

Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu

Value of Narrow Band Imaging Endoscopy in Detection of Early Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

Staníková L.¹, Kučová H.¹, Walderová R.¹, Zeleník K.^{1,2}, Šatanková J.³, Komínek P.^{1,2}

¹Otorinolaryngologická klinika LF OU a FN Ostrava

²Katedra kraniofaciálních oborů, LF, Ostravská univerzita v Ostravě

³Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Narrow band imaging (NBI) je endoskopická zobrazovací metoda určená k diagnostice slizničních lézí, které nejsou viditelné při endoskopii bílým světlem, a přitom jsou charakteristické pro přednádorové a časně nádorové změny na epitelu. Cílem studie bylo prokázat význam NBI endoskopie pro „předhistologickou“ diagnostiku časných stadií karcinomů hrtanu. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 100 pacientů s chronickou laryngitidou, chrapotem či makroskopickou lézí hrtanu v období 6/2013–10/2014. NBI modus byl srovnáván s HD endoskopií bílým světlem – byl hodnocen rozsah léze (event. nová ložiska) a slizniční vaskularizace. Při nálezů charakteru leukoplakie, exofytického tumoru a papilomu v endoskopii bílým světlem a/nebo při NBI obrazu maligní vaskularizace bylo provedeno histologické vyšetření, výsledky byly srovnávány s předhistologickým NBI nálezem. **Výsledky:** Rozsah léze ve zobrazení NBI byl u 32/100 (32,0 %) větší než ve zobrazení pouhým bílým světlem, u 4/100 (4,0 %) pacientů byly identifikovány i léze nové, které nebyly vizualizovány bílým světlem. Histologicky bylo vyšetřeno 63/100 (63,0 %) pacientů. Carcinoma *in situ* či invazivní spinocelulární karcinom byl prokázán v 25/63 (39,7 %). V 23/25 (92,0 %) případech maligních lézí byla předoperační diagnostika slizniční vaskularizace dle NBI endoskopie ve shodě s výsledkem histologického vyšetření. V studii byla prokázána senzitivita metody 88,0 %, specifická metoda byla 94,9 %. **Závěr:** NBI endoskopie se pro snadné provedení v ambulantní praxi jeví jako slibná a efektivní metoda pro časnou diagnostiku karcinomů hrtanu.

Klíčová slova

spinocelulární karcinom hrtanu – narrow band imaging – endoskopie – flexibilní laryngoskopie

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO – FNOs/2012.

This study was supported by MH CZ – DRO – FNOs/2012.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Lucia Staníková
Otorinolaryngologická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: lucia.stanikova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2015

Přijato/Accepted: 27. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015116>

Summary

Background: Narrow band imaging (NBI) is an endoscopic method using filtered wavelengths in detection of microvascular abnormalities associated with preneoplastic and neoplastic changes of the mucosa. The aim of the study is to evaluate the value of NBI endoscopy in the diagnosis of laryngeal precancerous and early stages of cancerous lesions and to investigate impact of NBI method in 'prehistological' diagnostics *in vivo*. **Materials and Methods:** One hundred patients were enrolled in the study and their larynx was investigated using white light HD endoscopy and narrow band imaging between 6/2013–10/2014. Indication criteria included chronic laryngitis, hoarseness for more than three weeks or macroscopic laryngeal lesion. Features of mucosal lesions were evaluated by white light endoscopy and afterwards were compared with intra-epithelial papillary capillary loop changes, viewed using NBI endoscopy. Suspicious lesions (leukoplakia, exophytic tumors, recurrent respiratory papillomatosis and/or malignant type of vascular network by NBI endoscopy) were evaluated by histological analysis, results were compared with 'prehistological' NBI diagnosis. **Results:** Using NBI endoscopy, larger demarcation of pathological mucosal features than in white light visualization were recorded in 32/100 (32.0%) lesions, in 4/100 (4.0%) cases even new lesions were detected only by NBI endoscopy. 63/100 (63.0%) suspected lesions were evaluated histologically – malign changes (carcinoma *in situ* or invasive carcinoma) were observed in 25/63 (39.7%). 'Pre-histological' diagnostics of malignant lesions using NBI endoscopy were in agreement with results of histological examination in 23/25 (92.0%) cases. The sensitivity of NBI in detecting malignant lesions was 89.3%, specificity of this method was 94.9%. **Conclusion:** NBI endoscopy is a promising optical technique enabling *in vivo* differentiation of superficial neoplastic lesions. These results suggest endoscopic NBI may be useful in the early detection of laryngeal cancer and precancerous lesions.

