vertical vascular lesions. *Laryngo-Rhino-Otol* 2015; 94 (11): 738–44.
82. **Emiliani E, Talso M, Baghdadi M et al.:** Evaluation of the SPIES™ modalities image quality. *Int Braz J Urol* 2017; 43(3): 476–80.
83. **Staníková L, Walderová R , Jančatová D. et al.:** Comparison of narrow band imaging and the Storz Professional Image Enhancement System for detection of laryngeal and hypopharyngeal pathologies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (7): 1819–25.

84. **Kamphuis GM, De Bruin DM, Fallert J et al.:** Storz professional Image Enhancement System: a new technique to improve endoscopic bladder imaging. *J Cancer Sci Ther* 2016; 8 (3): 71–7.
85. **Gál B, Mrzena L, Hort P.:** Prekancerózy v ORL oblasti. *Klin Onkol* 2013; 26 (Suppl): 13–16.
86. **Gallo A, De Vincentiis M, Della Rocca C et al.:** Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathological study with long–term follow–up on 259 patients. *Head Neck* 2001; 23 (1): 42–7.
87. **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 (4): 227–31.
88. **Remacle M, Van Haverbek C, Eckel H et al.:** Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 (5): 499–504.
89. **Silver, C.E., Beitler, J.J., Shaha, J.P. et al.:** Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (9): 1333 - 52.
90. **Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS et al.:** Use of Larynx–Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36 (11): 1143–69.
91. **Hartl DM, Brasnu DF:** Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48 (4): 611–25.
92. **Warner L, Lee K, Homer JJ et al.:** Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017; 42 (3): 629–36.
93. **Ambrosch P.:** The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15 (2): 82–8.
94. **Bron LP, Soldati D, Monod ML et al.:** Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (4): 302–6.
95. **Remacle M, Hantzakos A, Eckel H et al.:** Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (7): 993–8.
96. **Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R et al.:** Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124 (11): 845–51.
97. **Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO et al.:** Endoscopic CO2 laser excision for Tis, T1 and T2 glottic carcinomas” cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 (1): 124–31.
98. **Suárez C, Rodrigo JP:** Transoral Microsurgery for Treatment of Laryngeal and Pharyngeal Cancers. *Curr Oncol Rep* 2013; 15 (2): 134–41.
99. **Vahabzadeh-Hagh AM, Zhang Z, Chhetri DK:** Hirano’s cover–body model and its unique laryngeal postures revisited. *Laryngoscope* 2017; 128 (6): 1412–18.



100. **Chan JY, Wei WI:** Current management strategy of hypopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40 (1): 2–6.
101. **Hinerman RW, Amdur RJ, Mendenhall WM et al.:** Hypopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3 (1): 41–9.
102. **Takes RP, Strojan P, Silver CE et al.:** Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head Neck* 2012; 34 (2): 270–81.
103. **Sifrer R, Rijken JA, Leemans CR et al.:** Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (10): 147 – 151.
104. **Abdullah B, Abdull Rasid NS, Lazim NM et al.:** Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 1–7.
105. **Fojtik P, Urban O, Kliment M et al.:** Chromoendoskopie. *Endoskopie* 2009; 18 (4): 139–43.
106. **Trivedi PJ, Braden B.:** Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM: Int J Med* 2013; 106 (2): 117–31.
107. **Wong Kee Song LM, Adler DG, Somogyi L et al.:** Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (4): 639–49.
108. **Ahmazada S, Tseros E, Sritharan N et al.:** The value of narrowband imaging using the Ni classification in the diagnosis of laryngeal cancer. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2020; 5 (4): 665–71.
109. **Villaseca I, Valls - Mateus M, Nogués a et al.:** Usefulness of office examination with narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma and follow-up of premalignant lesions. *Head Neck* 2017; 39 (9): 1854–63.
110. **Nonaka S, Saito Y.:** Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008; 40 (4): 347–51.
111. **Klimza H, Jackowska H, Piazza C et al.:** The role of intraoperative narrow-band imaging in transoral laser microsurgery for early and moderately advanced glottic cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85 (2): 228–36.
112. **Mehlum CS, Rosenberg T, Dyrvig AK et al.:** Can the Ni classification of vessels predict neoplasia? a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2018; 128 (1): 168–76.
113. **Garofolo S, Piazza C, Bon FD et al.:** Intraoperative Narrow Band Imaging Better Delineates Superficial Resection Margins During Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 124 (4): 1–5.
114. **Vu A, Farah CS:** Narrow band imaging: clinical application in oral and oropharyngeal cancer. *Oral Dis* 2016; 22 (5): 383–90.
115. **Piazza C, Cocco F, Del Bon F et al.:** Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol* 2010; 46 (4): 307–10.
116. **Kara MA, Freme PP, Fockens P et al.:** Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett’s esofagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64 (2): 176–85.

