

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Otorinolaryngologická klinika

**Využití nových endoskopických metod v diagnostice patologických lézí
v oblasti hrtanu a hypofaryngu**

Disertační práce v oboru otorinolaryngologie

MUDr. Lucia Staníková

Olomouc, 2018

Disertační práce byla vypracována
na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Fakultní nemocnice v Ostravě
přednosta Prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

v rámci kombinovaného postgraduálního studia
na Otorinolaryngologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
přednosta Prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.

Studium využití nových endoskopických metod, které probíhá na Klinice otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku Fakultní nemocnice v Ostravě, bylo realizováno v rámci projektů
Institucionální podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky, RVO – FNOs/2012, RVO
– FNOs/2014, RVO – FNOs/2015 a RVO – FNOs/2017.

Uchazeč:

MUDr. Lucia Staníková

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Fakultní nemocnice Ostrava

Školitel:

Prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Fakultní nemocnice Ostrava

Prohlášení

Prohlašuji, že předložená práce je původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením školitele prof. MUDr. Pavla Komínka, Ph.D, MBA. Veškerou literaturu a další zdroje, ze kterých jsem čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu literatury.

V Ostravě, 4. dubna 2018

MUDr. Lucia Staníková

OBSAH

1 ÚVOD	6
2 CÍLE PRÁCE	8
3 TEORETICKÁ ČÁST	9
3.1 Patologické léze hrtanu a hypofaryngu	9
3.1.1 Chronická laryngitida a faryngitida	9
3.1.2 Benigní léze hrtanu	9
3.1.3 Přednádorová léze hrtanu	9
3.1.3.1 Epidemiologie a etiologie prekanceróz	10
3.1.3.2 Klinický obraz	10
3.1.3.3 Histopatologie	11
3.1.4 Maligní léze hrtanu a hypofaryngu	14
3.2 Diagnostika - endoskopické optické zobrazovací metody užívané v diagnostice lézí hrtanu a hypofaryngu	14
3.3 Narrow Band Imaging (NBI)	15
3.3.1 Princip NBI endoskopie	15
3.3.2 Využití NBI endoskopie v otorinolaryngologii	17
3.3.3 Klasifikace NBI endoskopických nálezů	18
3.3.4 Limity NBI endoskopie	23
3.4 Storz Professional Image Enhancement System (SPIES)	23
3.5 Další endoskopické optické zobrazovací metody	25
3.5.1 Chromoendoskopie s barvením sliznic Lugolovým roztokem	25
3.5.2 Autoflorescenční endoskopie	26
3.5.3 Kontaktní endoskopie	28
3.5.4 Konfokální endomikroskopie	29
3.5.5 Optická koherentní tomografie	30
3.6 Management patologických lézí	31
3.6.1 Management benigních lézí	31
3.6.2 Management prekancerózních lézí	31
3.6.3 Management maligních lézí	34
4 PRAKTICKÁ ČÁST	36
4.1 Materiál a metodika práce	36

4.1.1	Charakteristika studie	36
4.1.2	Cíle studie	36
4.1.3	Indikační a vylučující kritéria	37
4.1.4	Provedení endoskopických vyšetření	37
4.1.5	Klasifikace mikrovaskulárních slizničních změn	40
4.1.6	Rozdělení pacientů dle endoskopických nálezů	40
4.1.7	Histopatologické vyšetření	40
4.1.8	Hodnocení získaných dat	41
4.1.9	Statistická analýza	42
4.2	Výsledky	42
4.2.1	NBI a diagnostika časných karcinomů hrtanu	42
4.2.2	NBI a předhistologická diagnostika leukoplakických lézí hrtanu	44
4.2.3	NBI a SPIES a “optická” diagnostika laryngeálních a hypofaryngeálních lézí	47
5	DISKUZE	50
6	ZÁVĚR	56
7	LITERATURA	58
8	SEZNAM ZKRATEK	69
9	SEZNAM OBRÁZKŮ	70
10	SEZNAM TABULEK	73
11	SEZNAM ODBORNÝCH PUBLIKACÍ AUTORA	74
12	SOUHRN POZNATKŮ DIZERTAČNÍ PRÁCE	80
13	PODĚKOVÁNÍ	84

1 ÚVOD

Většina epiteliálních karcinomů horního aerodigestivního traktu je diagnostikována v pozdních stádiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou, chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů pak vede ke značné mutilaci postiženého jedince (95, 115). Včasný záchyt malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby (9).

Limitujícím faktorem časně diagnostiky je skutečnost, že přednádorové, ale i časně nádorové změny v oblasti hypofaryngu a hrtanu nemají specifický klinický obraz, který by se lišil od běžných zánětlivých onemocnění. Nezřídka nemocní přicházejí do ambulance až s pokročilými nálezy, mnohdy je důvodem k bližšímu vyšetřování pacientů až krční metastáza, která bývá jedním z prvních příznakem zhoubných nádorů. A i pokud se pacienti k ORL vyšetření dostaví, makroskopické slizniční změny u časných stádií nádorů vypadají velmi podobně jako chronické zánětlivé procesy a mohou být proto přehlédnuty.

Dalším faktorem, který znesnadňuje časně rozpoznání slizničních změn, je nedokonalost diagnostiky samotné. Lidské oko má při nepřímé laryngoskopii i při fibroskopickém vyšetření omezenou rozlišovací schopnost. V posledních 10-20 letech byly publikovány zkušenosti s novými endoskopickými metodami. Nutnost lokálně užívaných kontrastních látek (např. barvení sliznic Lugolovým roztokem při chromoendoskopii nebo užití metylénové modři u kontaktní endoskopie) i obtížná interpretace získaných záznamů je limitací pro zavedení těchto metod jako screeningového vyšetření nebo jejich užití k rychlému pooperačnímu zhodnocení (49, 77).

Pokrok v implementaci pokročilých endoskopických metod v posledních 10-15 letech (především v oblasti gastroenterologie, postupně pak i otorinolaryngologie) tuto situaci postupně mění (92). Nové pokročilé optické endoskopické metody (nazývané někdy předhistologické diagnostické metody) umožňují detekci slizničních změn již tehdy, kdy je prekanceróza/nádor ohraničena jen na sliznici a kdy je reálná i velmi úspěšná lokální chirurgická léčba bez mutilace pacientů (82, 84). Diagnostika časnějších stádií nemoci tedy vede k možnosti méně radikálního výkonu s lepšími funkčními výsledky (zachování lepšího hlasu, lepší kvality života) a menší morbiditou související s eliminací pooperačních poruch polykání nebo aspirací. Ne náhodou v zemích, které vedou v rozvoji pokročilých endoskopických metod (např. Japonsko), jsou nádory hypofaryngu a jícnu diagnostikovány podstatně dříve než tam, kde těchto endoskopií užíváno není (50, 92, 114). Časná detekce je při tom zcela zásadní pro účinnou léčbu a pro prognózu přednádorového/nádorového onemocnění.

Na našem pracovišti máme již více než 7 let možnost využívat pokročilé endoskopické metody s vysokým rozlišením HD - metody s technologií Narrow Band Imaging (Olympus, Tokio, Japonsko) či Storz Professional Image Enhancement System (Karl Storz, Tuttlingen, Německo). Právě od endoskopie s HD rozlišením v kombinaci se systémem NBI nebo SPIES lze očekávat výrazný přínos v rozpoznání i diskrétních slizničních změn na základě neovaskularizace typické pro nádorové procesy při provádění „optické“ biopsie.

Cílem předkládané práce je zhodnocení 7letých zkušeností s NBI a později i se SPIES endoskopií. Předkládaná práce má zhodnotit využitelnost a přínos endoskopických metod v diagnostice časných nádorů horního aerodigestivního traktu a rovněž se zaměřuje na interpretaci endoskopických nálezů ve snaze odhadnout maligní potenciál převážně laryngeálních lézí.

2 CÍLE PRÁCE

1. Zhodnotit význam HD endoskopie pro diagnostiku lézí v hrtanu a hypofaryngu.
2. Stanovit přínos NBI endoskopie pro detekci časných nádorových změn na sliznicích a určit účinnost metody pro předhistologickou diagnostiku *in vivo*.
3. Prokázat význam NBI v hodnocení slizniční vaskularizace u plošných leukoplakií hrtanu se zhodnocením změn kapilárních cévních kliček v okrajích leukoplakie, pokud nelze posoudit vaskularizaci v centru léze, a porovnat s výsledky histologických vyšetření.
4. Porovnat přínos „optické“ biopsie pomocí NBI a SPIES v diagnostice patologických lézí hrtanu a hypofaryngu.
5. Stanovit význam NBI/SPIES endoskopie v běžné klinické praxi.

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Patologické léze hrtanu a hypofaryngu

3.1.1 Chronická laryngitida a faryngitida

Chronický zánět hrtanu je charakterizován difuzním zbytněním sliznic až ložiskovými nepravidelnostmi charakteru hypertrofie nebo hyperkeratózy, bez porušení integrity sliznice. Pro edematózní formu je charakteristická tvorba subepiteliálního otoku Reinkeho prostoru (18).

Nejčastější příčinou chronické laryngitidy i faryngitidy je kouření a působení žaludečních kyselin při průniku refluxátu přes Killiánův svěrač do oblasti horních cest dýchacích a polykacích při extraezofageálním refluxu (43, 110). Působením refluxátu dochází k mikroerozím na sliznici horního aerodigestivního traktu, tvorbě neovaskularizací či granulomů (110), což potencuje rozvoj nádorového onemocnění hrtanu a hypofaryngu (94, 122). Mezi další rizikové faktory patří i nadměrná konzumace alkoholu (33).

3.1.2 Benigní léze hrtanu

Benigní hrtanové léze představují organické postižení hlasivek, přičemž změny jsou viditelné při optickém vyšetření. Nemají žádný maligní potenciál, histopatologicky se jedná většinou o pseudotumorózní útvary, vzácněji o pravé benigní tumory. Jsou především meta- a hyperplázií sliznice hrtanu.

Dle lokalizace na hrtanu lze benigní hrtanové léze rozdělit glotické léze, např. hlasivkové uzlíky, polypy, granulomy, jizvy, subepiteliální cysty, a na supraglotické léze, nejčastěji s postižením v oblasti ventrikulární řasy, arytenoidních hrbolů či epiglotis (19).

3.1.3 Přednádorové léze hrtanu

Jako přednádorové léze hrtanu jsou označovány stavy, které mají zvýšené riziko maligní transformace směrem k invazivnímu spinocelulárnímu karcinomu (6). Záchyt prekanceróz a časných stadií nádorového onemocnění má zásadní význam pro prognózu a přežití pacienta, umožňuje užití léčebných postupů, které jsou méně náročné pro pacienta, vedou k menším nežádoucím účinkům a jsou spojeny s vysokou pravděpodobností trvalého vyléčení (32).

3.1.3.1 Epidemiologie a etiologie prekanceróz

Premaligní léze hrtanu se vyskytují s incidencí 5,8/100 000, s větší prevalencí u mužů než u žen v poměru 5:1 a u pacientů starších 54 let věku (11). Nejzávažnější rizikové faktory prekanceróz i samotného spinocelulárního karcinomu hrtanu jsou kouření a konzumace alkoholu, přičemž je prokázáno jejich synergické působení a nárůst rizika při kombinaci obou faktorů (28, 32).

Působení rizikových faktorů je v oblasti celého aerodigestivního traktu, a to je příčinou, proč slizniční změny nacházíme často v různých lokalitách synchronně. Toto vysvětluje tzv. koncept ložiskové kancerizace (concept of „field cancerization“) navržený Slaughterem et al., kdy při opakované expozici karcinogenních látek dochází k akumulaci genetických alterací, což nakonec vede k rozvoji mnohočetných a nezávislých nádorů (12, 98). To je důvod proč by měl být vyšetřen celý horní aerodigestivní trakt u pacientů s již s diagnostikovaným primárním spinocelulárním karcinomem v oblasti hlavy a krku s cílem vyloučit duplicitní nádorové změny (52).

Za další potenciální rizikový faktor je považován extraezofageální reflux, významná pozornost se věnuje i zkoumání rizikových lidských papilomavirů (HPV), jejich asociace s výskytem spinocelulárního karcinomu hrtanu je ale malá (41, 63).

Za rizikový faktor vzniku karcinomu v oblasti horního aerodigestivního traktu byl prokázán i vliv znečištění ovzduší splodinami tuhých paliv vzniklých při topení v domácnostech i emisemi v průmyslově znečištěného prostředí (16, 93).

3.1.3.2 Klinický obraz

Při klinickém vyšetření mají přednádorové epitelové léze charakter povrchových slizničních změn o velké variabilitě – nejznámější jsou leukoplakie, erytroplakie, erytroleukoplakie či prostá hyperplazie, ale může se jednat i o pouhé ztluštění, nerovnost či asymetrii sliznic. Klinická terminologie má však jen popisný význam, nemá přesně definovanou histopatologickou korelaci. Ke stanovení diagnózy a biologického chování je nutné provést histologické vyšetření.

- *Leukoplakie*

Leukoplakie je nespecifická klinická diagnóza definována jako bělavá plošná nebo exofytická slizniční léze, která vznikla nahromaděním keratinu na povrchu epitelu (22). Dle World Health Organisation (WHO) je klinickým termínem leukoplakie nazývaná každá bělavá skvrna či plocha na sliznici, kterou nelze setřít a ani klinicky nebo histopatologicky klasifikovat jako jinou chorobu (61) a není vyvolána žádnou známou

příčinou fyzikální či chemické povahy s výjimkou abúzu kouření. Mnohdy představuje premaligní slizniční změnu, která může vést až k rozvoji invazivního spinocelulárního karcinomu hrtanu (6, 112). Je známo, že více než 90% maligních nádorů hrtanu se vyvíjí z premaligních epiteliálních lézí (23, 32).

Podle makroskopického vzhledu rozlišujeme dva typy leukoplakie – homogenní (plochá, tenká, uniformně bělavé) a nehomogenní, u které dochází častěji k maligní transformaci. Mezi nehomogenní leukoplakie patří verukózní, ulcerovaná, nodulární varianta a erytroleukoplakie.

- *Erytroplakie*

Erytroplakie je definována jako ohnivě červená nestíratelná slizniční skvrna, která není klinicky či patologicky charakteristická pro žádné jiné onemocnění, přičemž plošná léze má hladký nebo granulovaný povrch (108). Důvodem červeného zbarvení léze je výrazná novotvorba cév (118). Histopatologicky erytroplakie vykazují v porovnání s leukoplakii častěji vyšší stupeň dysplazie s vyšším rizikem malignizace (32).

3.1.3.3 Histopatologie

Histopatologicky se slizniční léze (především leukoplakie a erytroplakie) dělí na dysplastické a non-dysplastické léze. Stupeň dysplazie je hodnocen dle míry narušení architektury buněk doprovázené cytologickou atypii (tab. 3.1) (108).

Tab. 3.1 *Kritéria užívaná k diagnostice dysplazie.*

Architektura epitelu	Cytologie buněk
nepřavidelná stratifikace buněk	abnormální velikost a tvar jádra
ztráta polaritativy bazálních buněk	abnormální velikost a tvar buňky
prodloužené epidermální lišty mezi papily dermis	nárůst poměru jádro-cytoplazma
nárůst mitotických figur	nárůst velikosti jádra
předčasná keratinizace buněk	atypické mitózy, hyperchromasie
keratinové perly	nárůst počtu a velikosti jadérek

Mezi nejčastěji používané systémy hodnotící grading epiteliálních lézí patří WHO klasifikace, SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) klasifikace a Ljublanská klasifikace SIL (Squamous Intraepithelial Lesions) (28).

SIN klasifikace (v případě hrtanu LIN - Laryngeal Intraepithelial Neoplasia) se v zásadě shoduje s WHO klasifikací z roku 2005, s tím rozdílem, že slučuje těžkou dysplazii a carcinoma in situ do jednoho stupně (24, 108).

Ljubljanská klasifikace rozeznává 4 stupně epiteliálních lézí. Prostá epiteliální hyperplazie představuje benigní lézi, bazální/parabazální hyperplazie je pokládána za lehkou dysplazii. Atypická hyperplazie představuje střední až těžký stupeň dysplazie, carcinoma in situ je považován za neinvazivní intraepiteliální malignitu (28).

Přehled nejčastějších klasifikačních schémat epiteliálních lézí v oblasti hlavy a krku je uveden v tab. 3.2 (108). Jak je z přehledu patrné, klasifikační systémy jsou nejednotné a vnášejí do problematiky výraznou variabilitu histopatologického hodnocení.

Tab. 3.2 *Vzájemné srovnání klasifikačních systémů intraepiteliálních lézí v ORL oblasti dle van der Waala (108).*

WHO klasifikace 2005	Squamous Intraepithelial Neoplasia (SIN) / Laryngeal Intraepithelial Neoplasia (LIN)	Ljubljana Classification Squamous Intraepithelial Lesions (SIL)
dlaždicobuněčná hyperplazie		prostá hyperplazie
lehká dysplazie	SIN 1/LIN 1	bazální/parabazální buněčná hyperplazie
středně těžká dysplazie	SIN 2/LIN 2	atypická hyperplazie
těžká dysplazie	SIN 3/LIN 3	
carcinoma in situ		

Dle nové WHO klasifikace z roku 2017, která vychází z Ljubljanské klasifikace a přináší konsenzus sjednocující dosavadní klasifikace, lze rozeznat 3 histopatologické stádia epiteliálních premaligních lézí – low-grade dysplazii (zahrnuje původní prostou hyperplazii, lehkou a středně těžkou dysplazii), high-grade dysplazii (původně těžká dysplazie) a carcinoma in situ (vyhrazeno pro hraniční nálezy) (tab. 3.3) (29), diagnostická kritéria jsou uvedena v tab. (tab. 3.1) (7, 27).

Riziko vzniku invazivního karcinomu z nemaligních lézí obecně je přibližně 14%, nicméně je úměrné stupni dysplazie – u low-grade dysplazie představuje 10,6%, u high-grade dysplazie 30,4% průměrná doba malignizace prekanceróz je 5,8 roku (116).

Tab. 3.3 Histopatologická stadia laryngeálních dlaždicobuněčných intraepiteliálních lézí (dle WHO 2017).

	Intraepiteliální léze	Charakteristika	Riziko maligní transformace (76, 116)
1	low-grade dysplazie	zachována stratifikace epitelu změny v stratum spinosum a/nebo i stratum basale (zmnožení a zbytnění bazálních a parabazálních buněk) pravidelná buněčná architektura, bez zásadní celulární atypie (lze najít rozšířené buněčné jádro v dolní 1/3 epitelu)	10,6%
2	high-grade dysplazie	změna architektury a maturace buněk ve více než 2/3 epitelu cytologické i jaderné atypie (četné atypické mitózy, změny velikosti a počtu jadérek) dyskeratotické a aptotické buňky	30,4 %
3	carcinoma in situ	celá tloušťka epitelu bez stratifikace jasná cytologická atypie maligní transformace buněk, ale dosud bez invaze přes bazální membránu epitelu	19,4 – 64,7 %

Ať už použije patolog kteroukoliv klasifikaci, cílem histologického vyšetření je určení přesné hranice mezi benigní lézí a lézí s rizikem potenciální malignizace, což je rozhodující pro volbu odlišného terapeutického a dispenzárního přístupu (32). Přesto je nutno si uvědomit, že histologické vyšetření je jen interpretací mikroskopického nálezu v konkrétním vzorku tkáně. V praxi se však setkáváme se stavy, kdy slizniční změny v hypofaryngu/hrtanu jsou rozsáhlejší či difuzní, nelze pak reálně odebrat veškerou změněnou tkáň k histologickému vyšetření.

Především v těchto situacích je se zdá, že „předhistologické“ endoskopické metody nabývající na značném významu. Umožní lokalizovat oblasti, které již mohou být postiženy nádorem a usnadní určit, ze kterých míst by diagnostická excize měla být odebrána.

3.1.4 Maligní léze hrtanu a hypofaryngu

Progresí maligní transformace intraepiteliálních lézí a průnikem nádorových změn přes bazální membránu vzniká invazivní karcinom (21, 28, 45). Karcinomy hrtanu patří mezi nejčastější zhoubné nádory v ORL oblasti s incidencí 5,14/100000 a mortalitou 2,73/100000 obyvatel ČR v roce 2015 (124). Již diskretní tumor postihující glottis, který se projevuje se chrapotem a dysfonií, může být diagnostikován relativně časně. Na druhé straně, nádory postihující supraglottis a subglottis, mohou být dlouho bez výraznějších příznaků, a proto jsou často odhaleny u pacientů v pozdních stádiích nemoci, kdy se již projevují dysfagickými či dechovými potížemi, event. rezistencí na krku související s metastazováním nádoru do krčních lymfatických uzlin (35).

Karcinomy hypofaryngu s incidencí 1,52/100000 a mortalitou 0,81/100000 obyvatel ČR v roce 2015 jsou pro své pozdní příznaky diagnostikovány jako klinicky rozsáhlé tumory se špatnou prognózou onemocnění (124).

3.2 Diagnostika lézí hrtanu a hypofaryngu

Součástí základního ORL vyšetření je i vyšetření hrtanu a hypofaryngu. „Tradičním“ vyšetřením hrtanu a hypofaryngu je nepřímá laryngoskopie. Jedná se o vyšetření zrcátkem a zrakem vyšetřujícího, jehož výsledek výrazně záleží na zkušenosti vyšetřujícího a spolupráci pacienta. Ke snížení dávivého reflexu, který vyšetření pacienta komplikuje, lze využít místní anestezii. Vyšetřením lze odhalit zejména větší hrtanové nebo hypofaryngální léze, vyšetření menších lézí např. hlasivek je nepřímou laryngoskopií obtížné a méně přesné.

Při nadměrné dráždivosti, nepříznivých anatomických poměrech, nejasných stavech a přetrvávajících obtížích (zejména chrapotu) je nutno toto vyšetření doplnit zvětšovací laryngoskopií nebo fibroendoskopickým vyšetřením.

K detailnějšímu vyšetření hlasivek a posouzení jejich kmitání a vibračních schopností lze využít laryngostroboskopii a videokymografii (32).

Cílený odběr materiálu k histopatologickému vyšetření se nejčastěji provádí v krátkodobé celkové anestezii při direktní mikrolaryngoskopii.

- *Endoskopické optické zobrazovací metody užívané v diagnostice lézí hrtanu a hypofaryngu*

Zjištění, že slizniční léze do velikosti 1 cm jsou ve většině případů při klasické endoskopii bílým světlem nezjistitelné, vedlo k zavedení a rozvoji speciálních endoskopických metod, které umožňují zachytit i léze o velikosti několika milimetrů, v ideálním případě jimi lze detekovat slizniční lézi jako přednádorový stav (dysplazii) nebo dlaždicobuněčný

karcinom časného stadia (69, 85, 114). Nové vyšetřovací metody umožňují detekci slizničních změn jak ve směru horizontálním (zobrazení povrchu sliznice k zjištění plošného rozsahu léze), tak ve směru vertikálním (zobrazení různých vrstev sliznice k určení hloubky invaze), pro svůj přínos zlepšují „předhistologickou“ diagnostiku (66).

Experimentálně i klinicky jsou studovány možnosti využití autofluorescence, kontaktní endoskopie, konfokální endomikroskopie (22, 45, 71, 77) a v posledních několika letech i metoda úzkopásmového zobrazení označovaná akronymem NBI (Narrow Band Imaging) nebo metoda postprocesingové úpravy endoskopického obrazu známá pod akronymem SPIES (Storz Professional Image Enhancement System).