Key words

laryngeal squamous cell carcinoma – narrow band imaging – endoscopy – flexible laryngoscopy

Úvod

Většina epiteliálních karcinomů horního aerodigestivního traktu je diagnostikována v pozdních stádiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou [1,2], chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů pak vede ke značné mutilaci postiženého jedince. Časný záchyt těchto malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby [3].

K časně diagnostice výrazně přispívají endoskopické metody. Standardním zobrazením bílým světlem jsou zaznamenány makroskopicky zřetelné léze, využitím HD endoskopie se zobrazením narrow band imaging (NBI) lze rozpoznat i nepatrné slizniční léze s patolo-

gickou cévní vaskularizací svědčící pro časně nádorové změny. NBI endoskopii lze tedy zařadit mezi metody tzv. předhistologické diagnostiky slizničních změn [4,5].

Cílem práce je prokázat význam NBI endoskopie pro detekci časných nádorových změn na sliznicích a určit účinnost metody pro předhistologickou diagnostiku *in vivo*.

Metodika

Na Otorinolaryngologické klinice FN Olomouc bylo v období 6/2013–10/2014 pomocí NBI endoskopie (tab. 1) vyšetřeno 100 pacientů s lézí hrtanu. Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým zářením hrtanu, chrapotem trvajícím déle

než tři týdny, makroskopickou lézí hrtanu, dříve histologicky verifikovanou dysplazií či karcinomem nebo papilomatózou hrtanu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s nodulárními lézemi, polypy či cystami hlasivek. Studie byla provedena podle pravidel Helsinské deklarace „good clinical practice“. Od všech pacientů byl získán podepsaný informovaný souhlas se studií.

Pacienti byli vyšetřeni endoskopicky bílým světlem a následně i v NBI modu. V endoskopii bílým světlem byl nález popisně hodnocen jako chronická laryngitida, leukoplakie či erytroplakie, exofytický tumor nebo papilom. 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 NBI endoskopii byla hodnocena vaskularizace léze podle charakteristického průběhu slizničních cév v NBI obrazu na pět typů dle Ni et al [6]: za maligní typ vaskularizace byly považovány typy Va–Vc, typy I–IV pak za benigní typ vaskularizace (obr. 1).

Při makroskopickém nálezů charakteru leukoplakie, exofytického tumoru nebo papilomu (obr. 2) či při NBI endoskopickém obrazu maligního typu vaskularizace na sliznicích (obr. 3) bylo provedeno i histologické vyšetření v celkové nebo lokální anestezii. Následně byla stanovena senzitivita a specifita

Tab. 1. Princip NBI endoskopie.