117. **Chang C, Lin WN, Hsin LJ et al.:** Reliability of office-based narrow-band imaging-guided flexible laryngoscopic tissue samplings. *Laryngoscope* 2016; 126 (12): 2764–69.
118. **Hosono H, Katada C, Okamoto T et al.:** Usefulness of narrow band imaging with magnifying endoscopy for the differential diagnosis of cancerous and noncancerous laryngeal lesions. *Head Neck* 2019; 41 (8): 2555–60.
119. **Yang Y, Fang J, Zhong Q, Xu W et al.:** The value of narrow band imaging combined with stroboscopy for the detection of applanate indiscernible early-stage vocal cord cancer. *Acta Otolaryngol* 2018; 138 (4): 400–6.
120. **Sakthivel P, Sikka K, Thakar a et al.:** Role of narrow band imaging in the diagnosis of laryngeal lesions: Pilot study from India. *Indian J Cancer* 2018; 55 (3): 242–7.
121. **Rzepakowska A, Sielska-Badurek E, Cruz R et al.:** Narrow band imaging versus laryngovideostroboscopy in precancerous and malignant vocal fold lesions. *Head Neck* 2018; 40 (5): 927–36.
122. **Piazza C, Dessouky O, Peretti G:** Narrow-band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28 (2): 49–54.
123. **Jackowska J, Klimza H, Winiarski P et al.:** The usefulness of narrow band imaging in the assessment of laryngeal papillomatosis. *Plos One. Research article* 2018; 72(3): 1– 3.
124. **Klimza H, Jackowska J, Tokarski M et al.:** Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplaki and overcoming the umbrella effect. *Plos One* 2017; 12 (6): 1–7.
125. **Staníková, L, Šatanková J, Kučová H et al.:** The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274 (1): 355–59.
126. **Orita Y, Kawabata K, Mitani H et al.:** Can Narrow-band Imaging be used to determine the surgical margins of superficial hypopharyngeal cancer? *Acta Med Okayama* 2008; 62 (3): 205–8.
127. **Lin YC, Watanabe W, Chen K et al.:** Narrow band imaging for early detection of malignant tumors and radiation effect after treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136 (3) : 234–9.