3.3 Narrow Band Imaging (NBI)

Metoda Narrow Band Imaging (NBI), nebo-li „zobrazení úzkým pásmem“, zlepšuje zobrazení cévních pletení a zpřesňuje posouzení jejich charakteru. Zvýrazněná neoangiogeneze způsobená růstem tumoru je tak lépe diagnostikovatelná než při pouhém zobrazení bílým světlem, v kterém by bylo velmi snadné přehlédnout diskrétní slizniční změny (69).

NBI endoskopie byla vyvinuta v Japonsku a dosud se nejvíce uplatňuje v gastroenterologii, např. v diagnostice Barrettova jícnu nebo v detekci intestinální metaplazie na sliznicích žaludku, přičemž byla popsána 89% senzitivita a 93% specificita NBI metody v korelaci s histologickým vyšetřením biopsované tkáně (36, 92, 106).

3.3.1 Princip NBI endoskopie

NBI endoskopie zobrazuje nejen změny v kvalitě epitelu, ale rovněž změny ve slizniční vaskularizaci. Tato horizontální optická endoskopická metoda využívá charakteristik světelného spektra ke zlepšení zobrazení povrchu sliznice a povrchových slizničních a podslizničních cév (92). Metoda Narrow Band Imaging je snadno a rychle proveditelná v lokální anestezii a pacienti dobře tolerována i při ambulantním vyšetření.

NBI systém se skládá ze světelného zdroje, kamerové jednotky a kamerové hlavy nebo čipem vybaveného videoendoskopu. Proti konvenčním videoendoskopickým systémům NBI systém navíc obsahuje speciální obrazový procesor a světelný zdroj se sadou filtrů, které propouštějí z bílého spektra pouze světlo sestávající se ze dvou vlnových délek – 400-430 nm (s maximem na 415 nm) a 525-555 nm (s maximem na 540 nm).

Konečný efekt je založen na různé hloubce průniku světla o definovaných vlnových délkách do sliznice. Světlo o vlnové délce 415 nm (modré spektrum) méně proniká do hlubších vrstev a je méně rozptylováno. Modrý filtr je definován tak, aby odpovídal absorpčnímu spektru

hemoglobinu, a tím došlo ke zlepšení zobrazení slizničních kapilár (IPCL - Intraepithelial Papillary Capillary Loops). Světlo o vlnové délce 540 nm proniká do hlubších vrstev a zvýrazňuje podslizniční cévní pleteně (tab. 3.4) (69).

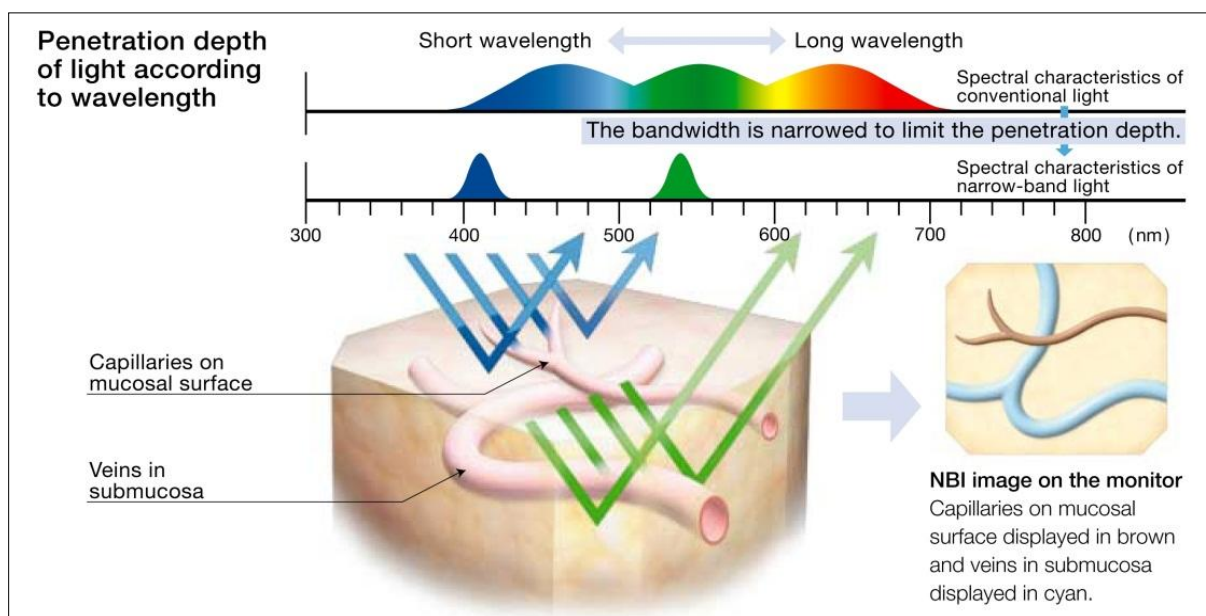
Tab. 3.4 *Princip Narrow Band Imaging (NBI) endoskopie.*

Princip „Narrow Band Imaging“ (NBI) endoskopie
<ul style="list-style-type: none">• zobrazuje změny vaskularizace sliznic• využívá osvětlení tkání „úzkým“ pásmem světelného spektra• metoda je založena na principu rozdílné hloubky penetrace filtrovaného světla o vlnové délce kolem 400-430 nm a 525-555 nm• ve výsledném NBI obrazu je slizniční vaskularizace zobrazena s větším kontrastem oproti epitelu než při použití bílého světla• známky nádorové neoangiogeneze<ul style="list-style-type: none">○ nepravidelnosti intraepiteliálních kapilárních kliček○ v NBI světle maximálně několik desetin milimetra velké cévní kličky charakteru „hnědých teček“ rozmístěné v ohraničeném ložisku změněného epitelu

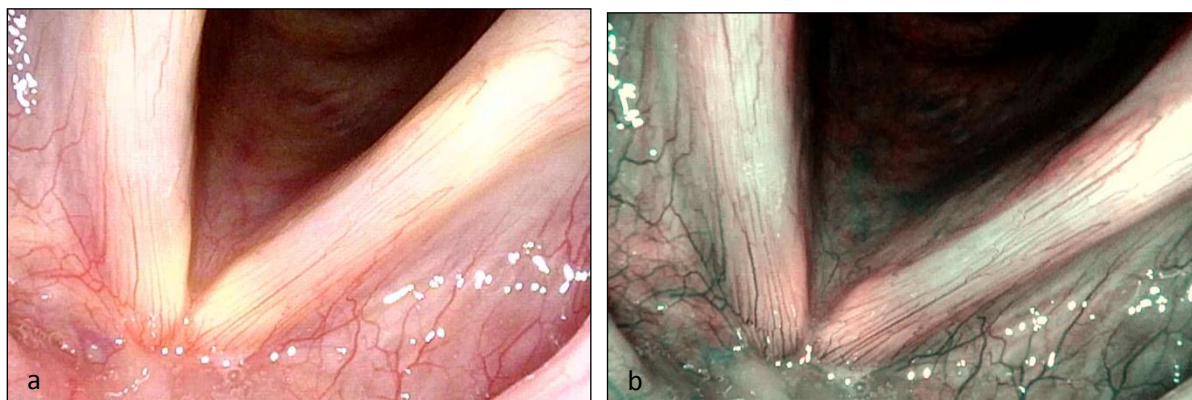
Odraz světla je zachycen čipem a obrazovým procesorem je následně zpracován obraz, přičemž zvýšený kontrast slizničních struktur nevyžaduje použití barviv (obr. 3.1) (85). Ve výsledném obrazu je slizniční mikrovaskularizace zobrazena hnědě a podslizniční cévy azurově (obr. 3.2). Cévní struktury jsou zobrazeny s větším kontrastem oproti epitelu, než je tomu při použití bílého světla (69).

Lukeš dále ve své práci uvádí, že při zobrazení povrchových slizničních neoplastických lézí (dysplazie, carcinoma in-situ, karcinom) je možné v NBI světle lépe pozorovat změny epitelu (ztluštění, změna povrchu) a také změny v cévním uspořádání. Při pokračující neoangiogenezi jsou patrné nepravidelnosti IPCL (rozšiřování, změny tvaru). Tyto změněné IPCL jsou v NBI světle pozorovatelné jako „hnědé tečky“ nepravidelně rozmístěné v ohraničeném ložisku změněného epitelu (69, 78, 92). Díky tomu lze zaznamenat i léze o průměru několika milimetrů.

Obr. 3.1 Princip Narrow Band Imaging. Převzato z Lukeš et al. Endoscopy 2013 (70).



Obr. 3.2 Normální sliznice hrtanu - zobrazení v bílém světle při HD endoskopii (a), při NBI endoskopii (b).



3.3.2 Využití NBI endoskopie v otorinolaryngologii

NBI endoskopie je využívána jak v předoperační diagnostice a screeningu slizničních lézí v aerodigestivním traktu, tak také peroperačně při mikrolaryngoskopických výkonech k určení šíření léze a zlepšení kontroly resekce při chirurgickém výkonu a i následně pro sledování pacientů po prodělané onkologické léčbě pro malignitu ORL oblasti (tab. 3.5) (83, 84, 85).

K NBI endoskopii jsou v ORL využívány jak flexibilní, tak rigidní videoendoskopické systémy. Pro ambulantní praxi byly vyvinuty ultratenké flexibilní videolaryngoskopy, které mají průměr distálního konce méně než 3 mm. Tyto endoskopy umožňují provádět vyšetření transnazálně, a to pouze v lokálním znecitlivění nosních sliznic, hltanu a hrtanu, nebo zcela bez anestezie (69).

Senzitivita a specificita flexibilní NBI endoskopie při vyšetřeních pacientů s karcinomem oblasti hlavy a krku je v literatuře udávána 91,3 – 100%, resp. 91,6 – 98% (83, 115). Díky využití rigidních uhlových teleskopů (0°, 30°, 70° a 110°) bylo dosaženo mimořádného zlepšení diagnostických možností vyšetření hrtanu při direktní laryngoskopii v celkové anestezii (69).

Výtěžnost NBI vyšetření může být výrazně zvýšená použitím kombinace zvětšovací endoskopie s televizním zobrazením o vysokém rozlišení - HDTV (High Definition Television) nebo ultravysokém rozlišení (4K), které dovoluje detailní zobrazení slizniční kapilární mikroarchitektury (66, 68). Právě zvětšovací endoskopie s HD nebo 4K rozlišením zásadním způsobem posouvá „předhistologickou“ diagnostiku a umožňuje opticky rozpoznat malignitu s vysokou pravděpodobností ještě před stanovením histologické diagnózy (68).

Tab. 3.5 *Využití Narrow Band Imaging*

Využití Narrow Band Imaging	
Předoperačně	<ul style="list-style-type: none"> • screening a časná detekce prekanceróz • předhistologická diagnostika • pátrání po neznámém primárním ložisku
Peroperačně	<ul style="list-style-type: none"> • cílené biopsie • lepší diferenciacie okrajů resekce, re-staging • identifikace duplicitních tumorů
Pooperačně	<ul style="list-style-type: none"> • časná detekce perzistence či rekurence tumoru • kontroly po RT

3.3.3 Klasifikace NBI endoskopických nálezů

Rozvoj slizničních malignit je vždy provázen změnami slizničních kapilár – IPCL. Nejprve dochází k růstu, prodlužování a rozšiřování existujících kapilár. Pokračující progresse tumoru je provázená tvorbou nových cév, které postrádají původní organizaci a dochází tak ke ztrátě pravidelnosti uspořádání kapilár a v rozvinutých stádiích nádorového růstu k úplné ztrátě cévní mikroarchitektury (25).

Vývoj endoskopické techniky vedl k zavedení takzvané zvětšovací endoskopie, která umožňuje dosáhnout až 150násobného zvětšení a v kombinaci s HDTV dovoluje zobrazení slizniční kapilární mikroarchitektury in-vivo (50, 68). Dosud byly maligní slizniční změny vždy diagnostikovány až na základě histologického vyšetření. Rigidní zvětšovací teleskopy, kterými lze pozorovat povrch sliznice ze vzdálenosti několika milimetrů, ve spojení s HDTV

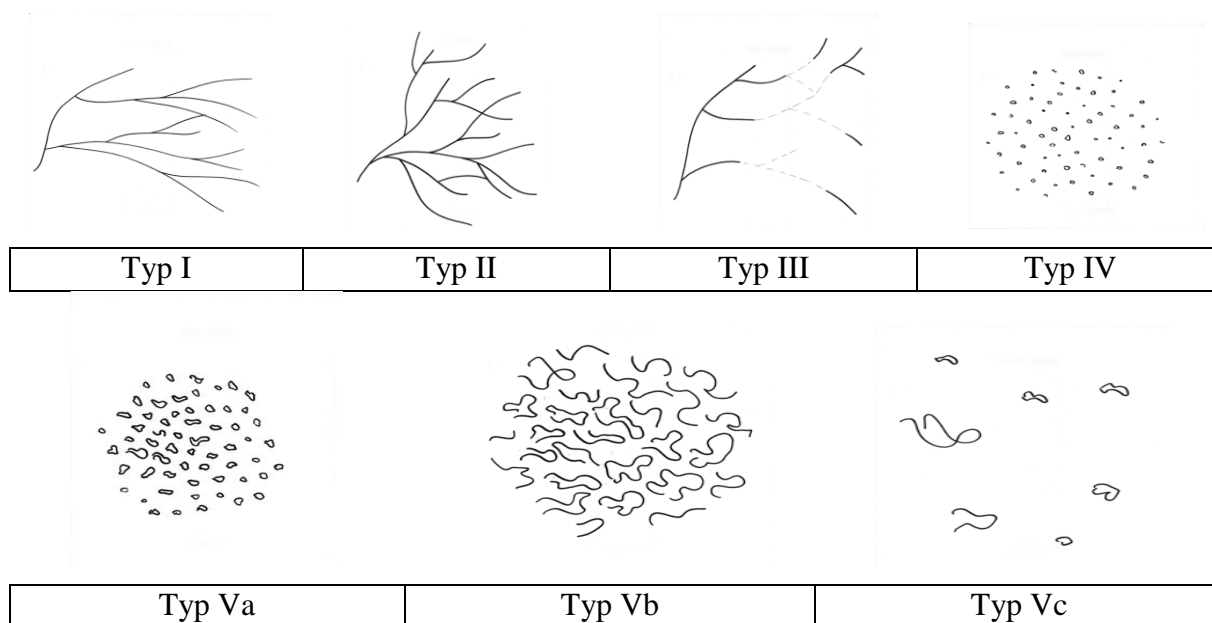
kamerou, umožňují určit malignitu s vysokou pravděpodobností ještě před stanovením histologické diagnózy (68, 69).

V literatuře byly navrženy různé klasifikace IPCL změn pro jednotlivé podoblasti horního aerodigestivního traktu, včetně ORL regionů, avšak ucelená a jednotná klasifikace vaskulárních změn v endoskopickém obraze neexistuje.

- *klasifikace dle Ni (2011)*

První užívaná klasifikace epiteliální vaskularizace hrtanu dle Ni et al. popisuje charakter změn IPCL v NBI endoskopickém obraze a dělí je do 5 typů - Typ I (normální IPCL) až Typ V (nádorové IPCL), Typ V je dále dělen do 3 podskupin (obr. 3.3) (78). Tato klasifikace rigidně spojuje jeden typ makroskopického tvar cévních kliček s konkrétním histopatologickým nálezem, nezvažuje možnost, že IPCL nemusí být jenom nádorového původu, ale vytvořit se např. i při zánětu (28). Proto klasifikace neumožňuje širší interpretaci endoskopického nálezu, co ve výsledku může vést k nedostatečnému využití potenciálu „předhistologické“ diagnostiky. Přesto autoři uvádějí akurátnost metody 90,4%, senzitivitu 88,9%, specificitu 93,2% a pozitivní prediktivní hodnotu 90,9% v detekci maligních lézí.

Obr. 3.3 Schéma typů vaskularizace v NBI obraze. Klasifikace intraepiteliálních kapilárních kliček zobrazovaných při NBI endoskopii (modifikováno dle Ni et al.). Typ I – tenké, šikmé, rozvětvené, propojené kličky. Typ II – rozšířené kličky. Typ III – část větvení kliček kryto bílou sliznicí. Typ IV – jemné tečkovité kličky. Typ Va – intraepiteliální kapilární kličky jako výrazné hnědavé skvrny. Typ Vb – kličky nepravidelné, klikaté, hadovité. Typ Vc – hnědavé nepravidelné skvrny roztroušené na povrchu tumoru.



- *klasifikace dle Arense (2016)*

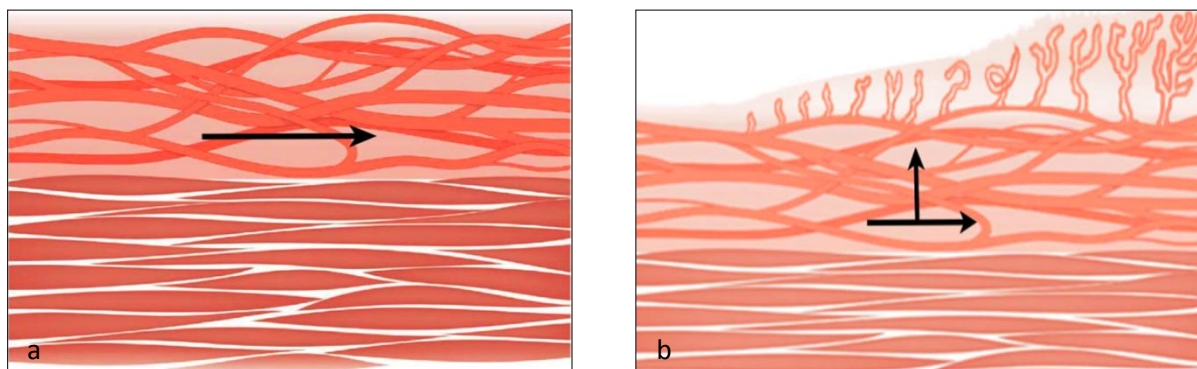
Arens et al. publikovali novější klasifikaci NBI endoskopických nálezů, která předkládá konsenzus Evropské laryngologické společnosti v terminologii epiteliálních vaskulárních změn v oblasti hlasivek (5). Arens rozdělil cévní změny prakticky a zjednodušeně na longitudinální a perpendikulární (obr. 3.4), dominuje popisné hodnocení změn (tab. 3.6).

- *normální cévní architektura* – tenké kapiláry v superficiální lamina propria hlasivky mají předozadní průběh, drobné transversální spojky či cévní anastomózy k hlubším vrstvám hlasivky jsou v NBI obraze úzké, rozvláčněné.
- *longitudinální vaskulární změny* – cévy probíhají a větví se v rovině, jsou rozšířené, meandrovité až větvenovité, mohou se objevit i konvoluty drobnějších kapilár.
- *perpendikulárně vaskulární změny* – cévy se větví v prostoru, vytvářejí skutečné kličky, mohou mít větvenovitý nebo spirálovitý tvar, event. mít červovitý vzhled s bizarním průběhem.

Tab. 3.6 Přehled vaskulárních změn v centru laryngeální léze nebo v jejím blízkém okolí (modifikováno dle Arense).

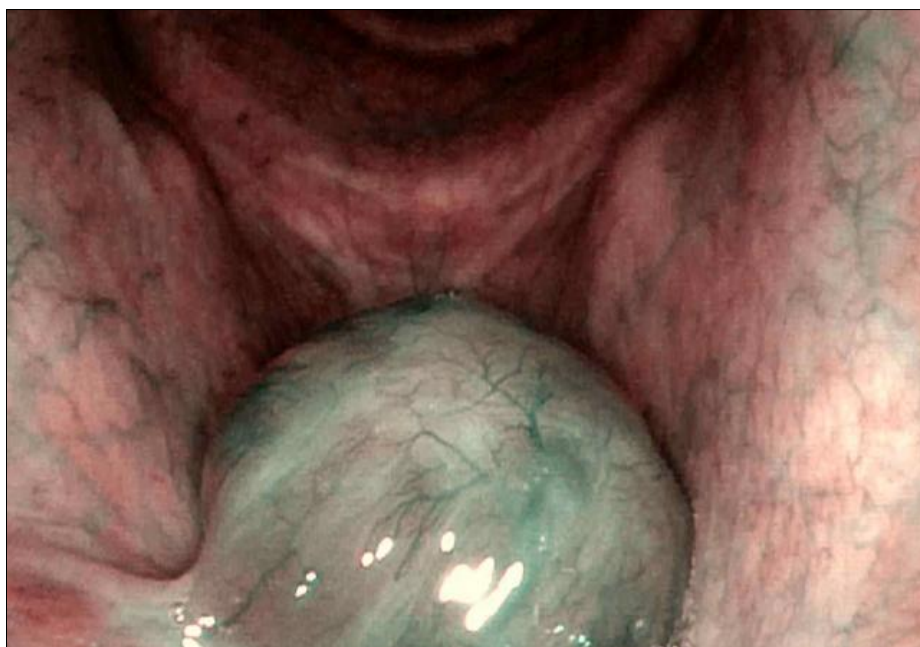
Typ	Popis vaskulárních změn
	Longitudinální vaskulární změny
I	<ul style="list-style-type: none"> - rovné, event. rozšířené cévy - meandrovité, větvenovité nebo dilatované cévy - konvolut (“klubíčko”) cév
	Perpendikulární vaskulární změny
II	- skutečné cévní kličky se zatočením vnořené do 3-rozměrné morušovité struktury
III	<ul style="list-style-type: none"> - rozšířené a symetrické tečkovité kličky - abnormální větvenovité cévní kličky s kolmým odstupem cév
IV	- abnormální červovité cévy se spirálovitou strukturou a bizarním průběhem

Obr. 3.4 Schéma větvení epiteliální vaskularizace – longitudinální (a) a perpendikulární (b).
Převzato z Arens et al., *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 (5).



V posledních letech se v literatuře při hodnocení vaskulárních epiteliálních změn přihlíží nejen k vzhledu samotných cévních kliček, ale zohledňuje se i terén, v kterém se vaskularizace vyskytuje. Symetričnost nebo mnohočetnost léze, charakter povrchu, exofytický růst, přítomnost leukoplakie či ulcerace jsou parametry, které mohou vypovědět mnohé o povaze léze a upřesnit diagnostiku (obr. 3.5 – 3.8) (28).

Obr. 3.5 Makroskopicky hladkostěnný polyp pravé hlasivky, vaskularizace typ II dle Ni, typ I dle Areense, histologicky benigní polyp.



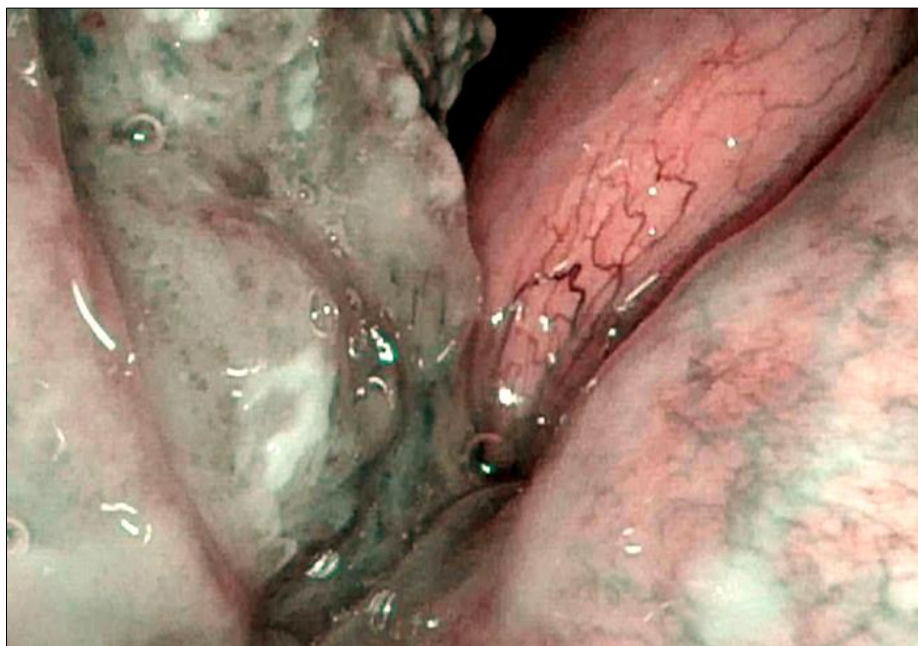
Obr. 3.6 Makroskopicky mnohočetné exofytické léze morušovitého vzhledu, vaskularizace typ IV dle Ni, typ II dle Areense, histologicky papilomatóza hrtanu.