Princip NBI endoskopie

zobrazuje změny vaskularizace sliznic

využívá osvětlení tkání „úzkým“ pásmem světelného spektra

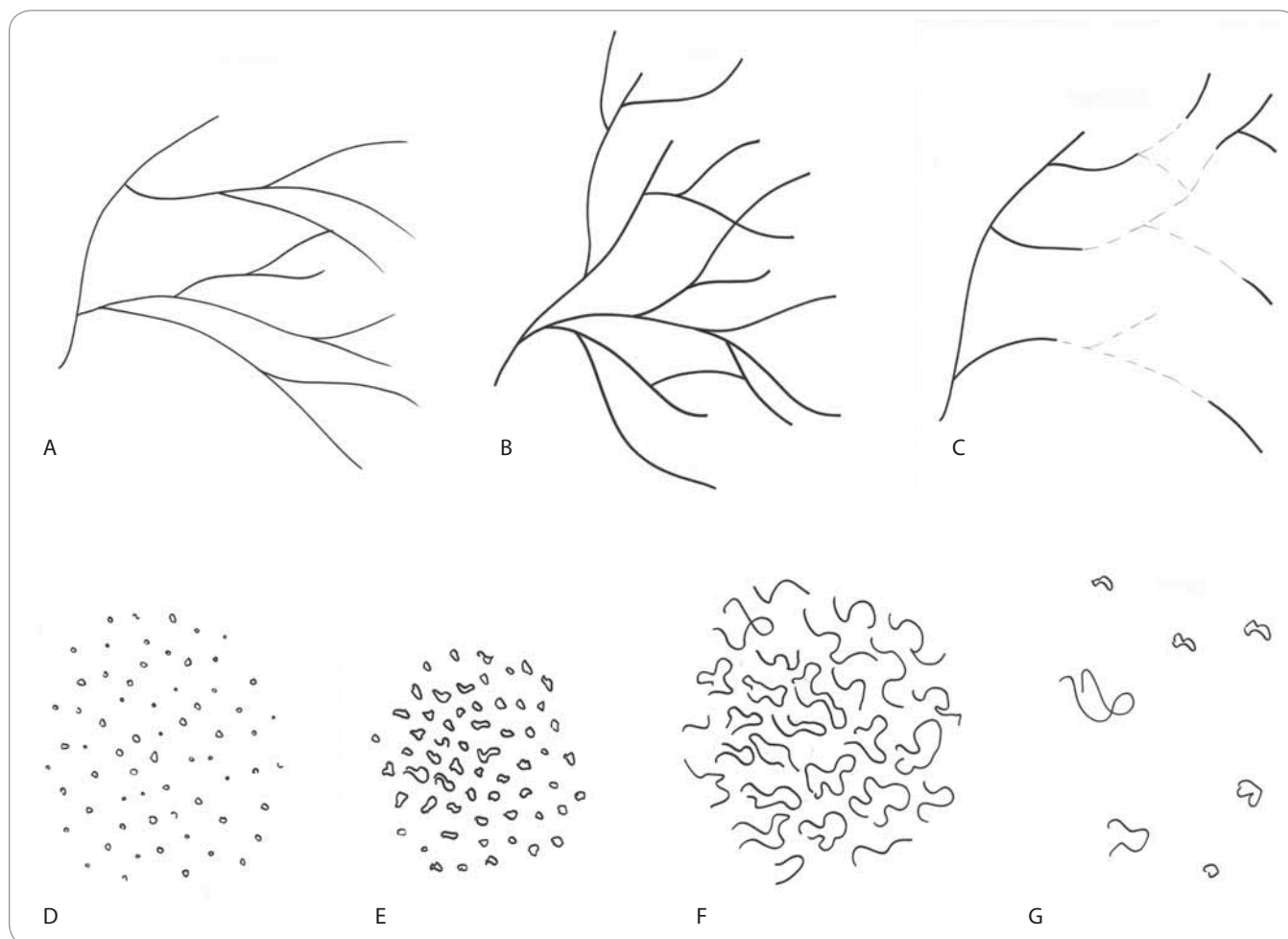
metoda je založena na principu rozdílné hloubky penetrace filtrovaného světla o vlnové délce kolem 400–430 nm a 525–555 nm

ve výsledném NBI obrazu je slizniční vaskularizace zobrazena s větším kontrastem oproti epitelu než při použití bílého světla

známky nádorové neoangiogeneze

nepravidelnosti intraepiteliálních kapilárních klíček

v NBI světle několika milimetrové „hnědé tečky“ rozmístěné v ohraničeném ložisku změněného epitelu



Obr. 1. Klasifikace intraepiteliálních kapilárních kliček zobrazovaných při NBI endoskopii (modifikováno dle Ni et al) [6].

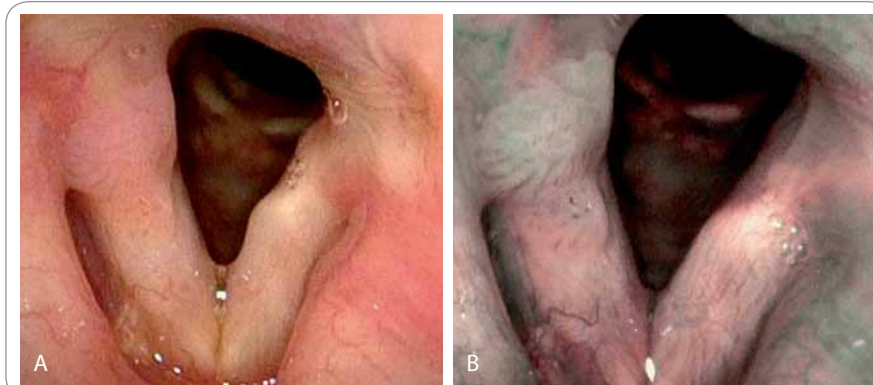
A. Typ I – tenké, šikmé, rozvětvené, propojené kličky. B. Typ II – rozšířené kličky. C. Typ III – část větvení kliček kryto bílou sliznicí. D. Typ IV – jemné tečkovité kličky. E. Typ Va – intraepiteliální kapilární kličky jako výrazné hnědavé skvrny. F. Typ Vb – kličky nepravidelné, klikaté, hrdovité. G. Typ Vc – hnědavé nepravidelné skvrny roztroušené na povrchu tumoru.

metody NBI endoskopie v hodnocení laryngálních slizničních lézí v korelaci s výsledkem histologického vyšetření. Pro popis výsledků byla použita základní popisná statistika.

Výsledky

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.