# 10 Přílohy

## Seznam obrázků

- Obr. 1.** Chronická atrofická laryngitida na podkladě postradiačních změn. Flexibilní endoskopie v konvenčním bílém světle (vlastní zdroj).
- Obr. 2.** Chronická hypertrofická laryngitida (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI (dominuje prosáknutí hlasivek, zadní komisury) (vlastní zdroj).
- Obr. 3.** Chronická hypertrofická laryngitida – hypertrofie vestibulárních řas (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 4.** Papilomatóza hrtanu: (A) v konvenčním bílém světle, (B) četné léze v NBI, (C) papilomatóza u dítěte (hlasivky a vestibulární řasy), (D) papilomatóza u dítěte v NBI, (E) pravá hlasivka, při fonaci se léze vykluje do glotické štěrby, (F) laryngeální plocha epiglottis s papilomem.
- Obr. 5.** Papilom levé hlasivky – peroperační nález (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 6.** Schematické znázornění procesu kancerogenézy. Převzato ze Shah et al. (Indian Journal of Clinical Biochemistry 2011).
- Obr. 7.** Hyperplázie dlaždicobuněčného epitelu hrtanu, (A) endoskopický nález (leukoplakie pravé hlasivky), (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x (zdroj FÚP FN Hradec Králové).
- Obr. 8.** Sliznice hrtanu krytá dlaždicobuněčným epitelem, (A) endoskopický obraz, (B) histopatologický nález (barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x), zdroj FÚP FN Hradec Králové.
- Obr. 9.** Dysplázie (high – grade) dlaždicobuněčného epitelu hrtanu. (A) endoskopický nález, (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x (zdroj FÚP FN Hradec Králové).
- Obr. 10.** Středně – diferencovaný rohovějící dlaždicobuněčný karcinom hrtanu, (A) endoskopický nález na pravé hlasivce, (B) histopatologický nález, barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x (zdroj FÚP FN Hradec Králové).
- Obr. 11.** (A) leukoplakie pravé hlasivky v konvenční endoskopii s bílým světlem, (B) leukoplakie obou hlasivek (v NBI modu fyziologická vaskularizace v okolí leukoplakie – značeno červenou šipkou) (vlastní zdroj).
- Obr. 12.** Invazivní spinocelulární karcinom pravé hlasivky.
- Obr. 13.** Glotický karcinom s postižením obou hlasivek a přední komisury (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI (vlastní zdroj).

- Obr. 14.** Pokročilý dlaždicobuněčný karcinom hypofaryngu s prorůstáním do supraglotické části hrtanu (A) postižení aryepiglotické řasy oboustranně, (B) tumorózní infiltrace aryepiglotické řasy vlevo (v NBI patologická kresba IPCL – značeno červenou šípkou) (vlastní zdroj).
- Obr. 15.** Princip Narrow Band Imaging. Převzato z Lukeš et al. Otorinolaryngologie a Foniatrie 2013.
- Obr. 16.** Schéma větvení epiteliální vaskularizace – longitudinální. Převzato z Arens et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016.
- Obr. 17.** Schéma větvení epiteliální vaskularizace – perpendikulární. Převzato z Arens et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016.
- Obr. 18.** Papilomatóza laryngeální plochy epiglotis v NBI (A), dlaždicobuněčný karcinom aryepiglotické řasy vpravo v NBI (B) (vlastní zdroj).
- Obr. 19.** Fyziologický nálezn na hlasivkách (A) v bílém světle, (B) v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 20.** Cévní vaskularizace Reinkeho otoku obou hlasivek – rozvětvené IPCL II. typu (dle Ni klasifikace) (vlastní zdroj).
- Obr. 21.** Leukoplakie pravé hlasivky (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI – část větvení klíček kryto bílou sliznicí (IPCL III. typu dle Ni) (vlastní zdroj).
- Obr. 22.** Leukoplakie obou hlasivek – v NBI modu v oblasti přední komisury patologický typ vaskularizace – IPCL Va typu dle Ni – „browndots“ (vlastní zdroj).
- Obr. 23.** Dlaždicobuněčný karcinom supraglotické a glotické oblasti vpravo (v NBI patologické IPCL Va typu dle Ni) (vlastní zdroj).
- Obr. 24.** Dlaždicobuněčný karcinom (A) pravé hlasivky a pravé vestibulární řasy, (B) s nemožností hodnocení vaskularizace v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 25.** Princip IMAGE1 S (A) schematické znázornění absorpční krivky hemoglobinu při vlnové délce od 400-700 nm, (B) schematické vysvětlení konkrétních modů IMAGE1 S. Převzato z Kamhuis et al. Journal of Cancer Science and Therapy 2016.
- Obr. 26.** Mikroskopická stavba hlasivky (Hirano 1993) – převzato <http://pfyziolmysl.upol.cz>
- Obr. 27.** Schematický přehled endoskopických chordektomií dle Remacle (řezy v horizontální a frontální rovině). Převzato Remacle et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000.
- Obr. 28.** Dlaždicobuněčný karcinom hrtanu (A) supraglotická část, (B) pravá hlasivka a vestibulární řasa – nevalidnost vyšetření v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 29.** (A) endoskopická věž Olympus, (B) flexibilní endoskop, (C) místo zavádění flexibilního endoskopu transnazálně – označeno a a B (levá strana dutiny nosní) (vlastní zdroj).
- Obr. 30.** Šíření patologické vaskularizace na vestibulární řasu vpravo (vlastní zdroj).