Obr. 3.7 Makroskopicky exofytický tumor bez ulcerace, vaskularizace typ IV-Va dle Ni, typ III dle Areense, histologicky granulom, bez dysplastických změn



Obr. 3.8 Makroskopicky exofytický tumor s nerovným povrchem a leukoplakickými ložisky, vaskularizace dle Ni Vb-Vc, dle Areense typ IV, histologicky spinocelulární karcinom.



3.3.4 Limity NBI endoskopie

NBI endoskopie přináší vynikající výsledky v případě čistého povrchu pozorované sliznice. Stagnující hlen nebo ulpívající hleny, nejčastěji u pacientů po prodělané onkologické léčbě, mohou bránit přímému pohledu na slizniční membránu, a tak vyšetření NBI limitovat nebo zcela znemožnit. Omezené pozorování slizniční vaskularizace je i u lézí s tvorbou vysoké vrstvy hyperkeratózy, charakteristické např. u verukózních karcinomů (69).

Benigní nálezy (např. polypy hlasivek, uzlíky nebo granulomy) lze jasně rozpoznat. U těchto nálezů slizniční cévy běží rovnoběžně s povrchem sliznice a tvoří „hnědé tečky“. Nicméně byly popsány i falešně pozitivní nálezy NBI endoskopie, a to nejčastěji v případě hrtanových papilomů (68, 115). Nález „hnědých teček“ může být mylně považován za známku nádorové neovaskularizace. Použití zvětšovací HDTV NBI endoskopie přispívá k lepšímu rozlišení těchto lézí (68).

3.4 Storz Professional Image Enhancement System (SPIES)

- *Princip metody*

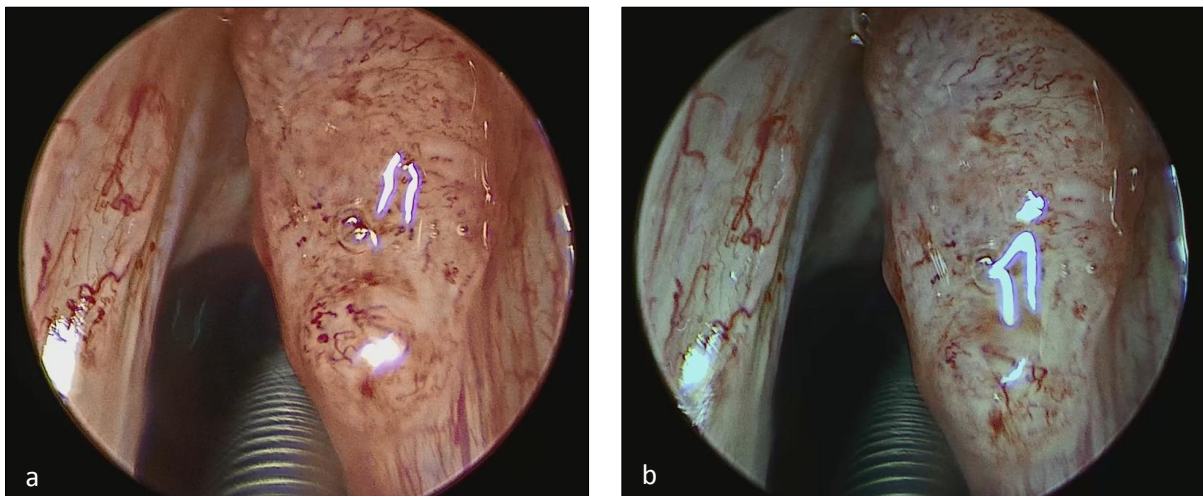
SPIES (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) je digitální technika užívaná k zlepšení endoskopické vizualizace, založená na postprocesingové spektrální separaci obrazu pořízeného HD kamerovým systémem. SPIES zobrazuje slizniční povrch a epiteliální

vaskulární architekturu pomocí 5 rozdílných spektrálních módů (Clara, Chroma, Clara+Chroma, Spectra A a Spectra B), kdy je pomocí filtrů dosaženo homogenního osvětlení, zvýšené ostrosti, jasu nebo kontrastu barev výsledného obrazu (20, 87).

- *Využití*

Hlavním přínosem techniky SPIES je obdobně jako při NBI endoskopii analýza neovaskularizace s hodnocením charakteru cévních klíčků (IPCL) (65). K nejvýtečnějšímu zobrazení vaskulárních změn technikou SPIES přispívají módy Clara+Chroma, Spectra A a Spectra B (obr. 3.9) (87). Kombinace módů Clara+Chroma byla hodnocena jako nejprínosnější. Úpravou jasu a sytosti barev bylo docíleno nejkontrastnějšího endoskopického obrazu proti zobrazení bílým světlem, což zlepšovalo především detekci okrajů léze (20).

Obr. 3.9 Endoskopický obraz tumoru pravé hlasivky při mikrolaryngoskopii v různých modech techniky SPIES, a – Clara+Chroma, b – Spectra B. Histologicky verifikovaný spinocelulární karcinom pravé hlasivky.



- *Limitace*

Metoda SPIES se užívá v “optické diagnostice” relativně krátce, proto je zatím v literatuře publikováno jenom minimum zkušeností se zmiňovanou metodou. Také v současné době neexistuje jasná klasifikace nálezu v obrazech SPIES, která by usnadnila interpretaci zobrazovaných lézí.

3.5 Další endoskopické optické zobrazovací metody

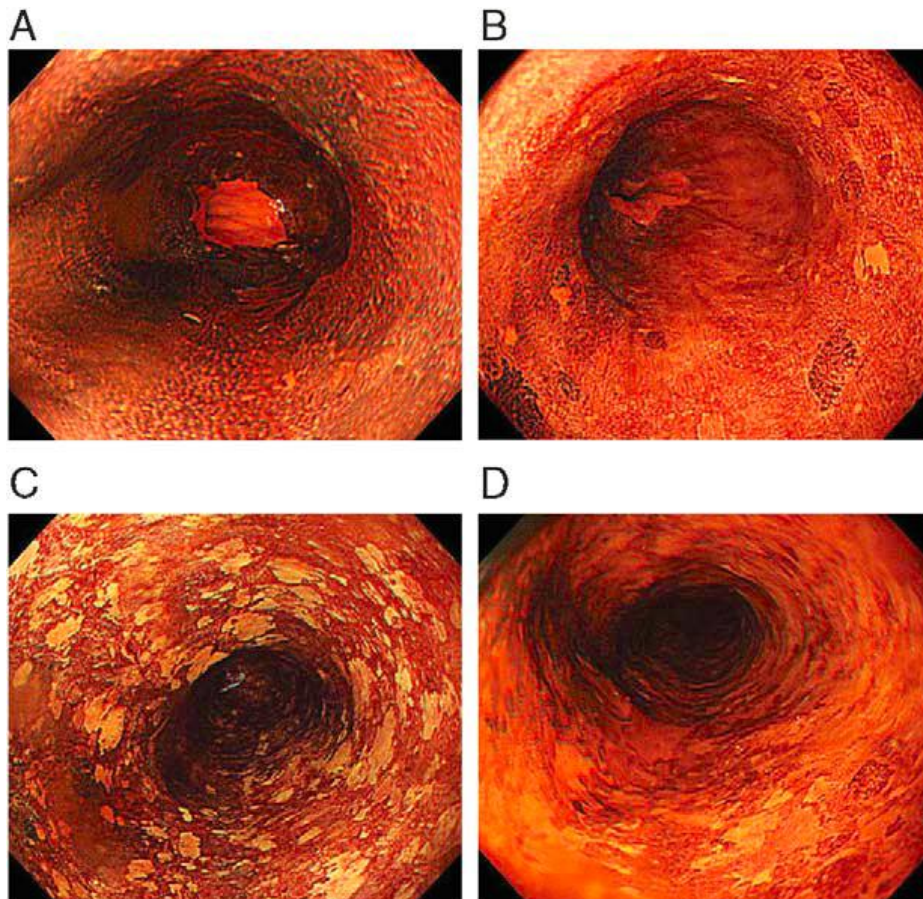
3.5.1 Chromoendoskopie s barvením sliznic Lugolovým roztokem

- *Princip metody*

Metoda je založená na vychytávání Lugolova roztoku na zkoumané sliznici. Lugolův roztok je aplikován na vyšetřované sliznice aerosolem ve spreji, při chromoendoskopii pak dysplastické léze nevyčytávají jodový roztok, zůstávají bílé nebo růžové, kdežto normální sliznice se roztokem barví na hnědo (77).

Tvorba „skvrn“ při barvení Lugolovým roztokem souvisí se sníženým obsahem glykogenu v buňkách epitelu. Dysplastické nebo nádorové buňky glykogen postrádají, proto se proti zdravé nebo jenom zánětlivě změněné tkáni zobrazí jako ostře ohraničené bělavé skvrny (74).

Obr. 3.10 Endoskopický obraz jícnu při chromoendoskopii s barvením Lugolovým roztokem. A – absence roztokem neodbarvených ložisek, B – několik drobných bělavých ložisek (do 10), C – mnohočetné neodbarvené ložiska (více než 10), D – četné nepravidelně odbarvené ložiskové léze. Převzato z Fukuhara et al., *J Clin Gastroenterol.* 2010 (26).



- *Využití*

Metoda se využívá k detekci dysplastických změn a časných karcinomů horního aerodigestivního traktu a taky k detekci sekundárních karcinomů jícnu u pacientů s již zjištěným spinocelulárním karcinomem v ORL oblasti (obr. 3.10) (26, 77). Výhodou je snadné provedení vyšetření, které se dá zvládnout i v ambulantní praxi (58).

- *Limitace*

Pro riziko aspirace při použití jodového Lugolova roztoku je limitováno vyšetření hrtanu.

3.5.2 Autofluorescenční endoskopie

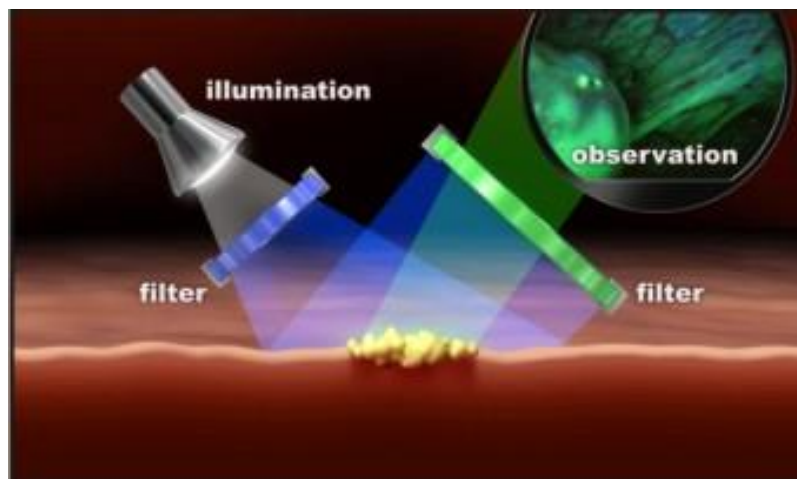
- *Princip metody*

Ve sliznici hrtanu se běžně nacházejí porfyriny, elastin, kolagen a nikotinamida denindinukleotid (NADH) (71). Tyto molekuly mají schopnost fotoluminiscenčního záření, tzv. autofluorescence, a jsou nazývány fluorofory.

V klidovém stavu neemitují žádné záření. Pokud jsou ozářeny světlem o krátké vlnové délce, nejčastěji ultrafialovým, jejich elektrony jsou excitovány na vyšší energetickou hladinu. V tomto stavu jsou fluorofory nestabilní a rychle se navracejí do stabilnějšího stavu na nižší energetickou hladinu vyzářením tepla. Do základního stavu se poté dostávají vyzářením světla. Emitované světlo má nižší energii a větší vlnovou délku než světlo, jímž byly fluorofory původně ozářeny. Popsaný jev lze zobrazit za použití videoendoskopického systému se speciálními filtry (obr. 3.11) (66).

Tento koncept endoskopie lze využít in vivo a na mukóze a submukóze vyvoláva jenom minimální biochemické a strukturální změny (37, 45, 80).

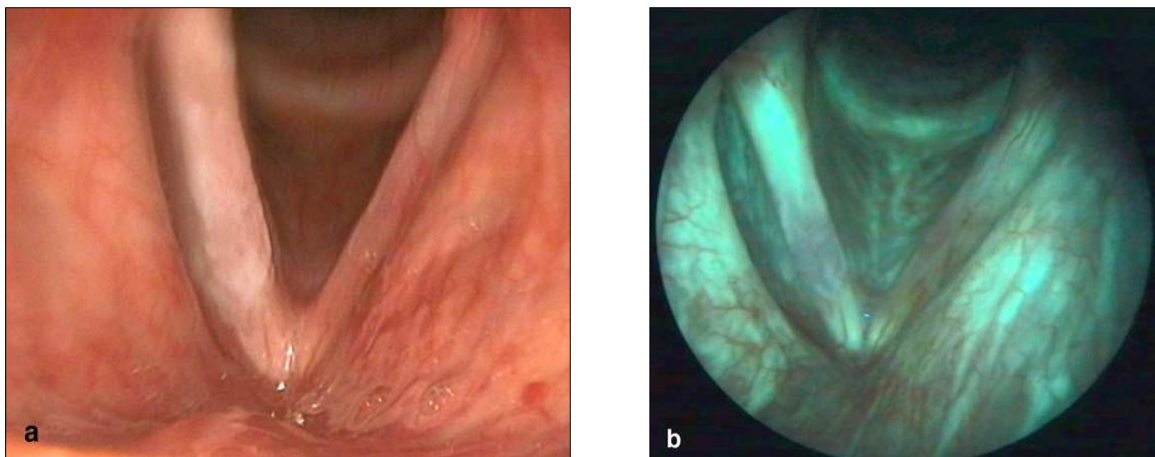
Obr. 3.11 Princip autofluorescence. Převzato z www.archieve.ijds.in



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 způsobené nejspíše zesílenou vrstvou epitelu a zvýšeným prokrvením u patologických lézí (66). Zdravá sliznice se zachovalou fluorescencí je zobrazována jasně zeleně a patologická sliznice pak červeně až modrofialově (obr. 3.12) (3, 22, 80).

Jelikož k vyšetření není nutné aplikovat fluorescenční látku, pomocí rigidního nebo flexibilního endoskopu lze pozorovat autofluorescenci na sliznicích v celé ORL oblasti, včetně hrtanu a průdušnice (22, 80).

Obr. 3.12 a – flexibilní laryngoskopie bílým světlem s nálezem leukoplakie na pravé hlasivce s reaktivním zarudnutím na levé hlasivce, **b** – autoflorescenční endoskopie zobrazující světlezelenou autoflorescenci pravé hlasivky v místě hyperkeratinizace a mírnou hyperemii v přední části obou hlasivek. Histopatologicky potvrzena mírná dysplazie s hyperkeratózou. Převzato z Arens et al., *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 (3).



- *Využití*

Metoda autofluorescence je rutinně využívána jak v ambulantním režimu, tak v průběhu direktních laryngoskopií v celkové anestezii (3, 66). Řada studií prokázala přínos autoflourescence v zlepšení detekce hlavně drobných lézí hrtanu, které nemusejí být patrné při pouhé mikrolaryngoskopii v bílém světle (71, 75, 123), zároveň také umožňuje přesné určení rozsahu slizničních malignit (67).

- *Limitace*

Nicméně metoda má řadu limitací – nelze ji využít k zhodnocení hyperkeratotické léze, přes kterou světelný paprsek nepodpoří excitaci tkání (75), u granulací a teleangiektázií jsou při autofluorescenci změny nerozeznatelné od změn dysplastických (71),

v nekrotickém, v zánětlivě změněném a jizevnatém terénu je emitována autofluorescence nehodnotitelná (71, 75, 123).

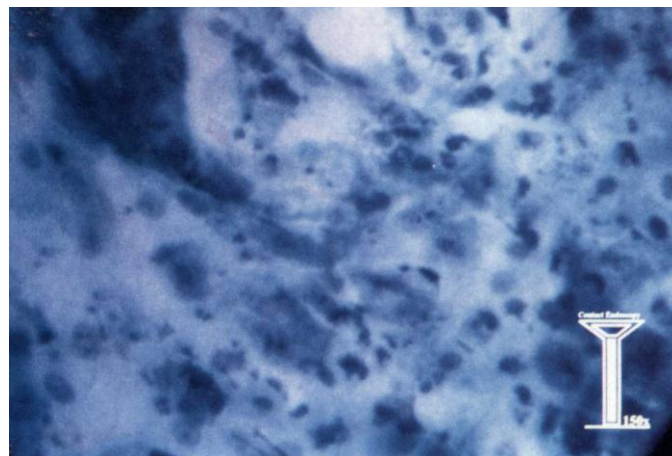
3.5.3 Kontaktní endoskopie

- *Princip metody*

Kontaktní endoskopie je jedna z metod, která umožňuje vidět detaily buněk in vivo (obr. 3.13). Endoskop je v přímém kontaktu se slizničním povrchem, který je prohlížen pod 60- až 150násobným zvětšením (1, 14).

K zobrazení nukleových kyselin je lokálně aplikována methylenová modř, buněčné jádro je tedy zbarveno tmavě modře v kontrastu se světlou cytoplasmou. Nádorové buňky mají vysokou mitotickou aktivitu, proto jsou methylenovou modří výrazně zbarveny (49). Modří jsou odbarveny i krevní cévy, nádorová neoangiogeneza je proto při endoskopii dobře detekovatelná (14, 54).

Obr. 3.13 Tumor v obrazu kontaktní endoskopie (zvětšeno 150x). Jsou zobrazeny anomálie jader – nepravidelnosti rozměru a barvení, nepravidelné okraje, prominující jádérka. Převzato z Andrea et al., *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995 (1).



- *Využití*

Endoskopický obraz klikatých a vinutých cév v lamina propria a v hlubších vrstvách epitelu s detekcí histopatologických známek buněčné atypie může přispět k identifikaci invazivního karcinomu in vivo, nicméně nedosahuje senzitivity histologického vyšetření (15, 111). Pro odlišení carcinoma in situ od invazivního karcinomu dle klasifikace WHO je nevyhnutné určit, jestli nádorové buňky pronikly bazální membránou.

- *Limitace*

Zvětšený obraz při kontaktní endoskopii je ale významně zatížen „osvícením“ buněk, které nejsou v ohnisku endoskopu. Ve výsledku kontaktní endoskopií nelze zobrazit buňky pod povrchovou vrstvou epitelu, což představuje limitaci v zhodnocení invaze nádorových změn přes bazální membránu (45).

3.5.4 Konfokální endomikroskopie

- *Princip metody*

Metoda konfokální endomikroskopie umožňuje nádor zhodnotit v 3-D rozměru in vivo a vyšetření pod zvětšením s eliminací světla mimo ohnisko zároveň poskytuje detailní histopatologický obraz i hlubších podslizničních vrstev s vysokým rozlišením (obr. 3.14) (45). V současné době je konfokální mikroskop v miniaturní velikosti součástí konvenčního endoskopu (55, 86).

Konfokální mikroskop pořizuje skeny tkáně v jedné hloubce z tisíců sousedících „fokálních bodů“ a následně rekonstruuje obraz v 2-D rozměru, změnou ohniska pak ze série fokálních rovin v různé hloubce tkáně vytváří 3-D obraz bez ztráty rozlišení a v reálném čase (47). Prohlížení získané 3-D struktury in vivo je nazváno „virtuální biopsie“ (55).

K zobrazení buněčných jader se využívá lokálně aplikovaný acriflavin-hydrochlorid, intravenózně podaný fluorescein se permeabilitou cév dostává do cytoplasmy a extracelulární matrix. Kombinací těchto dvou látek zbarví výsledný konfokální obraz, který je in vivo hodnocen. V případě podezření na dysplastické změny či karcinom konfokální endomikroskop umožňuje přímo odebrat biopsii.

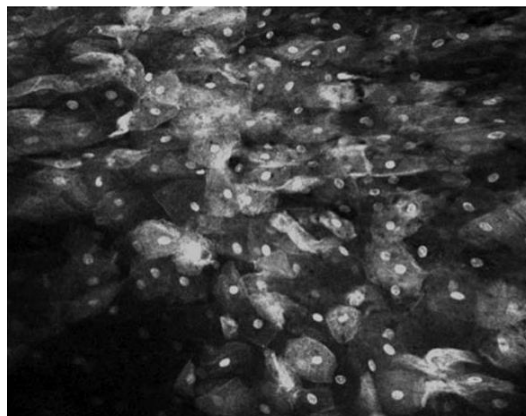
- *Využití*

Metoda našla své využití především ve vyšetřování Baretova jícnu a ulcerózní kolitidy a v diagnostice neoplázií gastrointestinálního traktu (34, 47, 57). Průkaz benigní léze či low-grade dysplazie hlasivky pomocí konfokální endomikroskopie eliminuje nutnost provedení biopsie, která v sobě nese riziko poškození tkáně hlasivky.

- *Limitace*

Hloubka penetrace světla při vyšetření je limitována a v oblasti hrtanu nepronikne celou tloušťkou epitelu až k bazální membráně a metodou tedy nelze jasně odlišit high-grade dysplazii od časného stádia invazivního karcinomu (45).

Obr. 3.14 *Obraz supraglottis z konfokálního endomikroskopu zaznamenan in vivo po topické aplikaci acriflavin-hydrochloridu. Převzato z Hughes et al., Head Neck 2010 (45).*



3.5.5 Optická koherentní tomografie

- *Princip metody*

Optická koherentní tomografie (OKT) je neinvazivní zobrazovací a diagnostická metoda, která využívá odraz rozptýleného světla ve vyšetřovaných tkáních. Fyzikální princip OKT je analogický s ultrazvukem s tím rozdílem, že k snímkování biologických tkání OKT využívá záření blízké infračervenému spektru, které se zpětně odráží od hranic různých tkání (se změnou indexu lomu). Odražené světlo je zachyceno a zpracováno do výsledního obrazu průřezu sliznic (analogicky jako u histologického řezu). Záření je schopno proniknout až do hloubky 1-3 mm. Díky nízko-koherentnímu zdroji světla je možné dosáhnout vysoké mikrometrové rozlišení (37, 66).