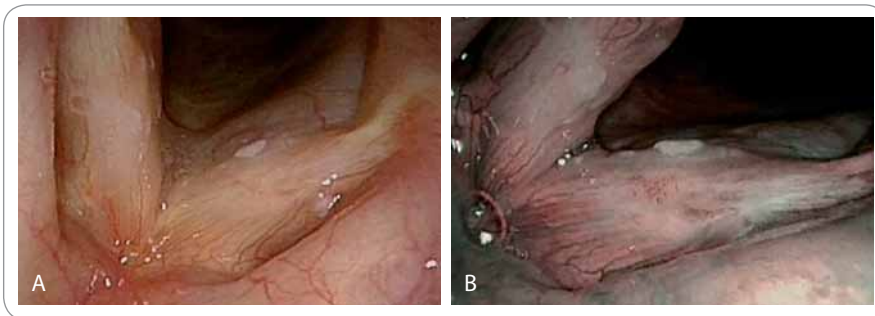
Větší plošný rozsah léze při NBI endoskopii než v bílém světle byl pozorován v 32/100 (32,0 %) případech, u dalších 4/100 (4,0 %) pacientů byly v NBI modu viditelné léze dříve nedetekovatelné v bílém světle.



Obr. 2. 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, histologicky prokázán papilom.

Histologické vyšetření bylo provedeno u 63/100 (63,0 %) pacientů. Karcinom *in situ* či invazivní karcinom byl

verifikován v 25/63 (39,7 %) vzorcích, přičemž pomocí NBI vyšetření byla zaznamenána větší plocha patologické



Obr. 3. Porovnání zobrazení léze levé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (A) a při NBI endoskopii (B) – vaskularizace typ IV–Va, histologicky verifikovaný *ca in situ*.

léze než v celém světelném spektru u 10/25 (40,0 %) z nich.

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 %) případech.

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 %) případech (tab. 2).

Předhistologická „optická“ diagnostika maligních slizničních lézí dle NBI endoskopie odpovídala výsledkům histologického vyšetření v 23/25 (92,0 %) případech, u lézí s benigním typem vaskularizace bylo bez histologického průkazu malignity 35/38 (92,1 %) pacientů (graf 1). Ve studii byla prokázána senzitivita metody 88,0 %, specificita byla 94,9 %.

Diskuze

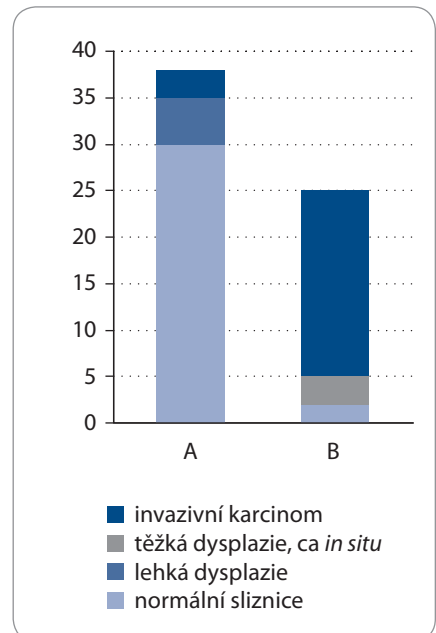
Epiteliální karcinomy hrtanu jsou diagnostikovány často v pozdních stádiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou [1,2], chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů vede ke značnému postižení jedince, k poruchám polykání, dýchání či fonace.

Včasný záchyt těchto malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby [3].

Endoskopické metody přispívají k diagnostice maligních slizničních lézí zásadním způsobem. Časná stadia spinocelulárního karcinomu hrtanu lze diagnostikovat pomocí metod, které jsou někdy nazývány předhistologickou diagnostikou. Patří sem NBI endoskopie, chromoendoskopie s barvením sliznic Lugolovým roztokem, klinicky i experimentálně jsou zkoumány možnosti využívání autofluorescenční endoskopie, kontaktní endoskopie či optické koherentní tomografie [7–9]. Metoda NBI je však snadno a rychle proveditelná v lokální anestezii a pacienty dobře tolerována i při ambulantním vyšetření.

Standardní zobrazení bílým světlem umožňuje zaznamenat makroskopicky zřetelné léze, využitím endoskopie se zobrazením NBI lze rozpoznat i nepatrné slizniční léze s patologickou cévní vaskularizací svědčící pro časný nádorový změny [5].