- Obr. 31.** Dlaždicobuněčný karcinom glotis T1b (A) leukoplakie obou hlasivek v bílém světle, (B) leukoplakie obou hlasivek v NBI, červenou šipkou značena patologická vaskularizace Va typu dle Ni (vlastní zdroj).
- Obr. 32.** Leukoplakie obou hlasivek a přední komisury (A) identifikace cévní kresby v NBI možná pouze v okolí léze, (B) identifikace cévní kresby i centru léze (vlastní zdroj).
- Obr. 33.** Karcinom in situ v oblasti obou hlasivek a přední komisury (A) v konvenčním bílém světle, (B) v NBI modu – IPCL Va dle Ni, perpendikulární typ vaskularizace III dle Areense (značeno červenou šipkou) (vlastní zdroj).
- Obr. 34.** „Sniffing“ pozice pacienta při direktní laryngoskopii – kombinace flexe krku a extenze hlavy (vlastní zdroj).
- Obr. 35.** Umístění tubusu závěsného Kleinssasserova laryngoskopu s hrudní opěrkou.
- Obr. 36.** Instrumentárium NBI (A) endoskopická věž, (B) kamerová hlava k rigidnímu endoskopu (vlastní zdroj).
- Obr. 37.** Endoskopický pohled v celkové anestezii (A) leukoplakie pravé hlasivky v konvenčním bílém světle, (B) leukoplakie pravé hlasivky v NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 38.** Postiradiační změny v oblasti hrtanu (A) ambulantní vyšetření v konvenčním bílém světle, (B) ambulantní vyšetření s použitím NBI (vlastní zdroj).
- Obr. 39.** Typický vzhled sliznice s viditelnými postradiačními změnami: (A) zahlenění, postradiační otoky arytoidních hrbolů v konvenčním bílém světle, (B) uniformní rozmístění rozšířených IPCL IV typu (značeno modrou šipkou) (vlastní zdroj).
- Obr. 40.** Recidiva karcinomu glotické části hrtanu po RT (červenou šipkou značena patologická vaskularizace v NBI v oblasti zadní komisury) (vlastní zdroj).
- Obr. 41.** Jizva po chordektomii typ III vpravo pro dlaždicobuněčný karcinom pravé hlasivky a přední komisury cT1a (A) v konvenčním bílém světle, (B) jasně ohraničené patologické ložisko v NBI v oblasti jizvy v přední komisurě (značeno červenou šipkou) – histologicky karcinom in situ (vlastní zdroj).
- Obr. 42.** Recidiva dlaždicobuněčného karcinomu piriformního sinu vpravo: (A) v konvenčním bílém světle, (B) jasně ohraničené patologické ložisko v NBI (značeno modrou šipkou) (vlastní zdroj).
- Obr. 43.** Stav po radioterapii pro dlaždicobuněčný karcinom glotické části hrtanu cT3N0M0: (A) patologická vaskularizace v NBI – IPCL Va typu dle Ni v oblasti pravé hlasivky a přední komisury - histologicky potvrzena recidiva karcinomu, (B) patologická vaskularizace v oblasti levé vestibulární řasy – Vb typu dle Ni (značeno modrým kruhem) – histologicky high –grade dysplázie (vlastní zdroj).