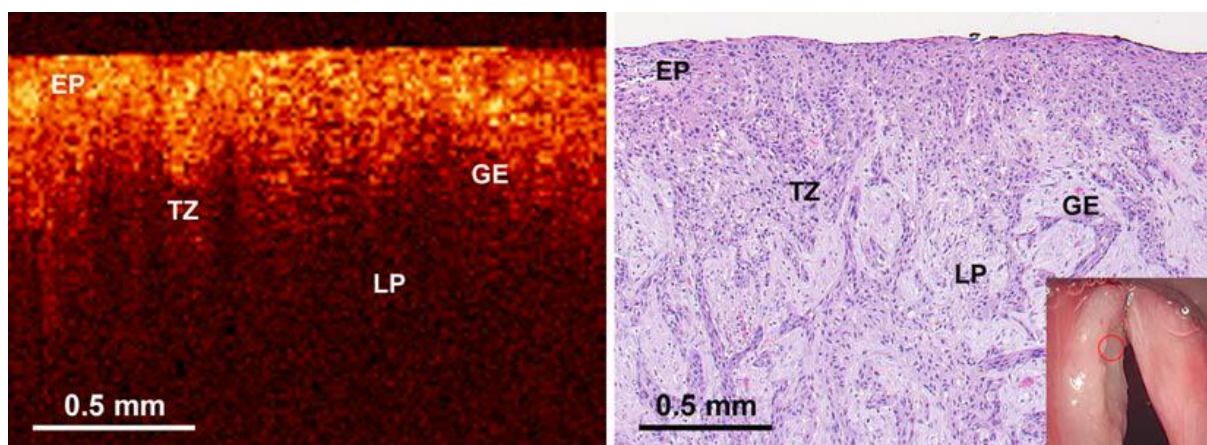
- *Využití*

Metodu lze v ORL oblasti uplatnit při zhodnocení subglotické či tracheální stenózy. V literatuře je uváděn významný přínos metody v pooperačním stanovení stagingu lokálně invazivního karcinomu – metoda usnadňuje detekci pacientů, u kterých může potenciálně dojít k selhání kurativní radioterapie pro podhodnocení rozsahu nádoru a taky přispívá k naplánování rozsahu chirurgické operace např. při infiltraci přední komisury (obr. 3.15) (45, 59). Při transorální laserové resekci OKT zlepšuje identifikaci okrajů tumoru v trojrozměrném prostoru, které i 3 mm přesahují okraje zřejmé při pouhé mikrolaryngoskopii (96).

- *Limitace*

Limitací metody je hodnocení granulační tkáně a neschopnost dostatečně zobrazit detaily buněk k zhodnocení stupně dysplázie (60, 117).

Obr. 3.15 *Invazivní karcinom levé hlasivky. Obraz při optické koherentní tomografii s korenspondujícím histologickým nálezem. EP – epitel, TZ – tumor, LP – lamina propria, GE – céva. Převzato z Kraft et al., HNO 2010 (59).*



3.6 Management patologických lézí

3.6.1 Management benigních lézí

Cílem terapie benigních lézí je zlepšení fonační funkce hrtanu, vyjímečně i zlepšení ventilace (sufokující Reinkeho edém či laryngokéla). U některých typů lézí pro jejich reverzibilitu (např. granulomy v terénu chronické reflexní laryngitidy, Reinkeho edémy, hlasivkové uzlíky) je upřednostňován konzervativní postup (antirefluxní terapie, hlasová reedukace, režimová opatření) před chirurgickou léčbou, která je rezervována pouze pro léze obstruující dýchacích cest nebo v případech selhání léčby konzervativní (39, 42, 53, 72). Naopak, v případě polypů, polypoidně změněných edémů, cyst nebo papilomů je základem léčby chirurgická excize či exstirpace (53, 97).

3.6.2 Management prekancerózních lézí

Důvodem léčby prekanceróz je prevence maligní transformace léze. U prostých hyperplazií, které jsou dle poslední WHO klasifikace přednádorových lézí zařazeny mezi low-grade dysplazie (29), je možností volby konzervativní postup spočívající v preventivních opatřeních, tj. eliminaci rizikových faktorů, zejména kouření a alkoholu, a dlouhodobé dispenzarizaci, optimálně s využitím „optických“ endoskopických metod, které umožňují včasnou detekci slizničních změn a přeměnu v maligní nádor (32).

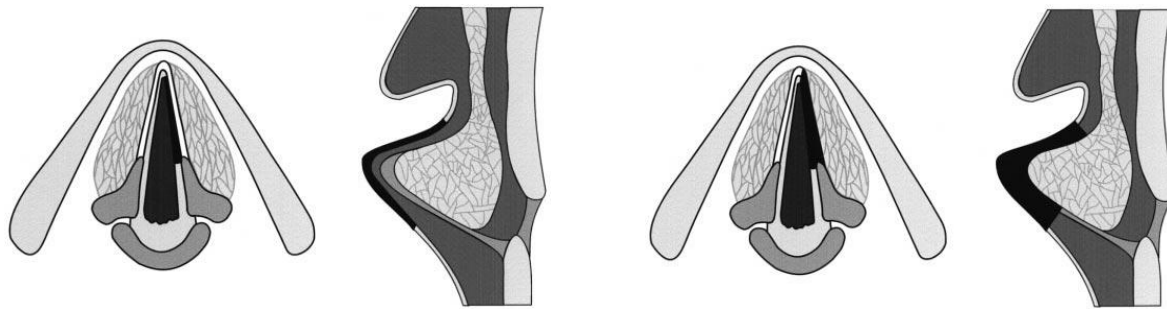
Základem léčby prekanceróz jsou však zejména chirurgické postupy, které zahrnují široké spektrum endoskopických endolaryngeálních výkonů (32). Řada studií pokládá za klinicky

zásadní diferenciaci low-grade dysplazií (lehké dysplazie/LIN 1 a středně těžké dysplazie/LIN 2) od high-grade dysplazií (těžká dysplazie/LIN 3 a carcinoma in situ), které vyžadují mnohem agresivnější terapeutický přístup (21, 31).

Za účelem kontroly premaligní léze, minimalizace možnosti rekurence onemocnění a současně zachování dobré kvality hlasu je u lehkých dysplazií doporučována prostá excize nebo subepiteliální chordektomie (chordektomie typ I dle Remacla, obr. 3.16) (88), v případě středně těžkých dysplazií subligamentózní chordektomie (typ II), u těžkých dysplazií a carcinoma in situ transmuskulární chordektomie (typ III) (31). Je nezbytná dlouhodobá pečlivá dispenzarizace s detailním endoskopickým vyšetřením hrtanu – v prvním roce každé 2 měsíce, v dalších letech jednou za 6 měsíců.

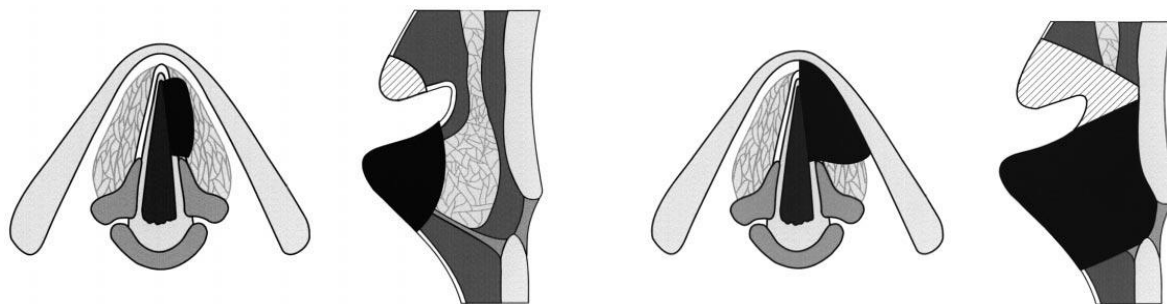
Při recidivě léze je doporučený rozsah endolaryngeálního výkonu extenzivnější - v případě rekurence lehké dysplazie je indikována subligamentózní chordektomie, při těžké dysplazii či carcinoma in situ až totální chordektomie (typ IV) nebo endoskopická frontolaterální laryngektomie (typ V) (17). Dle některých autorů je u difuzních forem, nepříznivě lokalizovaných lézí, kde by byla chirurgická léčba obtížná, a u recidiv po předchozích opakovaných operacích zvažována radioterapie (21, 32).

Obr. 3.16 Přehled endoskopických chordektomií dle Remacla, průřezy v horizontální a frontální rovině (88, 90).



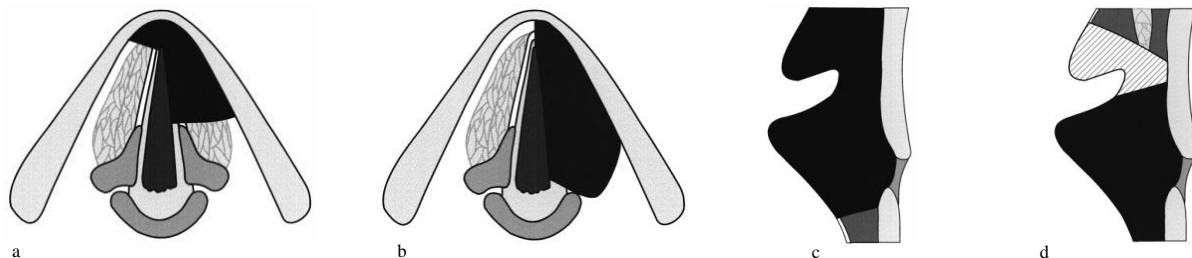
1. Subepiteliální chordektomie – typ I

2. Subligamentózní chordektomie – typ II

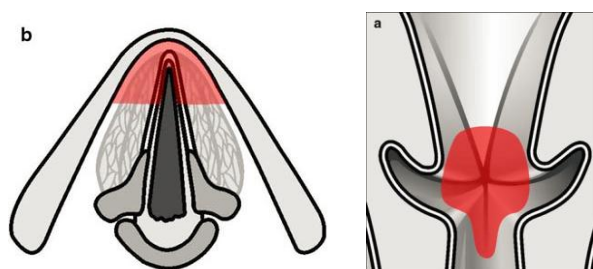


3. Transmuskulární chordektomie – typ III

4. Totální chordektomie – typ IV



5. Rozšířená chordektomie: a – rozšířená chordektomie na kontralaterální hlasivku (mediálně – typ Va), b – na arytenoid (dorzálně – typ Vb), c – na vestibulární řasu (kraniálně – typ Vc), d – na subglotis (kaudálně – typ Vd).



6. Přední oboustranná chordektomie a komisurektomie – typ VI

3.6.3 Management maligních lézí

- **Maligní léze hrtanu**

Pro optimální léčbu zhoubných nádorů je zásadní určení rozsahu tumoru, které následně ovlivňuje volbu terapeutického postupu.

- *Tis, T1-T2*

Časné stádia glotického spinocelulárního karcinomu (Tis, T1-T2) mají relativně dobrou prognózu, přičemž chirurgická léčba a radioterapie dosahují obdobné terapeutické výsledky (23, 38, 113). V terapii časných karcinomů je volená jedna léčebná modalita. Chirurgicky lze karcinomy řešit parciální laryngektomií – buď frontolaterální laryngektomií ze zevního přístupu nebo transorální laserovou resekci užitím některého z typů chordektomie (I-VI), přičemž endoskopický přístup snižuje peroperační a pooperační morbiditu i dobu pooperačního hojení (30).

Časná stádia supraglotických karcinomů lze chirurgicky řešit obdobně jako u glotických karcinomů parciální laryngektomií – buď horizontální laryngektomií ze zevního přístupu nebo endoskopickou laserovou resekci v oblasti supraglottis (13, 89).

- *T3-T4*

Pro část pacientů s lokálně pokročilým stádiem nádoru (T3, T4) je možností léčby orgán zachovávající operace v kombinaci s chemoradioterapií nebo radioterapie samotná, přičemž u obou modalit dochází k zachování hrtanu bez snížení délky přežití. Nicméně pro pacienty s extenzívně se šířícím karcinomem hrtanu s infiltrací štítné chrupavky (T4a) nebo již vstupně s výrazně omezenou funkcí hrtanu lze dosáhnout delšího přežití a lepší kvality života provedením totální laryngektomie se zajištěním dýchacích cest trvalou tracheostomií (23, 105, 109). K léčbě krčních metastáz se používá stejná léčebná modalita jako v terapii primárního nádoru. Pokud po chemoradioterapii nastane klinicky i radiologicky regrese nálezu v původně postižených lymfatických uzlinách, není indikována elektivní bloková krční disekce (23).

- **Maligní léze hypofaryngu**

- *T1-T2*

Malé tumory časného stádia (T1, event. T2) lze ošetřit pouhou resekci z laterální faryngotomie, alternativou je endoskopická laserová resekce. Rovnocennou léčebnou modalitou je kurativní radioterapie (48, 103).

○ *T3-T4*

Obvykle jsou nádory hypofaryngu diagnostikovány v pozdních stádiích nemoci mnohdy s postižením hrtanu a šířením do regionálních mízních uzlin. Operabilní tumory jsou obvykle léčeny primárně chirurgicky s následnou adjuvantní radioterapií/chemoradioterapií. Chirurgicky pacienti podstupují parciální faryngektomii a blokovou krční disekcí, při omezené hybnosti hemilaryngu či jasné infiltraci hrtanu i parciální či totální laryngektomii s rekonstrukcí polykacích cest. Pokročilá stádia nemoci lze léčit i samotnou orgán-zachovávající chemoradioterapií, při perzistenci tumoru je pak chirurgický výkon proveden jako záchranná operace (40, 104).

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Materiál a metodika

4.1.1 Charakteristika studie

Nábor pacientů probíhal na ORL a foniatrické ambulanci Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN Ostrava. Od října 2012 do prosince 2017 bylo pomocí HD NBI a/nebo SPIES endoskopie vyšetřeno 837 pacientů s lézí hrtanu a/nebo hypofaryngu.

V době, kdy jsme s NBI začínali, jsme neměli zkušenosti s novou endoskopickou metodou teprve zaváděnou pro diagnostiku v ORL oblasti. Bylo proto cílem posoudit význam a přínos zobrazování co nejširšího spektra patologických lézí hrtanu a hypofaryngu pomocí NBI endoskopie a zhodnotit její benefit proti pouhé endoskopii v bílém světle.

Později po získání dostatečných zkušeností jsme se zaměřili na skupinu pacientů s leukoplakii hrtanu pro variabilitu lézí co se histologického nálezu týče.

Když se na „endoskopickém trhu“ objevila technologie SPIES, chtěli jsme obě endoskopické metody srovnat a posoudit, zda jsou zastupitelné, zda je možné je vzájemně kombinovat či nikoliv. Proto byli pacienti osloveni postupně, v případě jejich souhlasu se studií jsme získaná data zpracovali v dílčích studiích s předkládanými výsledky.

Studie byly provedeny podle pravidel Helsinské deklarace a správné klinické praxe. Ode všech pacientů byl získán podepsaný informovaný souhlas se studií.

4.1.2 Cíle studie

- Zhodnotit význam HD endoskopie pro diagnostiku lézí v hrtanu a hypofaryngu.
- Stanovit přínos NBI endoskopie pro detekci časných nádorových změn na sliznicích a určit účinnost metody pro předhistologickou diagnostiku *in vivo*.
- Prokázat význam NBI v hodnocení slizniční vaskularizace u plošných leukoplakií hrtanu se zhodnocením změn kapilárních cévních klíčků v okrajích leukoplakie, pokud nelze posoudit vaskularizaci v centru léze, a porovnat s výsledky histologických vyšetření.
- Porovnat přínos „optické“ biopsie pomocí NBI a SPIES v diagnostice patologických lézí hrtanu a hypofaryngu.
- Stanovit význam NBI/SPIES endoskopie v běžné klinické praxi.

4.1.3 Indikační a vylučující kritéria

- *Indikační kritéria*

Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým zánětem hrtanu, chrapotem nejasné etiologie trvajícím déle než 3 týdny, polypy, cystami či granulomy hlasivek, leukoplakii hlasivek, makroskopickou tumorózní lézí hrtanu, dříve histologicky verifikovanou dysplazií či karcinomem nebo papilomatózou hrtanu.

- *Vylučující kritéria*

Ze studie byli vyloučeni pacienti po radioterapii, event. chemoradioterapii pro zhoubný nádor hrtanu či hypofaryngu. Dále nebyli zařazeni pacienti, kteří nesouhlasili se studií nebo nebyli schopni podstoupit endoskopické vyšetření v lokální či celkové anestezii.

4.1.4 Provedení endoskopických vyšetření

Pacienti byli vyšetřeni ambulantně v lokální anestezii pomocí flexibilního HD-videoendoskopu s NBI zobrazením (Olympus Visera Elite systém s Olympus OTV-S190 kamerovou jednotkou, Olympus ENF-VH 3.9 mm rinolaryngovideoskop a OLYMPUS OEV-191H monitor; Olympus Medical System, Tokio, Japonsko). Nejdříve byl zaznamenán endoskopický obraz v bílém světle a následně i v NBI modu (obr. 4.1 a obr. 4.2).

- při *endoskopii bílým světlem* byl zaznamenán:

- makroskopický charakter léze – chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, leukoplakie či erytroplakie, exofytický tumor nebo papilom
- rozsah a šíření léze
- limitace vyšetření – např. zahlenění pacienta, výrazná dráždivost

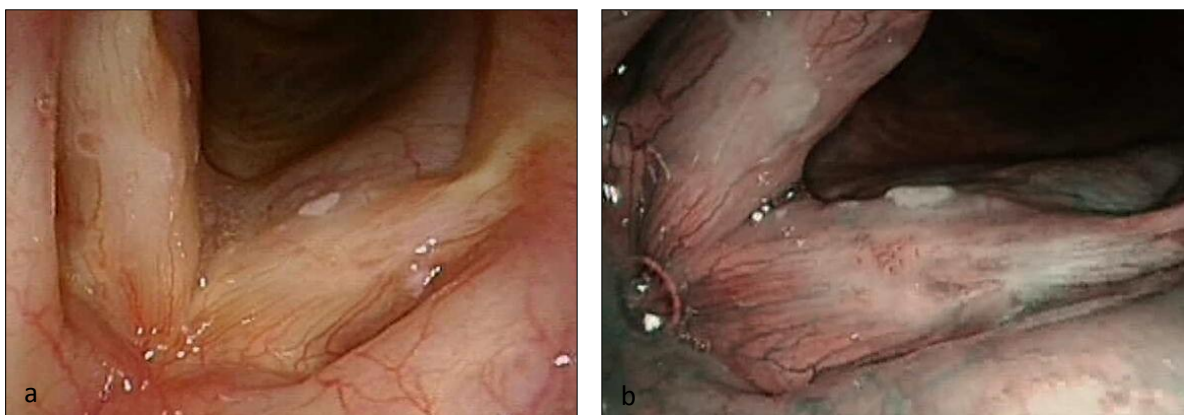
- při *NBI endoskopii* byl zaznamenán:

- makroskopický charakter léze – chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, leukoplakie či erytroplakie, exofytický tumor nebo papilom
- rozsah a šíření léze nebo cévních změn, event. detekce nových patologických ložisek nezobrazených v bílém světle
- charakter slizniční mikrovaskularizace
- limitace vyšetření – např. zahlenění pacienta, výrazná dráždivost

Obr. 4.1 Porovnání zobrazení léze pravé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii větší plošný rozsah léze, vaskularizace Typ IV dle Ni, histologicky prokázán papilom.



Obr. 4.2 Porovnání zobrazení léze levé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – vaskularizace Typ IV-Va dle Ni, histologicky verifikován carcinoma in situ.



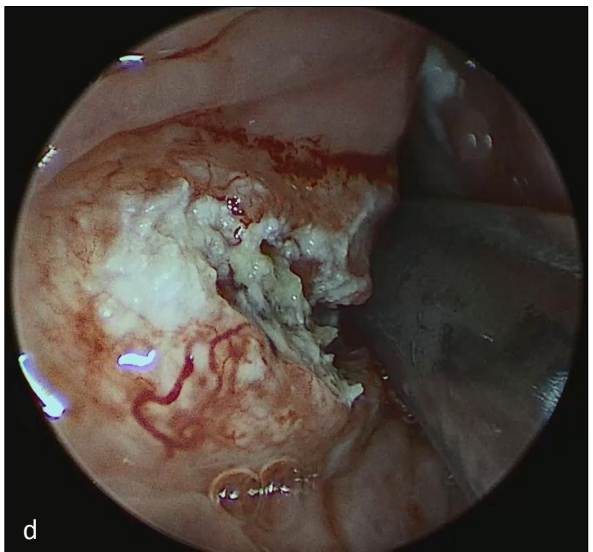
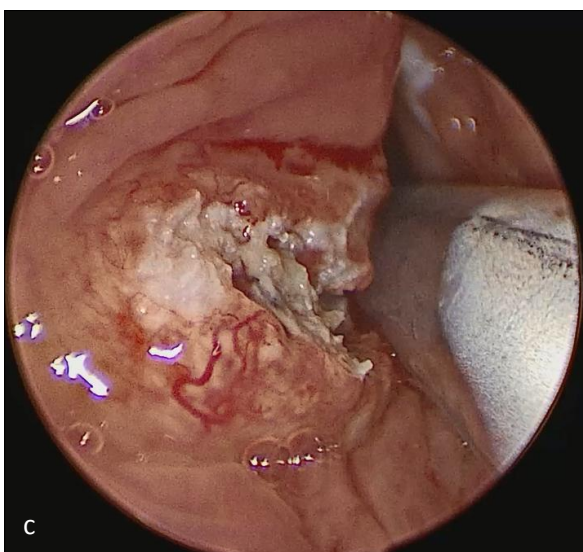
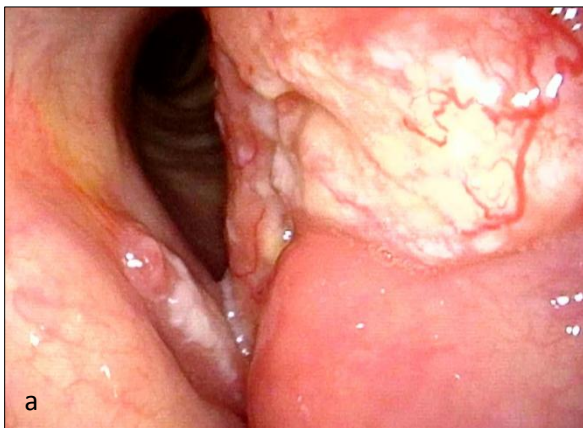
Následně indikovaní pacienti podstoupili direktní laryngoskopii (event. hypofaryngoskopii) v celkové anestezii při zajištění dýchacích cestách endotrachální intubací a patologické léze byly hodnoceny pomocí systému SPIES (IMAGE1 STM kamerová hlava s 30° rigidním endoskopem, Karl Storz, Tuttlingen, Německo) v modech Clara+Chroma a Spectra B (obr. 4.3).

- při *SPIES* endoskopii byl zaznamenán:
 - makroskopický vzhled léze – chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, leukoplakie či erytroplakie, exofytický tumor nebo papilom

- rozsah a šíření léze nebo cévních změn, event. detekce nových patologických ložisek, dříve nezobrazených v bílém světle
- charakter slizniční mikrovaskularizace
- limitace vyšetření – např. lokální krvácení, přítomnost endotracheální rourky omezující přehlednost hrtanu

Pod endoskopickou kontrolou byla odebrána cílená biopsie ze sledované léze. Endoskopické vyšetření bylo prováděno 3 erudovanými ORL lékaři bez znalosti výsledku histologického vyšetření.

Obr. 4.3 Exofytická tumorózní léze s centrální ulcerací s difúzními ložisky leukoplakií postihující obě hlasivky se šířením na ventrikulární řasu vlevo – zobrazení při flexibilní videolaryngoskopii bílým světlem (a) a v NBI modu (b), následně endoskopický obraz léze při direktní laryngoskopii zaznamenaný systémem SPIES v modech Clara+Chroma (c) a Spectra B (d). Endoskopicky v NBI a SPIES obrazech patologická perpendikulární vaskularizace typu IV. Histologicky potvrzen invazivní spinocelulární karcinom.



4.1.5 Klasifikace mikrovaskulárních slizničních změn

Vaskulární změny lokalizované v centru nebo v těsném okolí laryngeální, event. hypofaryngeální léze, byly hodnoceny podle charakteristického průběhu slizniční cévy na 5 typů dle Ni et al. (78) – za maligní typ vaskularizace byly považovány typy Va-Vc, typy I-IV pak za benigní typ vaskularizace.

Po publikování konsenzu Evropské laryngologické společnosti k hodnocení mikrovaskularizací, především v oblasti hlasivek, byly léze hodnoceny deskriptivní klasifikace dle Areense et al. (5). Nejdříve byly odlišeny longitudinální (typ I) a perpendikulární cévní změny, u perpendikulárních byl dále analyzován charakter cévních kliček (typ II-IV).

Všechny NBI i SPIES endoskopické obrazy byly zařazeny k některému z typů vaskularizace. Vaskulární změny byly hodnoceny v kontextu s povrchem sliznice, ve kterém se vyskytly (exofytický nebo ulcerující tumor, hladký / drsný povrch, solitární / mnohočetná léze, lateralita).

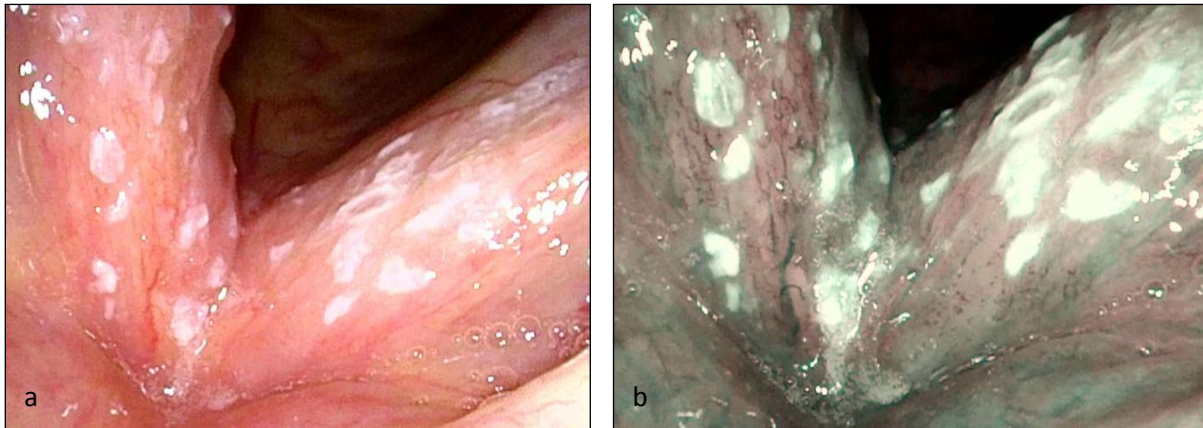
4.1.6 Rozdělení pacientů dle endoskopických nálezů

- *pacienti s leukoplakiami* byli rozděleni do 2 skupin
 - skupina I – leukoplakie s maligní slizniční vaskularizací v NBI modu centrálně a/nebo v okolí (obr. 4.4)
 - skupina II – leukoplakie s benigní vaskularizací dle NBI centrálně a/nebo kolem bělavého povlaku (obr. 4.5)
- *při porovnávání NBI nálezů se SPIES obrazy* byly léze rozděleny do 4 skupin dle vaskularizace v centru a/nebo okolí léze – typ vaskularizace I-IV dle Areense

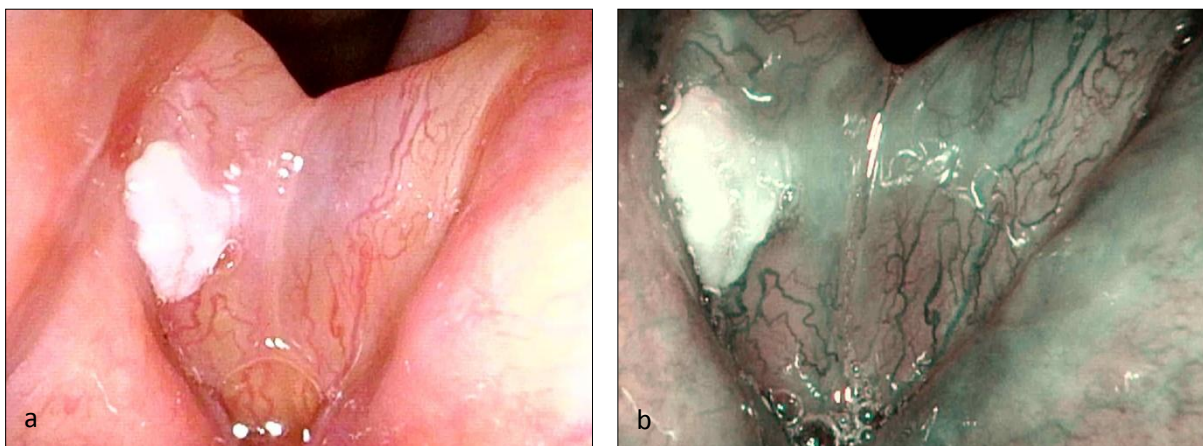
4.1.7 Histopatologické vyšetření

Všechny léze byly histologicky vyšetřeny a byla určena jejich patologická povaha – benigní léze (polyp, cysta, hyperkeratóza, granulom, chronický zánět, recidivující respirační papilomatóza), low-grade dysplazie (lehká a středně těžká dysplazie), high-grade dysplazie (těžká dysplazie, carcinoma in situ) a invazivní spinocelulární karcinom.

Obr. 4.4 Porovnání zobrazení plošné leukoplakické léze na obou hlasivkách při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii viditelný větší plošný rozsah léze, patologická vaskularizace Typ Va dle Ni, resp. perpendikulární vaskularizace typ III dle Areense, zjištěna v přední třetině levé hlasivky, histologicky prokázán invazivní spinocelulární karcinom.



Obr. 4.5 Porovnání zobrazení leukoplakie pravé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii benigní vaskularizace, Typ III dle Ni, resp. Typ I dle Areense, histologicky prokázána lehká dysplazie.



4.1.8 Hodnocení získaných dat

- *Anamnestická data*

Z demografických parametrů bylo hodnoceno věkové složení pacientů a jejich pohlaví, dále ORL symptomatika (kašel, extraezofageální reflux) a četnost přidružených interních komorbidit pacienta.

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

Rozsah léze zobrazené pomocí HD endoskopie bílým světlem a NBI endoskopie byl srovnán a bylo hodnoceno, zda je plošný rozsah léze v NBI modu větší než v endoskopii bílým světlem, a zda se zobrazily i léze dříve v bílém světle nedetekované.

Při hodnocení SPIES nálezů byl porovnán rozsah léze (menší, stejný nebo větší) proti NBI endoskopii u daného pacienta.

- *Porovnání makroskopického vzhledu lézí v bílém světle/NBI modu/SPIES modu*
- *Hodnocení charakteru mikrovaskulární sítě v lézi a/nebo jejím blízkém okolí při NBI a SPIES endoskopii*
- *Porovnání „předhistologické“ diagnostiky a histologického vyšetření u leukoplakií*
V případě leukoplakií byly hyperkeratóza a mírná, středně těžká a těžká dysplazie považovány za benigní léze, carcinoma in situ a invazivní spinocelulární karcinom byly hodnoceny jako maligní transformace.
- *Porovnání výsledků „optické“ diagnostiky metodou NBI, event. SPIES, s histologickým vyšetřením*
- *Limitace vyšetření*
Byly vyhodnoceny faktory limitující provedení a analýzu NBI nebo SPIES endoskopie.

4.1.9 Statistická analýza

Pro popis výsledků byla použita základní popisná statistika. Kappa index (κ) a test symetrie byl použit pro hodnocení shody výsledků endoskopie s histologií a shody výsledků obou metod navzájem. Senzitivita a specificita byla vypočtena s 95% intervaly spolehlivosti. Statistická významnost byla hodnocena na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata Version 13 (Stata Press Publication, Collage Station, Texas, 2013).

4.2 Výsledky

4.2.1 Narrow Band Imaging a diagnostika časných karcinomů hrtanu

V období od června 2013 do října 2014 bylo videolaryngoskopicky vyšetřeno 100 pacientů a byl srovnáván nález v bílém světle a NBI.

- *Makroskopický vzhled lézí*

U 96/100 (96,0%) pacientů byl při vyšetření v bílém světle detekován patologický nález – chronická laryngitida byla zaznamenána v 18/100 (18,0%) případech, leukoplakie v

24/100 (24,0%), exofytický tumor ve 41/100 (41,0%) a papilom ve 20/100 (20,0%) případech.

- *Plošný rozsah léze*

Větší plošný rozsah léze při NBI endoskopii než v bílém světle byl pozorován v 32/100 (32,0%) případů, u dalších 4/100 (4,0%) pacientů byly v NBI modu viditelné léze dříve nedetekovatelné v bílém světle.

U maligních lézí byla pomocí NBI vyšetření zaznamenána větší plocha patologické léze než v zobrazení celým světelným spektrem u 10/25 (40,0%) z nich.

- *Histologické vyšetření*

Vyšetření bylo provedeno u 63/100 (63,0%) pacientů. Karcinom in situ či invazivní karcinom byl prokázán v 25/63 (39,7%) vzorcích.

- V případě maligního typu vaskularizace v NBI obrazu byl histologicky verifikován invazivní karcinom v 20/25 (80,0%), těžká dysplazie nebo carcinoma in situ 3/25 (12,0%), normální slizniční nález v 2/25 (8,0%) případů.
- U benigní slizniční vaskularizace dle NBI endoskopie byl histologicky prokázán normální slizniční nález v 30/38 (78,9%), lehká až střední dysplazie v 5/38 (13,2%), invazivní karcinom v 3/38 (7,9%) případů (tab. 4 1).

Tab. 4.1 *Vztah mezi NBI klasifikací a histologickou diagnózou (n – počet, % - procento histologických diagnóz).*

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)			
	norma	lehká a střední dysplázie	těžká dysplázie ca in situ	invazivní karcinom
benigní typ vaskularizace - typ I-IV (38/63)	30/38 (78,9%)	5/38 (13,2%)	0	3/38 (7,9%)
maligní typ vaskularizace - typ Va-Vc (25/63)	2/25 (8,0%)	0	3/25 (12,0%)	20/25 (80,0%)

- *Statistická analýza*

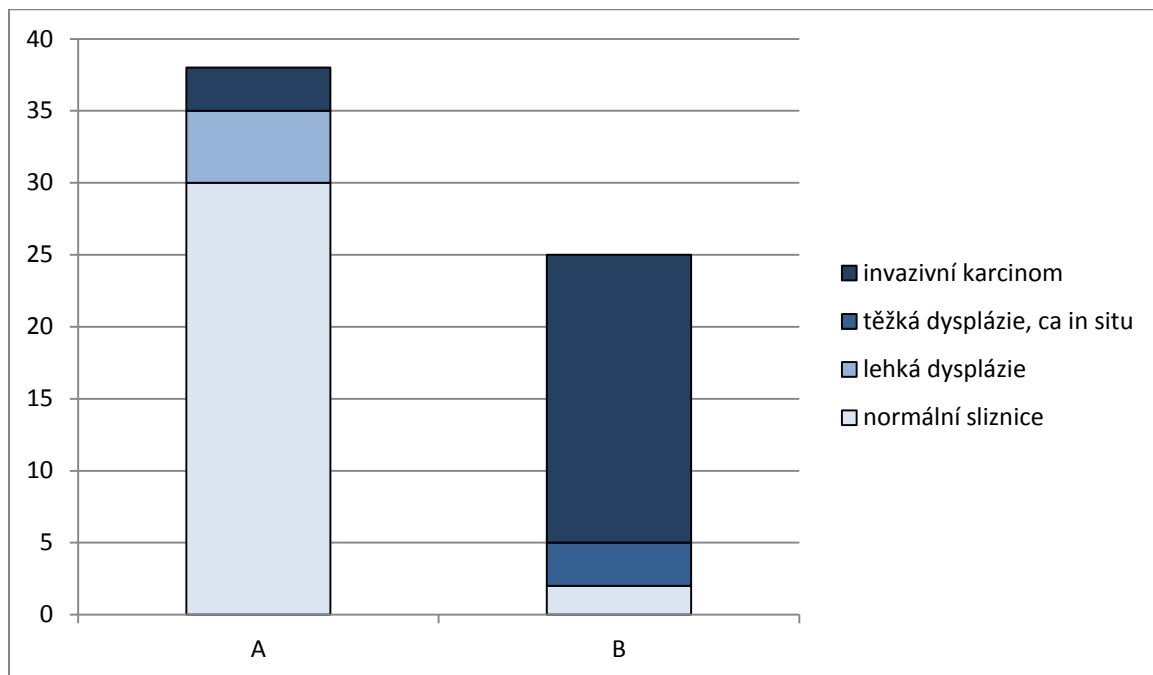
Předhistologická „optická“ diagnostika maligních slizničních lézí dle NBI endoskopie odpovídala výsledkům histologického vyšetření v 23/25 (92,0%) případů, u lézí s benigním typem vaskularizace bylo bez histologického průkazu malignity 35/38 (92,1%)

pacientů (obr. 4.6). Ve studii byla prokázána senzitivita metody 88,0%, specificita byla 94,9%.

- *Shrnutí výsledků*

NBI endoskopie zobrazuje větší rozsah léze než endoskopie bílým světlem. Byla prokázána senzitivita a specificita metody porovnatelná s recentními studiemi.

Obr. 4.6 Charakter intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI modu v korelaci s výsledkem histologického vyšetření odebraných vzorků. A – benigní typ vaskularizace v NBI endoskopii, B – maligní typ vaskularizace v NBI endoskopii.



4.2.2 Narrow Band Imaging a předhistologická diagnostika leukoplakických lézí hrtanu

Do studie bylo zařazeno 63 vyšetřených pacientů, u kterých byla v období od října 2012 do srpna 2015 nalezena v bílém světle homogenní plošná leukoplakie na sliznicích hrtanu bez dalších slizničních změn svědčících pro nádor nebo nehomogenní leukoplakie s nerovným povrchem.

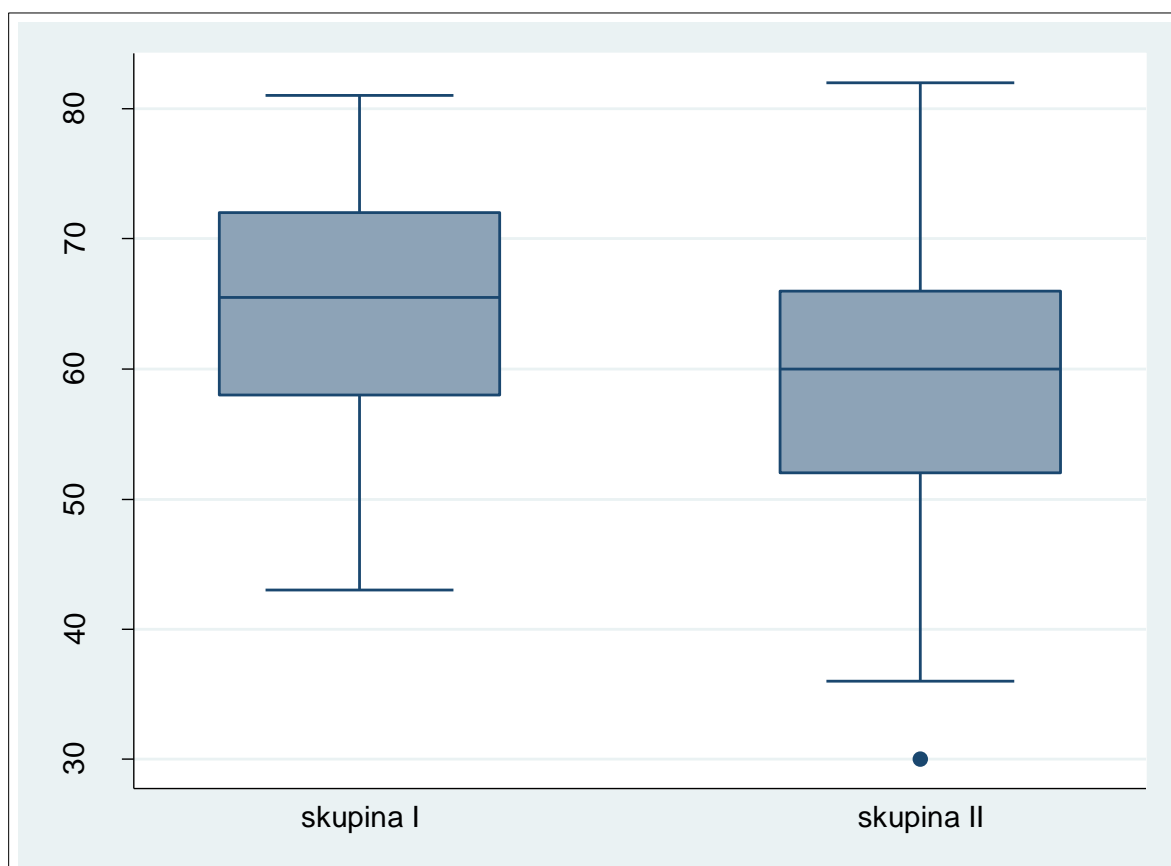
- *Anamnestická data*

Z 63 pacientů bylo 44 (69,8%) mužů a 19 (30,2%) žen. Průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 61,4 let (30-82 let), v skupině I 64,4 let (26/63 pacientů), v skupině II 59,3 let (37/63 pacientů) (obr. 4.7).

Chrapot byl přítomen u většiny pacientů (56/63, 88,9%), chronickou laryngitidou trpělo 16/63 (25,4%) pacientů.

Ve věku nad 60 let bylo 35/63 (55,5%) pacientů, přičemž 2 a více komorbiditami bylo postiženo 19/35 (54,3%) pacientů. U pacientů do 60 let (28/63, 44,4%) byla větší část pacientů s maximálně 1 komorbiditou (16/28, 57,1%).

Obr. 4.7 Věkové zastoupení pacientů u pacientů s maligní vaskularizací dle NBI (skupina I) a pacientů s benigní vaskularizací (skupina II)



- *Histologické vyšetření*
 - Do skupiny I bylo zařazeno 26/63 (41,3%) pacientů. Invazivní spinocelulární karcinom byl histologicky verifikován v 15/26 případech (57,7%), carcinoma in situ u 7/26 pacientů (26,9%) a lehká dysplazie u 2/26 pacientů (7,7%). Normální sliznice byla zjištěna ve 2/26 případech (7,7%). Ve skupině s patologickou vaskularizací při NBI endoskopii příznačnou pro maligní léze byl tedy histologicky verifikován carcinoma in situ nebo invazivní karcinomu 22/26 (84,6%) NBI pozitivních pacientů.
 - Do skupiny II bylo zařazeno 37/63 (58,7%) pacientů s leukoplakií. Histologickým vyšetřením byla prokázána prostá hyperkeratóza v 19/37 případů (51,4%), lehká dysplazie 7/37 (18,9%), středně těžká dysplazie 5/37 (13,5%), těžká dysplazie 3/37

(8,1%), carcinoma in situ 1/37 (2,7%) a spinocelulární karcinom u 2/37 (5,4%) pacientů (tab. 4.2). Ve skupině s nálezem benigní vaskularizace v NBI modu byla u 34/37 (91,9%) pacientů histologickým vyšetřením prokázána low-grade dysplazie nebo těžká dysplazie.

- *Porovnání „předhistologické“ diagnostiky a výsledků histologického vyšetření*

Charakter slizniční cévní vaskularizace v NBI modu byl porovnán s výsledky histologického vyšetření u všech pacientů studie (tab. 4.2). Senzitivita NBI metody v odlišení benigní hyperkeratózy, lehké, středně těžké či těžké dysplazie od pokročilých premaligních stádií (carcinoma in situ) a invazivního karcinomu byla 88,0% (95 % IS: 67.8–97.5 %), specificita 89,5% (95 % IS: 71.2–97.1 %). Celková shoda byla 88,89% (95% IS: 78,4-95,4 %). Dle Kappa indexu $\kappa = 0,77$ (95% IS: 0,57-0,98) ($p < 0,001$) byla prokázána značná shoda NBI a histologického vyšetření.

Tab. 4.2 Vztah mezi NBI „optickou“ biopsií a histologickou diagnózou (n – počet, % - procento histologických diagnóz).

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)					
	invazivní karcinom	<i>carcinoma</i> <i>in situ</i>	těžká dysplazie	stř. těžká dysplazie	lehká dysplazie	norma
skupina I – maligní typ vaskularizace (26/63)	15/26 (57,7%)	7/26 (26,9%)	0	0	2/26 (7,7%)	2/26 (7,7%)
skupina II – benigní typ vaskularizace (37/63)	2/37 (5,4%)	1/37 (2,7%)	3/37 (8,1%)	5/37 (13,5%)	7/37 (18,9%)	19/37 (51,4%)

- *Shrnutí výsledků*

NBI endoskopie význaně zlepšuje „předhistologickou“ diagnostiku leukoplakických lézí. Dle statistického hodnocení pomocí Kappa indexu je výsledek „optické“ biopsie pomocí NBI v značné shodě s histologickým vyšetřením.

Výsledky prokázaly efektivitu NBI metody, kterou je možné leukoplakie v běžné ambulanti praxi dobře vyšetřit. Pacienty s nepatologickou vaskularizací lze pak dlouhodobě sledovat bez nutnosti provedení biopsie v celkové anestezii, které může být pro polymorbidní pacienty značně zatěžující.

4.2.3 Narrow Band Imaging/Storz Professional Image Enhancement System a “optická” diagnostika laryngeálních a hypofaryngeálních lézí

V období od srpna 2016 do října 2017 bylo do studie zařazeno 73 pacientů s lézí hrtanu nebo hypofaryngu.

- *Anamnestická data*

Do studie bylo zařazeno 50/73 (68,5%) mužů a 23/73 (31,5%) žen, průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 51,2 roku (5–81 let).

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

Větší rozsah léze a nové léze, v bílém světle dříve nezobrazené, byly zobrazeny v NBI modu u 16/73 (21,9%) pacientů a v SPIES modech u 15/73 (20,5%) pacientů. Stejný rozsah epiteliálních vaskulárních změn byl zobrazený u obou metod v 42/73 (57,5%) případech, nebyl prokázán signifikantní rozdíl u zkoumaných metod.

- *Histologické vyšetření*

V souboru histologicky vyšetřovaných lézí byly benigní nálezy (hyperkeratózy, polypy, cysty, granulomy, chronické zánětlivé změny) verifikovány u 26/73 (35,6%) pacientů. Recidivující respirační papilomatóza (RRP) byla histologicky potvrzena ve 16/73 (21,9%) případech. Low-grade dysplazie byly prokázány v 7/73 (9,6%) případech. Histopatologické známky high-grade dysplazie, carcinoma in situ nebo invazivního spinocelulárního karcinomu byly zjištěny u 24/73 (32,9%) pacientů.

- *Porovnání “optické” biopsie při NBI/SPIES endoskopii s výsledky histologického vyšetření (tab. 4.3)*

- *Benigní léze*

V NBI HD-endoskopickém obraze byly longitudinální cévní změny (typ I) typické pro benigní patologie zaznamenány u 20/26 (76,9%) lézí, při SPIES endoskopii obdobně u 20/26 (76,9%) pacientů. Perpendikulární vaskulární změny typu III byly detekovány v NBI obraze v 5/26 (19,2%) případech a při vyšetření pomocí SPIES v 4/26 (15,4%) případech. Systémem SPIES byly u 1/26 (3,8%) léze kapilární kličky hodnoceny jako vaskularizace typu IV.