## Seznam grafů

- Graf 1.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření (A) benigní typ vaskularizace v NBI, (B) maligní typ vaskularizace v NBI (skupina I).
- Graf 2.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace v souboru pacientů – klasifikace dle Areense (skupina I).
- Graf 3.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření (A) benigní typ vaskularizace v NBI, (B) maligní typ vaskularizace v NBI (skupina II).
- Graf 4.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace v souboru pacientů – klasifikace dle Areense (skupina II).
- Graf 5.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření (A) benigní typ vaskularizace v NBI, (B) maligní typ vaskularizace v NBI (skupina III).
- Graf 6.** Porovnání nálezů při flexibilní ambulantní NBI endoskopii a zvětšovací peroperační HDTV NBI endoskopii ve skupině III (klasifikace dle Ni a histopatologická analýza).
- Graf 7.** Zastoupení longitudinální a perpendikulární vaskularizace v souboru pacientů – klasifikace dle Areense (skupina III).

## Seznam tabulek

- Tab. 1.** Malignizační potenciál laryngeálních dysplázií.
- Tab. 2.** WHO a Ljubljanská klasifikace prekanceróz hrtanu. Převzato Barnes et al. Pathology and genetics of head and neck tumours 2005.
- Tab. 3.** Přehled optických zobrazovacích metod. Převzato Lukeš et al. Časopis lékařů českých 2017.
- Tab. 4.** Využití NBI endoskopie. Převzato Lukeš et al. Otorinolaryngologie a Foniatrie 2013.
- Tab. 5.** Klasifikace IPCL dle Ni. Převzato z Ni et. al. J. Laryngol. Otol. 2010.
- Tab. 6.** Přehled longitudinálních a perpendikulárních změn hlasivek. Převzato z Arens et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016.
- Tab. 7.** Přehled endoskopických chordektomií dle Remacle. Převzato Remacle et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000.
- Tab. 8.** Indikace pro endoskopickou endolaryngeální laserovou chirurgii. Převzato Remacle et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007.
- Tab. 9.** Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině I (praktická část).
- Tab. 10.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) výsledku histologického vyšetření (n – počet, % - procento histologických změn) – skupina I.
- Tab. 11.** Přehled vlastních výsledků – skupina I (statistické zpracování).
- Tab. 12.** Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině II (praktická část).
- Tab. 13.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření – skupina II.
- Tab. 14.** Přehled vlastních výsledků – skupina II (statistické zpracování).
- Tab. 15.** Pohlaví, věk, nikotinismus a symptomatologie ve skupině III (praktická část).
- Tab. 16.** Procentuální zastoupení jednotlivých stádií nádorového onemocnění v dané lokalitě – skupina III.
- Tab. 17.** Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku histologického vyšetření (n – počet, % - procento histologických změn) – skupina III.
- Tab. 18.** Výsledky ambulantní flexibilní NBI endoskopie a histologického vyšetření.
- Tab. 19A.** Přehled vlastních výsledků – skupina III (ambulantní flexibilní NBI).
- Tab. 19B.** Statistická analýza ambulantní NBI endoskopie a histologického vyšetření.



- Tab. 20A.** Přehled vlastních výsledků – skupina III (peroperační HDTV NBI).
- Tab. 20B.** Statistická analýza peroperační HDTV NBI a histologického vyšetření.
- Tab. 21.** Srovnání senzitivity a specificity při použití konvenčního bílého světla a NBI endoskopie při vyšetřování patologie hrtanu a hypofaryngu. Převzato Ni et. al. Curr Oncol Rep 2016.
- Tab. 22.** Přehled vlastních výsledků (srovnání senzitivity a specificity NBI ve třech sledovaných skupinách I-III).