- *Recidivující respirační papilomatóza (RRP)*

Perpendikulární mikrovaskulární změny charakteristické pro RRP (typ II) byly nalezeny u 15/16 (93,8%) pacientů při NBI endoskopii a u 16/16 (100,0%) při SPIES endoskopii.

○ *Low-grade dysplazie*

“Optická” biopsie pomocí NBI endoskopie byla ve shodě s výsledkem histologie u 6/7 (85,7%) lézí – vaskularizace typu I byla popsána v 3/7 (42,9%) případech a typu III v 3/7 (42,9%) případech. V SPIES endoskopickém obrazu byly low-grade dysplazie rozpoznána u 6/7 (85,7%) lézí – vaskulární změny typu I byly zobrazeny u 4/7 (57,1%) lézí a typu III u 2/7 (28,6%) lézí.

○ *Maligní léze*

NBI identifikovalo nádorovou neoangiogenezi (vaskularizace typu IV) u 19/24 (79,2%) pacientů a SPIES u 18/24 (75,0%) pacientů. Při NBI endoskopii byly u 3/24 (12,5%) lézí zachyceny vaskulární cévní kličky typu III, v 1/24 (4,2%) případech vaskulární změny typu I a v 1/24 (4,2%) případech bol nález nejasný. Při SPIES endoskopii byly 3/24 (12,5%) léze s vaskularizací typ III.

Tab. 4.3 Porovnání „optické“ biopsie při NBI/SPIES endoskopii s výsledky histologického vyšetření (n – počet, % - procento histologických diagnóz, cis – carcinoma in situ).

Typ cévních změn	Histologie (n = 73, %)							
	Benigní 26/73		Recidivující respirační papilomatóza 16/73		Low-grade dysplazie 7/73		High-grade dysplazie /cis / invazivní spinocelulární karcinom 24/73	
	NBI	SPIES	NBI	SPIES	NBI	SPIES	NBI	SPIES
I	20/26 (76,9%)	20/26 (76,9%)	0	0	3/7 (42,9%)	4/7 (57,1%)	1/24 (4,2%)	0
II	0	0	15/16 (93,8%)	16/16 (100%)	0	0	0	0
III	5/26 (19,2%)	4/26 (15,4%)	0	0	3/7 (42,9%)	2/7 (28,6%)	3/24 (12,5%)	3/24 (12,5%)
IV	0	1/26 (3,8%)	0	0	1/7 (14,3%)	1/7 (14,3%)	19/24 (79,2%)	18/24 (75,0%)
Nelze zhodnotit	1/26 (3,8%)	1/26 (3,8%)	1/16 (6,2%)	0	0	0	1/24 (4,2%)	3/24 (12,5%)

- *Limitace endoskopického vyšetření*

Při NBI endoskopii nebylo možné validně hodnotit lokální nález u 3/73 (4,11%) pacientů z důvodu výrazného dráždění pacienta (1/73, 1,37%), nespolupráce dětského pacienta (1/73, 1,37%) a zahlenění v nitru hrtanu (1/73, 1,37%)

Slizniční mikrovaskulární změny nebyly hodnotitelné při SPIES endoskopii u 4/73 (5,78%) pacientů pro lokální krvácení z tumoru při direktní laryngoskopii nebo pro polohu endotracheální trubice v průběhu celkové anestezie.

- *Statistická analýza*

Celková shoda NBI a histologie byla 81,43% ($\kappa=0.7428$; 95% IS: 0.682–0.832; $p<0.001$), celková shoda SPIES a histologie byla 81,16% ($\kappa=0.7379$; 95% IS: 0.638–0.880; $p<0.001$). U obou endoskopií byla shoda s výsledky histologie dle Kappa indexu značná, nadprůměrná. Celková shoda obou endoskopických metod navzájem byla 92,54% ($\kappa=0.8965$; 95% IS: 0.877–0.954; $p<0.001$), dle Kappa indexu téměř perfektní. V zhodnocení endoskopického obrazu metodou NBI nebo SPIES nebyl signifikantní rozdíl ($p = 0,6065$).

Při odlišení nemaligních lézí (cysta, polyp, chronický zánět, hyperkeratóza, lehká a středně těžká dysplázie) od lézí maligních (těžká dasplázie, carcinoma in situ, invazivní karcinom) v NBI obraze byla senzitivita a specificita 83,0% (95% IS: 60–94%) a 98,0% (95% IS: 87–100%), v SPIES obraze 86,0% (95% IS: 63–96%) and 96,0% (95% IS: 87–99%). Pozitivní a negativní prediktivní hodnota NBI endoskopie byla 95,0% a 92,0% a SPIES endoskopie 90,0% and 94,0%.

- *Shrnutí výsledků*

Ve studii byla statisticky dle Kappa indexu prokázána téměř perfektní shoda obou endoskopických metod, NBI i SPIES, v hodnocení slizniční vaskularizace. Byl potvrzen přínos rigidní SPIES endoskopie v diagnostice slizničních lézí porovnatelný s již běžně užívanou NBI videoendoskopií. Obě metody proto lze při vyšetření pacienta kombinovat a doplňovat.

5 DISKUZE

Epiteliální karcinomy hrtanu a hypofaryngu jsou diagnostikovány často v pozdních stádiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou (95, 115), chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů vede ke značné mutilaci postiženého jedince, k poruchám polykání, dýchání či fonace. Včasný záchyt těchto malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby (9).

Nové endoskopické metody jsou někdy nazývány „předhistologickou“ diagnostikou. Zatímco chromoendoskopie, autofluorescence, kontrastní endoskopie, konfokální endomikroskopie či optické koherentní tomografie mají řadu limitací pro validní vyšetření hrtanu, event. hypofaryngu (45, 71, 123), proto k jejich výraznějšímu rozvoji v diagnostice patologií v ORL oblasti nedochází. Naproti tomu Narrow Band Imaging endoskopie i mladší endoskopický systém SPIES představují metody snadno a rychle proveditelné v lokální anestezii a pacienti dobře tolerované i při ambulantním vyšetření.

K vyšetření pomocí NBI endoskopie jsou indikováni pacienti s makroskopickou lézí hrtanu či hypofaryngu. Dále je vhodné vyšetření podstoupit u pacientů s rizikovými faktory zvyšujícími pravděpodobnost rozvoje spinocelulárního karcinomu na sliznicích v ORL oblasti (kouření, nadměrná konzumace alkoholu, HPV infekce) (85) nebo se symptomy suspektního nádorového onemocnění, např. pacienti s chrapotem trvající déle než 3 týdny.

Standardní zobrazení bílým světlem umožňuje zaznamenat makroskopicky zřetelné léze. Nicméně diskrétní změny architektury cév, ke kterým dochází při rozvoji epiteliálních karcinomů, jsou zřejmé především při použití HDTV (High Definition Television) kamery (20). Proto má zvětšovací HD endoskopie zcela zásadní vliv při „optické“ diagnostice (66).

Spojením HDTV a NBI endoskopie lze na základě změn intraepiteliálních kapilárních kliček (intraepithelial papillary capillary loops, IPCL) určit hloubku invaze nádoru do vrstev sliznice či podslizničních tkání a tak určit malignitu léze s vysokou pravděpodobností ještě před histopatologickou diagnózou (50, 83).

Výhodou metody NBI endoskopie je možnost ambulantního provedení, snadné vyšetření s možností zpětné analýzy záznamu v krátkém časovém intervalu. NBI endoskopie přináší výborné výsledky v případě čistého povrchu pozorované sliznice (68).

Významné místo zaujímá NBI nebo SPIES endoskopie i při odebrání cílených biopsií v průběhu operačních výkonů, hodnocení slizničního šíření nádorů či určování bezpečných resekcčních linií (83). V naší studii jsme potvrdili, že pomocí NBI/SPIES endoskopie bylo až u 20-32% pacientů zjištěn větší plošný rozsah léze, případně i léze dříve nezjištěné při

endoskopii bílým světlem. NBI/SPIES endoskopie může být proto použita k určení rozsahu nádorových slizničních změn, což se může uplatnit při plánování chirurgické či onkologické terapie (84).

Hodnocení cévních změn ve sliznici procházelo vývojem. Pro analýzu NBI obrazu, především hrtanových lézí, Ni et al. (78) a následně i Arens et al. (5) vytvořili návrh hodnocení vzhledu vaskulárních změn, nicméně jednotná klasifikaci cévních klíček doposud neexistuje. Ni et al. se v hodnocení cévních klíček relativně striktně zaměřují na tvar klíček, který spojují s konkrétním histopatologickým nálezem. Arens et al. přistupují k hodnocení více „celostně“, přihlížejí na terén a charakter léze, u které slizniční vaskularizaci hodnotí, čím lze více využít potenciál „optické“ biopsie.

Pro účely naší studie byl zpočátku používán návrh klasifikace kapilárních klíček dle Ni et al., dle kterého jsou změny IPCL děleny na 5 typů, kdy typy I-IV vykazují známky normální sliznice nebo low-grade dysplazie, naproti tomu u podtypů V byla verifikována těžká dysplazie, carcinoma in situ nebo invazivní karcinom (78).

V naší studii byl u slizničních lézí s benigní vaskularizací v NBI modu ve 7,9% případů histologicky prokázán invazivní karcinom a pacienti tak byli na základě zobrazení v NBI modu poddiagnostikováni. Nicméně všechny histologicky verifikované maligní léze byly v NBI modu hodnoceny jako vaskularizace Typ V. Sensitivita a specifická flexibilní NBI endoskopie při vyšetření pacientů s karcinomem v ORL oblasti se v literatuře uvádí 91,3-100%, resp. 91,6-98,0% (82, 115). Dle naší studie byla prokázána senzitivita NBI metody 88,0%, specifická 94,9%, což odpovídá výsledkům recentních studií.

Diagnostickým problémem v běžné praxi je hodnocení leukoplakií. Klinický vzhled leukoplakií hrtanu může být velmi variabilní, při klinickém zobrazení bílým světlem nelze jasně posoudit souvislost mezi makroskopickým charakterem léze a jejím maligním potenciálem, stupeň epiteliálních změn je hodnocen histologicky (28, 31).

Dle studie Lee et al. (2015) na skupině 63 pacientů s leukoplakií hlasivek bylo zkoumáním morfologie laryngeálních lézí prokázáno, že u lézí postihujících více než ½ hlasivky dochází signifikantně častěji k recidivě i maligní transformaci prekancerózní léze (62). Je tedy předpoklad, že rozsáhlejší léze budou spíše vykazovat známky těžkých premaligních změn, popřípadě invazivního karcinomu. Proto byli z prováděné dílčí studie vyloučeni pacienti s exofytickými lézemi hrtanu a posuzovány jenom plošné leukoplakie.

Isenberg et al. v studii 136 pacientů (208 biopsií) s leukoplakií hlasivek prokazují, že v 53% případů se histologicky jedná o lézi bez známek dysplazie, u zbylých pacientů byly prokázány histopatologicky různé stupně transformace epiteliálních buněk od lehké dysplazie až po

invazivní karcinom (51). Dále dle Isenberga et al. (2008) byla analýzou dat několika studií potvrzena tendence k maligní transformaci u těžké dysplazie nebo známky carcinoma in situ v 18,1% případů. U lézí bez iniciálního průkazu dysplazie bylo dlouhodobým sledováním a opakovanými histologickými vyšetřeními zjištěno, že rozvojem spinocelulárního karcinomu je ohroženo až 3,6% pacientů (51). Leukoplakie tak představuje diagnostický „oříšek“, protože konvenčními vyšetřovacími metodami nelze jasně určit prognózu onemocnění (8).

Ricci et al. v analýze 207 pacientů s leukoplakií hlasivek publikovali, že nejvyšší incidence hyperkeratózy hrtanu byla zaznamenána u pacientů v 5. - 7. dekádě života (91). V naší studii bylo 55,5% pacientů starších než 60 let. Právě pacienti ve věku nad 60 let trpí řadou komorbidit a proto jsou vystaveni riziku i závažnějších peroperačních a pooperačních komplikací při výkonu v celkové anestezii (101). V studii bylo u jedinců nad 60 let postiženo 2 a více komorbiditami 54,3% pacientů.

V klinické praxi je třeba leukoplakie považovat za prekancerózy, nicméně ne každý nálezk leukoplakie je indikací k vyšetření a excizi leukoplakie, u řady pacientů je leukoplakie dobře hodnotitelná prostým okem či zvětšovací endoskopií, je proto doporučováno sledování pacientů (120). Odlišení případné maligní transformace v bílém světle je ale obtížné.

Bělavé povlaky hyperkeratózy nebo fibrinu kryjící vaskularizaci léze v literatuře považovány za limity NBI endoskopie, nicméně v daných případech mohou být pozorovány IPCL v okrajích makroskopické léze (68, 78), pokud se nedaří dostatečně zobrazit cévy přímo v centru leukoplakické léze.

Yang et al. v studii 414 pacientů s leukoplakií dutiny ústní prokázali, že v případě nálezu maligní intraepiteliální mikrovaskularizace v NBI modu lze opticky detekovat těžké dysplastické změny, carcinoma in situ či invazivní karcinom spolehlivěji, než hodnocením morfologické struktury léze pouhým bílým světlem (119).

V dílčí studii se podařilo prokázat, že NBI endoskopie je metoda adekvátně zhodnotit charakter leukoplakií hrtanu se senzitivitou 88% a specificitou 89,5%. Pro hodnocení leukoplakií jsme k dosažení co nejoptimálnějšího výsledku optické biopsie volili kombinaci klasifikací cévních klíčků dle Ni a dle Areense. Největší obtíže byly zjištěny při analýze vaskularizace typu IV dle Ni, resp. perpendikulární vaskularizace typu III dle Areense, tedy při hodnocení jemných tečkovitých cévních klíčků, které lze pokládat za charakteristickou vaskularizaci pro benigní léze a low-grade dysplazie, tj. typickou pro hyperplazii, lehkou či středně těžkou dysplazii (78). Při hodnocení výsledků naší studie byla popsána vaskularizace při NBI endoskopii u 6 vzorků, v 66,7% případů se histologicky jednalo o středně těžkou dysplazii, v 33,3% případů byl verifikován carcinoma in situ.

V době publikování výsledků naší studie chyběly recentní práce zabývající se hodnocením vaskularizace u leukoplakií hrtanu. V uplynulých 1,5-2 letech je ale problematika mnohem diskutovanější. Objevují se další práce, které předkládají přínos NBI endoskopie pro klasifikaci leukoplakií hlasivek s návrhem jejich terapie (44, 64). Pro nás je potěšující, že výsledky naší studie o leukoplakiích byly zařazeny mezi 5 prací splňující kritéria metaanalýzy hodnotící význam klasifikace dle Ni v predikci neoplazií (73, 100).

Na základě slizničních cévních pletení zobrazených při NBI endoskopii lze se statisticky významnou přesností rozlišit benigní a maligní cévní vaskularizaci. Pacient s leukoplakií bez patologické vaskularizace při NBI může být dlouhodobě pouze endoskopicky sledován a být tak ušetřen biopsie v celkové anestezii. Tento přístup může být příznivě hodnocen hlavně u polymorbidních pacientů vyššího věku, kteří jsou z důvodu komorbidit rizikováni pro celkovou anestezii.

V posledním desetiletí byla publikována řada studií významně doporučující a preferující NBI endoskopii v diagnostice vaskulárních změn v ORL oblasti (4, 68, 81, 82, 99, 102, 107), naproti tomu referencí o využití SPIES endoskopie je v literatuře minimum (20, 87). Proto bylo naším zájmem obě metody srovnat a posoudit přínos, event. zastupitelnost obou technologií.

Ve studii jsme se rozhodli hodnotit cévní pleteně popisní klasifikací dle Arense, a to jak u NBI obrazů, tak i u SPIES endoskopických nálezů, jelikož žádná klasifikace pro SPIES endoskopii doposud nebyla publikována.

Arens rozdělil slizniční vaskularizaci jednoduchým a praktickým způsobem na longitudinálně se větící benigní cévy a perpendikulárně formované kličky v 3D prostoru dominující u prekancerózních a maligních lézí (5). Tato deskriptivní klasifikace byla vytvořena pro popis hlasivkových lézí, v předkládané práci jsme ji využili v hodnocení laryngeálních i hypofaryngeálních lézí.

Pro longitudinální vaskulární změny je typické větvení v rovině. Detekce tohoto typu cévní pleteně při NBI, event. SPIES, endoskopii není obtížná, protože cévy jsou lokalizovány převážně na hladkém povrchu patologické léze. Ve studii nález longitudinální vaskularizace v SPIES obrazu odpovídal histologicky benigním lézím nebo low-grade dysplazii ve všech případech, v NBI modu byla u 4,2% lézí s longitudinální vaskularizací potvrzena high-grade dysplazie.

Perpendikulární cévní pletěň je charakterizována tvorbou cévních kliček (IPCL). Právě pečlivá analýza IPCL je klíčová v diferenciaci premaligních a nádorových změn. Nejobtížnější pro hodnocení jsou kroucí se kličky těsně prosvítající pod povrchem epitelu,

vyrůstající z hlubších podslizničních vrstev, které jsou v endsokopickém NBI/SPIES obrazu rozpoznány jako malé symetrické tečky (4, 5, 78). Tento cévní nález bývá příznačný pro benigní a low-grade dysplastické léze, typický pro blízké okolí hyperkeratózy, někdy ale může imitovat i vzhled s HPV sdruženou RRP (5, 68, 78).

V endsokopickém obrazu RRP lze detekovat skutečné kroučící se cévní kličky vnořené do trojrozměrné morušovité struktury. Jsou tvořeny kličkami, které běží z hlubších vrstev podslizničních tkání k povrchu sliznice. Na rozdíl od prekancerózních lézí jsou tyto kapiláry symetrické, pravidelné. Právě známky centrální kapiláry v jednotlivých papilách obecně pomáhají odlišit papilom od high-grade dysplazie nebo spinocelulárního karcinomu (2).

Ve studii byly typické prostorové morušovité léze se symetrickými kličkami považovány za RRP a tato "optická" biopsie byla histologicky potvrzena ve všech případech. Obdobné výsledky byly zjištěny u obou metod.

Rozšířené, větvené a relativně symetrické tečkovité kličky nebo tmavě-hnědé skvrny představují největší problém při vyšetření. Ni et al. v své klasifikaci NBI nálezů označili zmíněný vzhled cévních změn za benigní, protože histologicky u nich byla nejčastěji diagnostikována low-grade dysplazie (78). Arens et al. deklarovali, že při karcinogenním procesu narůstá tendence cév tvořit spirály, kroužit se (4, 5). Emiliani et al. zaznamenali přínos Clara+Chroma modality v detekci tmavých kliček při SPIES endoskopii pro nárůst jasů a kontrastu v pořízeném obrazu (20). Podařilo se nám detekovat tečkovité kličky většinou na hladkém povrchu laryngeálních i hypofaryngálních lézí a dále v okolí granulomu a leukoplakií. Nález tečkovitých cévních lézí koreloval s low-grade dysplazií v 72,7% NBI obrazů a v 66,7% SPIES obrazů. Ve zbylých lézích s detekcí tečkovitých kliček na nerovném povrchu, event. exulcerovaném terénu, byly histologicky potvrzeny high-grade dysplazie nebo spinocelulární karcinom.

Růst epitelálního tumoru vede k dezorganizaci vaskulární mikroarchitektury, která se projeví změnami v uspořádání, rozměru a tvaru IPCL a ztrátě jejich pravidelnosti (5). V endsokopickém obrazu je pozorovatelný kolaps mikrovaskulární sítě a abnormální kličky se objevují v centru nebo na periferii exofytických, event. exulcerovaných tumorů (5, 68). V terénu zmíněných makroskopických změn byly u IPCL s bizarním průběhem u 95,0% pacientů při NBI endoskopii a u 90,0% pacientů při SPIES endskopii histologicky potvrzeny známky high-grade dysplazie nebo spinocelulárního karcinomu.

Emiliani et al. publikovali zjištění, že u Spectra A a Spectra B dochází k zhoršení kvality obrazu při postprocesingové upravě a výsledné zobrazení je horší než u zobrazení bílým světlem (20). V studii jsme potvrdili, že přínos v zobrazení cévních lézí pomocí modů SPIES

(především Spectra B a Clara+Chroma) je podobný jako při užití NBI endoskopie, vizualizace dezorganizované cévní pleteně byly ale ze všech lézí nejobtížnější.

„Optické“ endoskopické metody jsou limitovány na hodnocení cévní změn na „čisté“ sliznici. Nejsou vhodné při přítomnosti nekrotické tkáně na povrchu sliznice, při stagnaci sekretu nebo u poradiačních změn na sliznicích, které znemožňují správně hodnotit slizniční cévní pleteně a mohou tak vést k falešně negativním výsledkům (78). Při direktní laryngoskopii v celkové anestezii byli naši pacienti zatíženi i rizikem poškození křehkých tumorózních tkání s následním krvácením při endotracheální intubaci. Tyto faktory limitovaly adekvátní endoskopické zobrazení sliznic s patologickou vaskularizací typickou pro karcinom.

V studii byl potvrzen přínos rigidní SPIES endoskopie v diagnostice lézí hrtanu a hypofaryngu porovnatelný s již běžně užívanou NBI videoendoskopií. Je ale zřejmé, že rozlišení flexibilní videoendoskopie nedosahuje kvalit rigidní zvětšovací endoskopie (82, 115). K eliminaci potenciálního bias by bylo optimální srovnat výsledky rigidní NBI a SPIES endoskopie v celkové anestezii. Nicméně disponovali jsme rozdílnými endoskopickými systémy na ambulanci a operačním sále a nebylo jasné, jak přínosná může být technologie SPIES. Proto jsme se rozhodli ji srovnat s NBI metodou, s kterou jsme již měli výborné letité zkušenosti.

Obě užití metody se jeví být efektivní s přibližně obdobnou přesností v porovnání s histologickými výsledky, především při rozpoznávání benigních lézí, včetně RRP a low-grade dysplazie. Detekce vaskulárních změn typických pro benigní laryngeální a hypofaryngální patologické léze většinou lokalizovaných na hladkém povrchu je mnohem snadnější než analýza IPCL v nepravidelném a nerovném terénu. U obou endoskopických systémů je zhodnocení tečkovitých klíčků nejobtížnější, je nutno je interpretovat právě v kontextu celé laryngeální/hypofaryngeální léze.

6 ZÁVĚR

1. Zhodnotit význam HD endoskopie pro diagnostiku lézí v hrtanu a hypofaryngu.

Zvětšovací endoskopie zásadním způsobem zlepšuje zobrazení cévních pletení na sliznicích hrtanu a hypofaryngu a tím usnadňuje interpretaci nálezu při optické biopsii. Umožňuje lépe zobrazit hranice cévních změn a tím přispívá k zpřesnění rozsahu léze a plánování další léčby, event. zajištění radikality chirurgického ošetření. Zkvalitňuje i dispenzární péči, jelikož kvalitní HD zobrazení usnadňuje i detekci recidivy, event. duplicitního nádoru.

2. Stanovit přínos NBI pro detekci časných nádorových změn na sliznicích a určit účinnost metody pro předhistologickou diagnostiku in vivo.

NBI endoskopie sehraává klíčovou roli ve včasné detekci přednádorových a nádorových lézí hrtanu se senzitivitou 88,0% a specificitou 94,9%. Metoda umožňuje lépe vizualizovat patologické léze, které nelze zachytit konvenční endoskopií a u 40% případů zobrazí větší rozsah léze než pouhé bílé světlo - tím přispívá ke zlepšení „předhistologické“ in vivo diagnostiky epiteliálních lézí.

3. Prokázat význam NBI v hodnocení slizniční vaskularizace u plošných leukoplakií hrtanu se zhodnocením změn IPCL v okrajích leukoplakie, pokud nelze posoudit vaskularizaci v centru léze, a porovnat s výsledky histologických vyšetření.

Hodnocení slizničních vaskulárních změn v centru nebo v okrajích leukoplakií pomocí NBI je ve významné korelaci s histologickým nálezem. Na základě slizničních cévních pletení zobrazených při NBI endoskopii lze se statisticky významnou přesností rozlišit benigní a maligní cévní vaskularizaci. Metoda tak výrazně zlepšuje detekci maligního potenciálu leukoplakií, lze ji považovat za vysoce přínosnou pro diagnostiku a sledování pacientů s leukoplakiami hrtanu. Pacient s plošnou leukoplakií bez nálezu patologické vaskularizace při NBI může být dlouhodobě pouze endoskopicky sledován a ušetřen tak probatorní excize v celkové anestezii. Tento přístup může být příznivě hodnocen hlavně u polymorbidních pacientů vyššího věku, kteří jsou z důvodu častější a závažnějších komorbidit rizikováni pro celkovou anestezii.

4. Porovnat přínos „optické“ biopsie pomocí NBI a SPIES v diagnostice patologických lézí hrtanu a hypofaryngu.

Oba optické endoskopické systémy, NBI i SPIES, jsou porovnatelné v detekci a možnosti pořídit validní obraz k analýze slizničních neovaskularizací typických jak pro benigní, tak pro přednádorové a nádorové změny. Celková shoda obou endoskopických metod navzájem je až 92,54%. Endoskopické výstupy se při stanovování „předhistologické“ diagnostiky dají kombinovat a doplňovat, není nutné mít stejný endoskopický systém na ambulantní vyšetření i na chirurgickém sále.

5. Stanovit význam NBI/SPIES endoskopie v běžné klinické praxi.

Pro snadné a rychlé provedení v ambulantní praxi se NBI endoskopie jeví jako efektivní screeningová metoda pro včasnou diagnostiku laryngálních, event. hypofaryngálních karcinomů i sledování pacientů pro prodělané, především onkochirurgické léčbě. Pacienty je dobře tolerována a běžně užívána k zlepšení dispenzární péče. Archivace záznamu vyšetření umožňuje hodnotit vývoj lézí v čase, což je přínosné hlavně u papilomatózy hrtanu nebo při sledování prekanceróz. Na základě posunu ve filozofii hodnocení „bělavých“ ploch se posouvají limity metody a „optická“ biopsie se stává rutinním nástrojem až zlatým standardem diagnostiky laryngeálních a hypofaryngeálních lézí.

7 LITERATURA

1. ANDREA, M., DIAS, O., SANTOS, A. Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new technique for endoscopic examination of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 10, s. 333–339.
2. 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, s. S5–S12.
3. 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, s. 71–76.
4. ARENS, C., GLANZ, H., VOIGT-ZIMMERMANN, S. Vascular lesions of vocal folds — Part 2: vertical vascular lesions. *Laryngo-Rhino-Otol*, 2015, 94, s. 738–744.
5. 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, s. 1207–1214.
6. AVILA, D. D., D'ÁVILA, J., GÓIS, C. et al.: Premalignant Laryngeal Lesions: Twenty-Year Experience in Specialized Service. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 18, s. 352–356.
7. BARNES, L., EVESON, J. W., REICHART, P. A. et al.: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press, Lyon, 2005, s. 10–80.
8. BARTLETT, R. S., HECKMAN, W. W., ISENBERG, J. et al.: Genetic characterization of vocal fold lesions: leukoplakia and carcinoma. *Laryngoscope*, 2012, 122, s. 336–342.
9. DE BOER, M. F., PRUYN, J. F., VAN DEN BORNE et al. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. *Head Neck*, 1995, 17, s. 503-515.
10. BOUQUOT, J. E., GNEPP, D. R.: Laryngeal precancer: a review of the literature commentary and comparison with oral leukoplakia, *Head Neck*, 1991, 13, s. 488-497.
11. BOUQUOT, J. E., KURLAND, L. T., WEILAND, L. H.: Laryngeal keratosis and carcinoma in Rochester, MN, population, 1935–1984. *Cancer Detect. Prev*, 1991, 15, s. 83–91.
12. BRAAKHUIS, B. J., TABOR, M. P., KUMMER, J. A. et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 2003, 63, s. 1727-1730.

13. BRON, L. P., SOLDATI, D., MONOD, M. L. et al. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005, 262, s. 302–306.
14. CARRIERO, E., GALLI, J., FADDA, G. et al. Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257, s. 68–71.
15. CIKOJEVIC, D., GLUNCIC, I., PESUTIC-PISAC, V. Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intraoperative diagnosis of laryngeal pathology. *J Laryngol Otol*, 2008, 122, s. 836–839.
16. CONG, X. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 2018, Feb 27. doi: 10.1007/s11356-018-1538-9. [Epub ahead of print]
17. DISPENZA, F., DE STEFANO, A., MARCHESE, D. et al. Management of laryngeal precancerous lesions. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39, s. 280–283.
18. DRŠATA, J., VYDROVÁ, J., ZELENÍK, K. a kol. Zánětlivá onemocnění hrtanu. V: Dršata, J. a kol. *Foniatric – hlas*. Edice Medicína hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš 2011, s. 163-179, ISBN 978-80-7311-116-8
19. DRŠATA, J., VYDROVÁ, J., CHROBOK, V. Benigní hrtanové léze. V: Dršata, J. a kol. *Foniatric – hlas*. Edice Medicína hlavy a krku. 1. vydání, Havlíčkův Brod, Tobiáš 2011, s. 180-194, ISBN 978-80-7311-116-8
20. EMILIANI, E., TALSO, M., BAGHDADI, M. et al. Evaluation of the Spies™ modalities image quality. *Int Braz J Urol*, 2017, 43, s. 476-480.
21. FERLITO, A., DEVANEY, K. O., WOOLGAR, J. A. et al. Squamous Epithelial Changes of the Larynx: Diagnosis and Therapy. *Head Neck*, 2012, 34, s. 1810-1816.
22. 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 Suppl 1), s. S20-26.
23. FORASTIERE, A. A., ISMAILA, N., LEWIN, J. S. 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*, 2017, Nov 27:JCO2017757385.
24. FRIEDMANN, I.: Precancerous lesions of the larynx. *Can J Otolaryngol*, 1974, 3, s. 528-532.
25. FUJII, S., YAMAZAKI, M., MUTO, M. et al. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 2010, 56, s. 510-522.

26. FUKUHARA, T., HIYAMA, T., TANAKA, S. et al. Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44, s. 27-33.
27. GALE, N., BLAGUS, R., EL-MOFTY, S. K. et al. Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions – a proposed unified classification. *Histopathology*, 2014, 65, s. 456–464.
28. GALE, N., MICHAELS, L., LUZAR, B. et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology*, 2009, 54, s. 639-656.
29. GALE, N., POLJAK, M., ZIDAR, N. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of Head and Neck tumours: What is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head Neck Pathol*, 2017, 11, s. 23-32.
30. GALLI, A., GIORDANO, L., SARANDRIA, D. et al. Oncological and complication assessment of CO2 laser-assisted endoscopic surgery for T1-T2 glottic tumours: clinical experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2016, 36, s. 167-173.
31. GALLO, A., DE VINCENZIIS, 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, s. 42-47.
32. GÁL, B., MRZENA, L., HORT, P.: Prekancerózy v ORL oblasti. *Klin Onkol*, 2013, 26, Suppl: s. 13-16.
33. GIRALDI, L., LEONCINI, E., PASTORINO, R. et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*, 2017, 11, s. 2843-2851.
34. GOETZ, M., KIESSLICH, R. Confocal endomicroscopy: in vivo diagnosis of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract. *Anticancer Res*, 2008, 28, s. 353–360.
35. GOY, J., HALL, S. F., FELDMAN-STEWART, D., GROOME, P. A. Diagnostic Delay and Disease Stage in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Laryngoscope*, 2009, 119, s. 889–898.
36. HAMAMOTO, Y., ENDO, T., NOSHO, K. et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*, 2004, 39, s. 14-20.
37. HARINGSMA, J. Barrett's oesophagus: new diagnostic and therapeutic techniques. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2002, 236, s. 9-14.

38. HARTL, D. M., BRASNU, D. F. Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngol Clin N Am*, 2015, 48, s. 611–625.
39. HAVAS, T. E., PRIESTLEY, J., LOWINGER, D. S. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope*, 1999, 109, s. 301–306.
40. HINERMAN, R. W., AMDUR, R. J., MENDENHALL, W. M. et al.: Hypopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2002, 3, s. 41-49.
41. HOBBS, C. G., STERNE, J. A., BAILEY, M. et al.: Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Otolaryngol*, 2006, 31, s. 259–266.
42. HOLMBERG, E. B., HILLMAN, R. E., HAMMARBERG, B. et al.: Efficacy of a behaviorally based voice therapy protocol for vocal nodules. *J Voice*, 2000, 15, s. 395–412.
43. HOPKINS, C., YOUSAF, U., PEDERSEN, M. Acid reflux treatment for hoarseness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1, CD005054.
44. HUANG, F., YU, J., ZHANG, F. et al. The usefulness of narrow-band imaging for the diagnosis and treatment of vocal fold leukoplakia, *Acta Oto-Laryngologica*, 2017, 137, s. 1002-1006.
45. HUGHES, O. R., STONE, N., KRAFT, M. et al. Optical and molecular techniques to identify tumor margine within the larynx. *Head Neck*, 2010, 32, s. 1544-1553.
46. VAN HULST, A. M., KROON, W., VAN DER LINDEN, E. S. et al.: Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. *Head Neck*, 2016, 38, Suppl 1, s. E2284-2290.
47. HURLSTONE, D. P., BARAZA, W., BROWN, S. et al. In vivo real-time confocal laser scanning endomicroscopic colonoscopy for the detection and characterization of colorectal neoplasia. *Br J Surg*, 2008, 95, s. 636–645.
48. CHAN, J. Y., WEI, W. I. Current management strategy of hypopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 40, s. 2-6.
49. CHEN, Y. W., LIN, J. S., WU, C. H. et al. Application of in vivo stain of methylene blue as a diagnostic aid in the early detection and screening of oral squamous cell carcinoma and precancer lesions. *J Chin Med Assoc*, 2007, 70, s. 497–503.
50. INOUE, H., KAGA, M., SATO, Y. et al.: Magnifying endoscopic diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification, v *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*, J. Cohen, Ed., Blackwell, Malden, Mass, USA, 2007, s. 49–66.

51. ISENBERG, J. S., CROZIER, D. L., DAILEY, S. H. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117, s. 74-79.
52. JAISWAL, G., JAISWAL, S., KUMAR, R. et al. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol*, 2013, 10, s. 209-214.
53. JOHNS, M. M. Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 11, s. 456–61.
54. JOVANOVIĆ, M. B., MULUTINOVIĆ, Z., PEROVIĆ, J. et al. Contact telescropy reveals blood vessel alterations of vocal fold mucosa in Reinke's edema. *J Voice*, 2007, 21, s. 355–360.
55. KIESSLICH, R., BURG, J., VIETH, M. et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*, 2004, 127, s. 706–713.
56. KLEINSASSER, O. Die Klassifikation und differential Diagnose der Epithelyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund Histomorphologischer Merkmale (II). *Zschr Laryng Rhinol*, 1963, 42, s. 339.
57. KOBAYASHI, M., NEUMANN, H., HINO, S. et al. Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings. *Endoscopy*, 2016, 48, s. 521-529.
58. KOMÍNEK, P., VÍTEK, P., URBAN, O. et al. Chromoendoscopy to detect early synchronous second primary esophageal carcinoma in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck? *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, 2013, ID 236264. doi: 10.1155/2013/236264. Epub 2013 Mar 20.
59. KRAFT, M., GLANZ, H., VON GERLACH, S. et al. Optical coherence tomography: significance of a new method for assessing unclear laryngeal pathologies. *HNO*, 2010, 58, s. 472-479.
60. KRAFT, M., LUERSSSEN, K., LUBATSCHOWSKI, H. et al. Technique of optical coherence tomography of the larynx during microlaryngoscopy. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 950–952.
61. KRAMER, I. R., LUCAS, R. B., PINDBORG, J. J. et al.: World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1978, 46, s. 518–539.

62. LEE, D. H., YOON, T. M., LEE, J. K. ET al.: Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272, s. 1719–1724.
63. LEWIN, J. S., GILLENWATER, A. M., GARRETT, J. D. et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer*, 2003, 97, s. 1010-1014.
64. LI, CH., ZHANG, N., WANG, S. et al. A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment, *Acta Oto-Laryngologica*, 2018, Epub 05 Mar 2018. DOI: 10.1080/00016489.2018.1425000.
65. LIN, Y. C., WANG, W. H., LEE, K. F. Value of narrow band imaging endoscopy in early mucosal head and neck cancer. *Head Neck*, 2012, 34, s. 1574–1579.
66. LUKEŠ, P., LUKEŠOVÁ, E., ZÁBRODSKÝ, M. et al. Endoskopické optické zobrazovací metody v diagnostice nádorů hrtanu. *Cas Lek Cesk*, 2017, 156, s. 192-196.
67. LUKEŠ, P., ZÁBRODSKÝ, M., LUKEŠOVÁ, E. et al. Comparison of narrow band imaging with autofluorescence for endoscopic diagnostics of oropharyngeal cancer. 5th IFHNOS World Congress, New York, 2014. Dostupné na: <http://epostersonline.com/ifhnos2014/content/petr-lukes>
68. LUKEŠ, P., ZÁBRODSKÝ, M., LUKEŠOVÁ, 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.
69. LUKEŠ, P., ZÁBRODSKÝ, M., LUKEŠOVÁ, E. et al. Narrow Band Imaging (NBI) - endoskopická metoda pro diagnostiku karcinomů hlavy a krku. *Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/*, 2013, 62, s. 173-179.
70. 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.
71. MALZAHN, K., DREYER, T., GLANZ, H. et al. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope*, 2002, 112, s. 488-493.
72. MCCRORY E. Voice therapy outcomes in vocal fold nodules: a retrospective audit. *Int J Lang Commun Disord*, 2001, 36 (Suppl), s.19–24.
73. MEHLUM, C. S., ROSENBERG, T., DYRVIG, A. K. et al. Can the Ni classification of vessels predict neoplasia? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 2018, 128, s. 168–176.

74. MORI, M., ADACHI, Y., MATSUSHIMA, T. et al. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88, s. 701-705.
75. MOSTAFA, B. E., SHAFIK, A. G., FAWAZ, S. The role of flexible autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of malignant lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127, s. 175–179.
76. MRZENA, L. Časná diagnostika nádorů ORL oblasti a prekancerózy. *Postgraduální medicína*. 2002, 9, s. 985-989.
77. MUTO, M., HIRONAKA, S., NAKANE, M. et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56, s. 517-521.
78. NI, X. G., HE, S., XU, Z. G. et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol*, 2011, 125, s. 288-296.
79. PANWAR, A., LINDAU, R., WIELAND, A. Management of premalignant lesions of the larynx. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13, s. 1045-1051.
80. PAVLOVA, I., WILLIAMS, M., EL-NAGGAR, A., et al. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*, 2008, 14, s. 2396–2404.
81. 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, s. 472-476.
82. 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, s. 409-414.
83. PIAZZA, C., COCCO, D., DE 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, s. 1423-1428.
84. 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, s. 70–75.
85. PIAZZA, C., DESSOUKY, O., PERETTI, G. et al.: Narrow-Band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2008, 28, s. 49-54.
86. POLGLASE, A. L., MCLAREN, W. J., SKINNER, S. A. et al. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62, s. 686–695.

87. 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, s. 1600–1606.
88. REMACLE, M., ECKEL, H. E., ANTONELLI, A. et al.: Endoscopic cordectomy - a proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257, s. 227–231.
89. REMACLE, M., HANTZAKOS, A., ECKEL, H. et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266, s. 993–998.
90. 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, s. 499-504.
91. RICCI, G., MOLINI, E., FARALLI, M. et al. Retrospective study on precancerous laryngeal lesions: long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2003, 23, s. 362-367.
92. SANO, Y., KOBAYASHI, M., HAMAMOTO, Y. et al. New diagnostic method based on color imaging using narrowband imaging (NBI) endoscopy system for gastrointestinal tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001, 53, s. AB 125.
93. SAPKOTA, A., ZARIDZE, D., SZESZENIA-DABROWSKA, N. et al. Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environ Res*, 2013, 120, s. 90-95.
94. SEREG-BAHAR, M., JERIN, A., HOCEVAR-BOLTEZAR, I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. *Radiol Oncol*, 2015, 49, s. 59-64.
95. SHAH, J. P., SHAHA, A. R., SPIRO, R. H. et al. Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg*, 1976, 132, s. 439–443.
96. SHAKHOV, A. V., TARENTJEVA, A. B., KAMENSKY, V. A. et al. Optical coherence tomography monitoring for laser surgery of laryngeal carcinoma. *J Surg Oncol*, 2001, 77, s. 253-258.
97. SCHWARTZ, S. R., COHEN, S. M., DAILEY, S. H. et al. Clinical practice guideline: Hoarseness (Dysphonia). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2009, 141, S1-S31.
98. SLAUGHTER, D. P., SOUTHWICK, H. W., SMEJKAL, W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 1953, 6, s. 963-968.

99. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R. et al. Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu. *Klin Onkol*, 2015, 28, s. 116-120.
100. 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, s. 355-359.
101. STEINMETZ, J., RASMUSSEN, L. S. The elderly and general anesthesia. *Minerva Anesthesiol.*, 2010, 76, s. 745-752.
102. STEVENS, S. M., JOHNSON, E. A., PFAU, P.R., DAILEY, S. H. Visual evaluation of the larynx and hypopharynx during esophagogastroduodenoscopy: a safety and feasibility study. *Surg Endosc*, 2015, 29, s. 1209–1215.
103. SUÁREZ, C., RODRIGO, J. P. Transoral Microsurgery for Treatment of Laryngeal and Pharyngeal Cancers. *Curr Oncol Rep*, 2013, 15, s. 134–141
104. TAKES, R. P., STROJAN, P., SILVER, C. E. et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head Neck*, 2012, 34, s. 270-281.
105. TIMME, D. W., JONNALAGADDA, S., PATEL, R. et al.: Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2015, 124, s. 845–851.
106. 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, s. 819-824.
107. VOIGT-ZIMMERMANN, S., ARENS, C. Vascular lesions of vocal folds — Part I: horizontal vascular lesions. *Laryngo-Rhino-Otol*, 2014, 93, s. 819-830.
108. VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 2009, 45, s. 317-323.
109. WAGNER, M. W., CURE, J. K., CAUDELL, J. J. et al.: Prognostic significance of thyroid or cricoid cartilage invasion in laryngeal or hypopharyngeal cancer treated with organ preserving strategies. *Radiat Oncol*, 2012, 7, 219.
110. WANG, W. H., TSAI, K. Y. Narrow-band imaging of laryngeal images and endoscopically proven reflux esophagitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152, s. 874-80.
111. WARDROP, P. J., SIM, S., MCLAREN, K. Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study. *J Laryngol Otol*, 2000, 114, s. 437–440.

112. WARNAKULASURIYA, S., JOHNSON, N. W., VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 2007, 36, s. 575–580.
113. WARNER, L., LEE, K., HOMER, J. J. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42, s. 629–636.
114. 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, s. 446-451.
115. 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, s. 1017-1023.
116. WELLER, M. D., NANKIVELL, P. C., McCONKEY, C. et al. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*, 2010, 35, s. 364–372.
117. WONG, B. J., JACKSON, R. P., GUO, S. et al. In vivo optical coherence tomography of the human larynx: normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope*, 2005, 115, s. 1904–1911.
118. YANG, S. W., LEE, Y. S., CHANG, L. C. et al. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *BMC Cancer*, 2015, 15, s. 406.
119. YANG, S. W., LEE, Y. SH., CHANG, L. C. et al. Diagnostic significance of Narrow-Band Imaging for detecting high-grade dysplasia, carcinoma in situ, and carcinoma in oral leukoplakia. *Laryngoscope*, 2012, 122, s. 2754–2761.
120. YANG, S. W., LEE, Y. S., CHANG, L. C. et al. Light sources used in evaluating oral leukoplakia: broadband white light versus narrowband imaging. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 2013, 42, s. 693–701.
121. YOUNG, C. K., LIN, W. N., LEE, L. Y. et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading. *Laryngoscope*, 2015, 125, s. E62-66.
122. ZAINUDDIN, N., MOHD KORNAIN, N. K. Glottic cancer in a non-smoking patient with laryngopharyngeal reflux. *Malays Fam Physician*, 2016, 11, s. 35–37.
123. ZARGI, M., FAJDIGA, I., SMID, L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257, s. 17–23.

124. <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#> - www portál „Epidemiologie
zhoubných nádorů v České republice“ ze dne 12.2.2018

8 SEZNAM ZKRATEK

HD	high-definition / obraz s vysokým rozlišením
IPCL	intraepithelial papillary capillary loops / intraepiteliální kapilární kličky
NBI	Narrow Band Imaging
OKT	optická koherentní tomografie
RRP	recurrent respiratory papillomatosis / recidivující respirační papilomatóza
SPIES	Storz Professional Image Enhancement System
WHO	World Health Organization

9 SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 3.1 Princip Narrow Band Imaging. Převzato z Lukeš et al. Endoscopy 2013 (70).
- Obr. 3.2 Normální sliznice hrtanu - zobrazení v bílém světle při HD endoskopii (a), při NBI endoskopii (b).
- Obr. 3.3 Schéma typů vaskularizace v NBI obraze. Klasifikace intraepiteliálních kapilárních kliček zobrazovaných při NBI endoskopii (modifikováno dle Ni et al.). Typ I – tenké, šikmé, rozvětvené, propojené kličky. Typ II – rozšířené kličky. Typ III – část větvení kliček kryto bílou sliznicí. Typ IV – jemné tečkovité kličky. Typ Va – intraepiteliální kapilární kličky jako výrazné hnědavé skvrny. Typ Vb – kličky nepravidelné, klikaté, hadovité. Typ Vc - hnědavé nepravidelné skvrny roztroušené na povrchu tumoru.
- Obr. 3.4 Schéma větvení epiteliální vaskularizace – longitudinální (a) a perpendikulární (b). Převzato z Arens et al., Eur Arch Otorhinolaryngol 2016 (5).
- Obr. 3.5 Makroskopicky hladkostěnný polyp pravé hlasivky, vaskularizace typ II dle Ni, typ I dle Areense, histologicky benigní polyp.
- Obr. 3.6 Makroskopicky mnohočetné exofytické léze morušovitého vzhledu, vaskularizace typ IV dle Ni, typ II dle Areense, histologicky papilomatóza hrtanu.
- Obr. 3.7 Makroskopicky exofytický tumor bez ulcerace, vaskularizace typ IV-Va dle Ni, typ III dle Areense, histologicky granulom, bez dysplastických změn
- Obr. 3.8 Makroskopicky exofytický tumor s nerovným povrchem a leukoplakickými ložisky, vaskularizace dle Ni Vb-Vc, dle Areense typ IV, histologicky spinocelulární karcinom.
- Obr. 3.9 Endoskopický obraz tumoru pravé hlasivky při mikrolaryngoskopii v různých modech techniky SPIES, a – Clara+Chroma, b – Spectra B. Histologicky verifikovaný spinocelulární karcinom pravé hlasivky.
- Obr. 3.10 Endoskopický obraz jícnu při chromoendoskopii s barvením Lugolovým roztokem. A – absence roztokem neodbarvených ložisek, B – několik drobných bělavých ložisek (do 10), C – mnohočetné neodbarvené ložiska (více než 10), D – četné nepravidelně odbarvené ložiskové léze. Převzato z Fukuhara et al., J Clin Gastroenterol. 2010 (26).
- Obr. 3.11 Princip autofluorescence. Převzato z www.archieve.ijds.in

- Obr. 3.12 a – flexibilní laryngoskopie bílým světlem s nálezem leukoplakie na pravé hlasivce s reaktivním zarudnutím na levé hlasivce, b – autoflorescenční endoskopie zobrazující světlezelenou autoflorescenci pravé hlasivky v místě hyperkeratinizace a mírnou hyperemii v přední části obou hlasivek. Histopatologicky potvrzena mírná dysplazie s hyperkeratózou. Převzato z Arens et al., Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 (3).
- Obr. 3.13 Tumor v obrazu kontaktní endoskopie (zvětšeno 150x). Jsou zobrazeny anomálie jader – nepravidelnosti rozměru a barvení, nepravidelné okraje, prominující jádérka. Převzato z Andrea et al., Ann Otol Rhinol Laryngol 1995 (1).
- Obr. 3.14 Obraz supraglottis z konfokálního endomikroskopu zaznamenan in vivo po topické aplikaci acriflavin-hydrochloridu. Převzato z Hughes et al., Head Neck 2010 (45).
- Obr. 3.15 Invazivní karcinom levé hlasivky. Obraz při optické koherentní tomografii s korenspondujícím histologickým nálezem. EP – epitel, TZ – tumor, LP – lamina propria, GE – céva. Převzato z Kraft et al., HNO 2010 (59).
- Obr. 3.16 Přehled endoskopických chordektomií dle Remacla, průřezy v horizontální a frontální rovině (88, 90).
- Obr. 4.1 Porovnání zobrazení léze pravé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii větší plošný rozsah léze, vaskularizace Typ IV dle Ni, histologicky prokázán papilom.
- Obr. 4.2 Porovnání zobrazení léze levé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – vaskularizace Typ IV-Va dle Ni, histologicky verifikován carcinoma in situ.
- Obr. 4.3 Exofytická tumorózní léze s centrální ulcerací s difuzními ložisky leukoplakií postihující obě hlasivky se šířením na ventrikulární řasu vlevo – zobrazení při flexibilní videolaryngoskopii bílým světlem (a) a v NBI modu (b), následně endoskopický obraz léze při direktní laryngoskopii zaznamenan systémem SPIES v modech Clara+Chroma (c) a Spectra B (d). Endoskopicky v NBI a SPIES obrazech patologická perpendikulární vaskularizace typu IV. Histologicky potvrzen invazivní spinocelulární karcinom.
- Obr. 4.4 Porovnání zobrazení plošné leukoplakické léze na obou hlasivkách při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii viditelný větší plošný rozsah léze, patologická vaskularizace Typ

Va dle Ni, resp. perpendikulární vaskularizace Typ III dle Areense, zjištěna v přední třetině levé hlasivky, histologicky prokázán invazivní spinocelulární karcinom.

Obr. 4.5 Porovnání zobrazení leukoplakie pravé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (a) a při NBI endoskopii (b) – v NBI endoskopii benigní vaskularizace, Typ III dle Ni, resp. Typ I dle Areense, histologicky prokázána lehká dysplazie.

Obr. 4.6 Charakter intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI modu v korelaci s výsledkem histologického vyšetření odebraných vzorků. A – benigní typ vaskularizace v NBI endoskopii, B – maligní typ vaskularizace v NBI endoskopii.

Obr. 4.7 Věkové zastoupení pacientů u pacientů s maligní vaskularizací dle NBI (skupina I) a pacientů s benigní vaskularizací (skupina II).

10 SEZNAM TABULEK

- Tab. 3.1 Kritéria užívaná k diagnostice dysplazie
- Tab. 3.2 Vzájemné srovnání klasifikačních systémů intraepiteliálních lézí v ORL oblasti dle van der Waala (108)
- Tab. 3.3 Histopatologická stadia laryngeálních dlaždicobuněčných intraepiteliálních lézí (dle WHO 2017)
- Tab. 3.4 Princip Narrow Band Imaging (NBI) endoskopie
- Tab. 3.5 Využití Narrow Band Imaging
- Tab. 3.6 Přehled vaskulárních změn v centru laryngeální léze nebo v jejím blízkém okolí (modifikováno dle Areense).
- Tab. 4.1 Vztah mezi NBI klasifikací a histologickou diagnózou (n – počet, % - procento histologických diagnóz).
- Tab. 4.2 Vztah mezi NBI „optickou“ biopsií a histologickou diagnózou (n – počet, % - procento histologických diagnóz).
- Tab. 4.3 Porovnání „optické“ biopsie při NBI/SPIES endoskopii s výsledky histologického vyšetření (n – počet, % - procento histologických diagnóz, cis – carcinoma in situ).

11 SEZNAM ODBORNÝCH PUBLIKACÍ AUTORA

Práce související s disertační prací:

a) původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

1. STANÍKOVÁ, L., ŠATANKOVÁ, J., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: The role of narrow band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274, s. 355-359, ISSN 0937-4477, IF 1,627.
2. STANÍKOVÁ, L., WALDEROVÁ, R., JANČATOVÁ, D., FORMÁNEK, M., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Comparison of Narrow Band Imaging and the Storz Professional Image Enhancement System for detection of laryngeal and hypopharyngeal pathologies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018 – přijato k publikování po malých revizích “under review”

b) původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech

1. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Úloha Narrow Band Imaging (NBI) v hodnocení leukoplakií hrtanu. *Otorinolaryngolog a Foniatic /Prague/*, 64, 2015, č. 4, s. 186-190

c) přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

d) přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech

1. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., ŠATANKOVÁ, J., KOMÍNEK, P.: Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu. *Klin Onkol*, 2015, 28, s. 116-120.

e) kapitoly v monografiích

f) publikovaná abstrakta

1. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Papilomatóza hrtanu u pacientů dětského věku. II. Popradské lékařské dni 2014, Horný Smokovec, 7.-8.2.2014

2. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Hemangiom hrtanu u dítěte - kazuistika. II. Popradské lékařské dni 2014, Horný Smokovec, 7.-8.2.2014
3. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Diagnostika lézí hrtanu pomocí NBI. 76. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Ostrava, 4.-6.6.2014
4. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Využití Narrow Band Imaging (NBI) v diagnostice lézí hrtanu. Česká ORL Akademie, Hradec Králové, 3.-4.10.2014
5. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Diagnostika lézí hrtanu pomocí NBI endoskopie. XV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Košice, 23.-25.10.2014
6. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Význam Narrow Band Imaging (NBI) v hodnocení leukoplakií hrtanu. Česká ORL Akademie, Olomouc, 2.-3.10.2015
7. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Hodnocení leukoplakií hrtanu pomocí NBI HD endoskopie. 78. kongres české společnosti ORL a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Karlovy Vary, 1.-3.6.2016
8. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Určení rozsahu papilomatózy hrtanu pomocí Narrow Band Imaging. Česká ORL Akademie, Rožnov pod Radhoštěm, 12.-14.10.2016

g) seznam přednášek/posterů

1. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Papilomatóza hrtanu u pacientů dětského věku. II. Popradské lékařské dni 2014, Horný Smokovec, 7.-8.2.2014
2. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Hemangiom hrtanu u dítěte - kazuistika. II. Popradské lékařské dni 2014, Horný Smokovec, 7.-8.2.2014
3. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Diagnostika lézí hrtanu pomocí NBI. XIV. Neuschlovděň, Martin, 21.2.2014 – přednáška bez abstraktu
4. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Diagnostika lézí hrtanu pomocí NBI. 76. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Ostrava, 4.-6.6.2014

5. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Využití Narrow Band Imaging (NBI) v diagnostice lézí hrtanu. Česká ORL Akademie, Hradec Králové, 3.-4.10.2014
6. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Diagnostika lézí hrtanu pomocí NBI endoskopie. XV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Košice, 23.-25.10.2014
7. STANÍKOVÁ, L., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Obrovská vnitřní laryngokéla způsobující obstrukci dýchacích cest s nutností trachetomie – kazuistika. XX. dny RAPPL, Karlova Studánka, 15.-17.1.2015
8. STANÍKOVÁ, L.: Value of NBI endoscopy in detection of early laryngeal squamous cell carcinoma. 12th Annual Middle East Update in Otolaryngology Conference, Dubai, UAE, 19.-21.4.2015
9. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Význam Narrow Band Imaging (NBI) v hodnocení leukoplakií hrtanu. Česká ORL Akademie, Olomouc, 2.-3.10.2015
10. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Hodnocení leukoplakií hrtanu pomocí NBI HD endoskopie. 78. kongres české společnosti ORL a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Karlovy Vary, 1.-3.6.2016
11. STANÍKOVÁ, L., KUČOVÁ, H., WALDEROVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Určení rozsahu papilomatózy hrtanu pomocí Narrow Band Imaging. Česká ORL Akademie, Rožnov pod Radhoštěm, 12.-14.10.2016
12. STANÍKOVÁ, L., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Sufokující papilomatóza hrtanu. XXII. dny RAPPL, Karlova Studánka, 12.-14.1.2017
13. STANÍKOVÁ, L.: Karcinom zadní stěny hypofaryngu. Regionální seminář Moravskoslezského kraje, Ostrava, 12.4.2017
14. STANÍKOVÁ, L., WALDEROVÁ, R., KOMÍNEK, P.: Srovnání NBI a SPIES v diagnostice lézí hrtanu a hypofaryngu. XXIII. dny RAPPL, Karlova Studánka, 18.-20.1.2018
15. STANÍKOVÁ, L., WALDEROVÁ, R., KOMÍNEK, P.: Porovnání NBI a SPIES v „optické“ diagnostice lézí hrtanu a hypofaryngu. XV. mezuregionální ORL seminář, Opava, 16.3.2018
16. STANÍKOVÁ, L.: NBI and leukoplakia. International Workshop on advanced laryngeal nad tracheal surgery, Ostrava, 9.-10.4.2018

Ostatní publikace

a) původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

1. ČELAKOVSKÝ, P., KALFEŘT, D., TUCEK, L., MEJZLÍK, J., KOTULEK, M., VRBACKÝ, A., MATOUŠEK, P., STANÍKOVÁ, L., HOŠKOVÁ, T., PASZ, A.: Deep neck infections: risk factors for mediastinal extension. *Eur Arch Otorinolaryngol*, 2014, 271, s. 1679-1683, ISSN 0937-4477, IF 1,660.
2. ČELAKOVSKÝ, P., KALFEŘT, D., SMATANOVÁ, K., TUCEK, L., ČERMÁKOVÁ, E., MEJZLÍK, J., KOTULEK, M., VRBACKÝ, A., MATOUŠEK, P., STANÍKOVÁ, L., HOŠKOVÁ, T.: Bacteriology of deep neck infections: Analysis of 634 patients. *Australian Dental Journal*, 2015, 60, s. 212-215, IF 1,643.
3. PNIÁK, T., ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Sialoendoscopy, sialography, and ultrasound: a comparison of diagnostic methods. *Open Med*, 2016, 11, s. 461-464, IF 0,294.
4. MEJZLIK, J., CELAKOVSKY, P., TUCEK, L., KOTULEK, M., VRBACKY, A., MATOUSEK, P., STANIKOVA, L., HOSKOVA, T., PAZS, A., MITTU, P., CHROBOK, V.: Univariate and multivariate models for the prediction of life-threatening complications in 586 cases of deep neck space infections: retrospective multi-institutional study. *J Laryngol Otol*, 2017, 131, s. 779-784, ISSN 0022-2151, IF 0,844.

b) původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

1. STANÍKOVÁ, L., ZELENÍK, K., BOLESLAVSKÁ, J., KOMÍNEK, P. Ovlivňuje podávání antibiotik bolest po tonzilektomii? *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 2014, 63, s. 82-86, ISSN 1210-7867
2. ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., JONSZTA, T., MATOUŠEK, P., PNIÁK, T., TOMÁŠKOVÁ, H., KOMÍNEK, P. Srovnání sialendoskopie, ultrasonografie a sialografie v diagnostice duktogenních onemocnění slinných žláz (79 případů). *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 2015, 64, s. 73-78.
3. ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., MATOUŠEK, P., PNIÁK, T., KOMÍNEK, P. Sialoendoskopie v diagnostice a léčbě litiázy podčelistní slinné žlázy. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 2015, 64, s. 157-162.

c) přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

1. ZELENÍK, K., STANIKOVA, L., SMATANOVA, L., CERNY, M, KOMINEK, P.: Treatment of Laryngoceles: What Is the Progress over the Last Two Decades?, *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 819453, 6 pages, 2014, *IF* 2,880.

d) přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech

1. STANÍKOVÁ, L.: 21st International Sialendoscopy Hands-on Course. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 63, 2014, s. 57, ISSN 1210-7867

e) kapitoly v monografiích

1. DISSOU, J., STANÍKOVÁ, L.: Bolest, otok krku - kapitola v knize: Mixa, V., Heinige, P., Vobruba, V.: *Dětská přednemocniční a urgentní péče*. Mladá fronta a. s., Praha, 2017, s. 285-295, ISBN - 978-80-204-4643-5.
2. STANÍKOVÁ, L., ŠTRYMPL, P.: Příručka pro praxi – sialendoskopie, benigní obstrukční nemoc slinných žláz. Editoři: prof. MUDr. V. Chrobok, CSc., Ph.D. a prof. MUDr. P. Komínek, Ph.D., MBA, Praha, 2018, ISBN 978-80-87837-13-9.

f) publikovaná abstrakta

1. STANÍKOVÁ, L., KANIOVÁ, M., KUČOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Videoendoskopie polykacího aktu (FEES) na ORL klinice FN Ostrava. 76. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Ostrava, 4.-6.2014
2. ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., PNIÁK, T., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Endoskopicky asistovaná transorální extrakce litiázy podčelistní slinné žlázy. 76. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Ostrava, 4.-6.2014
3. STANÍKOVÁ, L., ŠTRYMPL, P., PNIÁK, T., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Přínos sialendoskopie u nemocí slinných žláz – 4-leté zkušenosti. XV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Košice, 23.-25.10.2014
4. ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., JONSZTA, T., MATOUŠEK, P., PNIÁK, T., TOMÁŠKOVÁ, H., KOMÍNEK, P.: Comparison of the X-ray sialography, ultrasound and sialendoscopy results in benign salivary gland obstruction diagnostics. 3rd Congress of European ORL-HNS, Prague, 7.-11.6.2015

5. ŠTRYMPL, P., STANÍKOVÁ, L., MATOUŠEK, P., PNIAC, T., KOMÍNEK, P.: Sialendoscopy in diagnostics and treatment of submandibular salivary gland sialolithiasis. 3rd Congress of European ORL-HNS, Prague, 7.-11.6.2015

g) seznam přednášek/posterů

1. STANÍKOVÁ, L., ZELENÍK, K.: Hemangiom retrokrikoidní oblasti. Oblastní ORL seminář, Ostrava, 9.4.2014
2. STANÍKOVÁ, L., ŠTRYMPL, P., PNIAC, T., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Sialendoscopy in patients with juvenile recurrent parotitis. 12th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology, Dublin, 31.5.-3.6.2014
3. STANÍKOVÁ, L.: Význam NBI v detekci časných nádorových lézí hrtanu a hypofaryngu. Oblastní ORL seminář, Ostrava, 11.6.2014
4. STANÍKOVÁ, L.: Postavení sialendoskopie ve vyšetřování a léčbě nemoci slinných žláz. Oblastní ORL seminář, Ostrava, 11.6.2014
5. STANÍKOVÁ, L., ŠTRYMPL, P., PNIAC, T., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Přínos sialendoskopie u nemocí slinných žláz – 4-leté zkušenosti. XV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Košice, 23.-25.10.2014
6. STANÍKOVÁ, L.: Akutní externí otitida. Jarní seminář Otolaryngologické kliniky FNO, Ostrava, 15.4.2015
7. STANÍKOVÁ, L.: Retrocricoid hemangioma. Salzburg Weill Cornell Seminar in Otolaryngology, Salzburg, Rakousko, 26.4.-2.5.2015
8. STANÍKOVÁ, L.: Monitoring lícního nervu u operací příušní žlázy. Podzimní seminář Kliniky ORL a chirurgie hlavy a krku FNO, Ostrava, 9.9.2015
9. STANÍKOVÁ, L.: Salivary gland – surgical anatomy. International Workshop on salivary gland and head and neck surgery, Ostrava, 3.-4.4.2017
10. STANÍKOVÁ, L.: Submandibular gland extirpation – how to preserve facial nerve? International Workshop on salivary gland and head and neck surgery, Ostrava, 3.-4.4.2017

12 SOUHRN POZNATKŮ DIZERTAČNÍ PRÁCE

Karcinomy hrtanu a hypofaryngu jsou často diagnostikovány v pokročilých stádiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou, kdy chirurgická a onkologická léčba rozsáhlých tumorů vede ke značné mutilaci postiženého jedince. Včasný záchyt těchto malignit, optimálně ještě v stádiu prekanceróz, je proto jedním z klíčových faktorů úspěšnosti jejich léčby.

V diagnostice nádorů horního aerodigestivního traktu došlo v průběhu posledních 15 let k rozvoji především optických endoskopických zobrazovacích metod, které se zaměřují na odhalení diskretních slizničních změn. Proto se tyto metody někdy nazývají i „předhistologickou“ diagnostikou.

Předkládaná práce si dáva za cíl ověřit účinnosti nových endoskopických metod k zpřesnění diagnostiky pacientů přicházejících do ORL ambulancí často s nespecifickými příznaky nádorového postižení, v případě leukoplakií navrhuje jejich hodnocení a management. Porovnává taky nejnovější optické endoskopické systémy NBI a SPIES, diskutuje jejich přínost pro běžnou ORL praxi i limity vyšetření.

Práce potvrdila, že NBI, event. SPIES endoskopie sehrává klíčovou roli ve včasné detekci přednádorových a nádorových lézí hrtanu a hypofaryngu. Systémy umožňují lépe vizualizovat patologické léze, které nelze zachytit konvenční endoskopií, a u téměř poloviny případů zobrazí větší rozsah léze než pouhé bílé světlo.

K zásadnímu zlepšení zobrazení cévních pletení na sliznicích horního aerodigestivního traktu a snadnější interpretaci nálezu při „optické“ biopsii přispívá zvětšovací HD endoskopie. Umožňuje lépe zobrazit hranice cévních změn a tím přispívá k zpřesnění rozsahu léze a plánování další léčby, event. zajištění radikalitý chirurgického ošetření. Zkvalitňuje i dispenzární péči, jelikož kvalitní HD zobrazení usnadňuje i detekci recidivy, event. duplicitního nádoru.

Na základě slizničních cévních pletení zobrazených při NBI endoskopií lze se statisticky významnou přesností rozlišit benigní a maligní cévní vaskularizaci. V případě leukoplakií tak metoda výrazně zlepšuje detekci jejich maligního potenciálu. Pacient s plošnou leukoplakií bez nálezu patologické vaskularizace při „optické“ biopsii může být dlouhodobě pouze endoskopicky sledován a ušetřen tak probatorní excize v celkové anestezii.

Oba „optické“ endoskopické systémy, NBI i SPIES, jsou porovnatelné v detekci a možnosti pořídit validní obraz k analýze slizničních neovaskularizací typických jak pro benigní, tak pro přednádorové a nádorové změny. Endoskopické výstupy se při stanovování

„předhistologické“ diagnostiky dají kombinovat a doplňovat, není nutné mít stejný endoskopický systém na ambulantní vyšetření i na chirurgickém sále.

Pro snadné a rychlé ambulantní provedení se NBI endoskopie jeví jako efektivní screeningová metoda laryngálních, event. hypofaryngálních karcinomů i sledování pacientů pro prodělané, především onkochirurgické léčbě. Pořízení záznamu při NBI umožňuje hodnotit i diskrétní změny lézí v čase, co je přínosné hlavně u papilomatózy hrtanu nebo při sledování prekanceróz. Na základě zlepšující se interpretace zobrazených lézí se NBI či SPIES stáva rutinním nástrojem až zlatým standardem diagnostiky laryngeálních a hypofaryngeálních lézí.

Summary

Laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma are very often diagnosed in advanced cancer's stages, typically with poor prognosis. Surgical or oncological treatment leads to mutilation of patients in many cases. Early diagnosis of cancer, optimally detection of precancerous lesion, is crucial factor for successful therapy.

In recent decades, endoscopic methods and tools have improved, leading to an earlier detection of not only epithelial but also vascular changes. For possibility to estimate the malignant potential of lesions the methods are called „prehistological“ diagnosis.

The aim of this dissertation is to confirm efectivity of new optical endoscopic methods and to contribute to more accurate diagnosis of early stages of laryngeal and hypopharyngeal cancer in patients coming to the ENT clinic. As well as, this study suggests evaluation a management of leukoplakias, compares the diagnostic methods NBI and SPIES, discusses their impact for clinical practice and limitations of endoscopic examination.

NBI, respectively SPIES endoscopy, is essential for detection of precancerous and cancerous lesions localized on laryngeal/hypopharyngeal mucosa. Endoscopic systems improve to imagine pathological lesions which are not detected by conventional white light endoscopy and/or larger demarcation of pathological features in almost half of cases.

The best image definition, both for conventional white light endoscopy and NBI/SPIES, is achieved by the use of a HDTV (High Definition Television) camera incorporated on the endoscope, thus no degradation occurs in the quality of images during magnification. The result is a very sharp, detailed and bright picture that looks almost three dimensional. Intraepithelial papillary capillary loops are more effectively detected by HD endoscopy and interpretation of vascular patterns is easier and more accurately. Using HD NBI/SPIES endoscopy gives more exact identification of surgical margin during laser resection and also improves synchronous or metachronous tumours detection.

Statistically was confirmed that observing epithelial microvascular changes by NBI endoscopy is sufficient for discriminating between benign and malignant patterns of laryngeal/hypopharyngeal lesion, especially of vocal cord leukoplakia. The close accordance between NBI features and histological results suggests that a negative NBI endoscopy may be an indication for long-term endoscopy follow-up without histological evaluation.

Both optical endoscopic systems, NBI and SPIES, are comparable in detection a analysis of epithelial vascular patterns typical for benign, precancerous or malign lesions. It is possible to combinate both endoscopic methods in diagnostic procedure of pathological lesions.

For easy and good tolerance of flexible NBI endoscopy seems to be this method very effective for screening laryngeal/hypopharyngeal carcinoma or in detection metachromous tumors after oncological treatment. Archiving of NBI records and systematic description of superficial vascular patterns allows to improve of evaluation discrete epithelial changes in time what is important for observation of precancerous lesions or recurrent respiratory papillomatosis. For all these facts new optical endoscopic methods became to gold standard and rutine diagnostic tools of laryngeal/hypopharyngeal lesions.

13 PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Pavlovi Komínkovi, Ph.D., MBA a MUDr. Karolovi Zeleníkovi, Ph.D. za cenné rady a připomínky při psaní práce.

Za pomoc při statistickém zpracování dat děkuji Ing. Haně Tomáškové, Ph.D. z Ústavu epidemiologie a veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské Univerzity.

Za podporu a trpělivost při psaní práce děkuji své rodině.