Metoda NBI endoskopie byla vyvinuta v Japonsku [10] a dosud se nejvíce uplatňuje v gastroenterologii, např. v diagnostice Barrettova jícnu [11] nebo v detekci intestinální metaplazie na sliznicích žaludku [12], přičemž byla popsána 89%



Graf 1. Charakter intraepiteliálních kapilárních kliček 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.

senzitivita a 93% specificita NBI metody v korelaci s histologickým vyšetřením biopsované tkáně. Použitím zvětšovací NBI endoskopie lze na základě změn intraepiteliálních kapilárních kliček (intraepithelial papillary capillary loops – IPCL) určit hloubku invaze nádoru do vrstev sliznice či podslizničních tkání [13].

V roce 2008 Piazza et al v analýze dostupné literatury hodnotili význam NBI systému ve screeningu a diagnostice slizničních lézí v aerodigestivním traktu [14]. V další studii z roku 2010 hodnotili také benefit NBI zobrazení při sledování pacientů po prodělané onkologické léčbě maligního nádoru ORL oblasti [15]. V roce 2011 Piazza et al demonstrovali na skupině 347 pacientů získ nových in-

Tab. 2. Vztah mezi NBI klasifikací a histologickou diagnózou (n – počet, % – procento histologických diagnóz).

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)			
	norma	lehká a střední dysplazie	těžká dysplazie <i>ca in situ</i>	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 %)

formací při NBI endoskopii oproti pouhému zobrazení bílým světlem až v 21 % případů, které vedly k změně klasifikace nádoru a úpravě terapeutického postupu [16].

K vyšetření pomocí NBI endoskopie jsou indikováni pacienti s rizikovými faktory zvyšujícími riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu na sliznicích v ORL oblasti (kouření, nadměrná konzumace alkoholu, HPV infekce) [14]. Chronický zánět nebo chrapot trávající déle než tři týdny mohou být příznaky suspektního nádorového procesu, proto byli pacienti se zmíněnou symptomatologií zařazeni do naší studie.

Při rozvoji epitelálních karcinomů zpočátku dochází k prodlužování a rozšiřování existujících kapilár. Postupnou transformací prekancerózních lézí do maligních stadií se vytváří cévy nové bez pravidelné organizace kapilár, v plně rozvinutých stadiích nádorového procesu dochází k úplné ztrátě mikroarchitektury cévní pleteně [17]. Změny architektury cév jsou zřejmé především při použití HDTV (high definition television) kamery – spojením HDTV a NBI endoskopie lze určit malignitu léze s vysokou pravděpodobností ještě před histopatologickou diagnózou [15]. 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, nicméně má i své limity [4]. Metoda není vhodná při přítomnosti nekrotické tkáně na povrchu sliznice, při bělavých plochách kryjících lézi, při stagnaci sekretu nebo u poradiačních změn na sliznicích, které znemožňují správně hodnotit slizniční cévní pleteně a mohou tak vést k falešně negativním výsledkům [6].

Pro slizniční léze hrtanu je používán návrh klasifikace kapilárních klíčků dle Ni et al, dle kterého jsou změny IPCL děleny na pět 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 [6]. V naší studii byl u slizničních lézí s benigní vaskularizací v NBI modu ve 3/38 (7,9 %) případů histologicky prokázán invazivní karcinom a pacienti tak

byli na základě zobrazení v NBI modu poddiagnostikováni. Naopak, maligní typ vaskularizace v NBI endoskopii byl bez histologických známek malignity ve 2/25 (8,0 %) případů. Dle studie Ni et al byla v skupině s vaskularizací typ V dle NBI histologicky prokázána lehká nebo střední dysplazie ve 2/44 (4,6 %) případů, nicméně všechny histologicky verifikované maligní léze byly v NBI modu hodnoceny jako vaskularizace typ V [6]. Senzitivita a specifita flexibilní NBI endoskopie při vyšetření pacientů s karcinomem v ORL oblasti se v literatuře uvádí 91,3–100 %, resp. 91,6–98,0 % [2,18]. Dle naší studie byla prokázána senzitivita metody 88,0 %, specifita 94,9 %.

Významné místo zaujímá NBI endoskopie i při odebrání cílených biopsií v průběhu operačních výkonů, hodnocení slizničního šíření nádorů či určování bezpečných resekcčních linií [15]. Dle provedené studie byl pomocí NBI endoskopie u 32/100 pacientů (32,0 %) zjištěn větší plošný rozsah léze než při zobrazení bílým světlem, u 4/100 pacientů (4,0 %) dokonce léze dříve nezjištěné při endoskopii bílým světlem. V daných případech lze očekávat, že pomocí NBI endoskopie může být provedena cílená biopsie a přesněji určen rozsah nádorových slizničních změn, přičemž získané poznatky lze následně uplatnit v plánování chirurgické či onkologické terapie [16]. Radikalitu chirurgické excize pod kontrolou NBI zvětšovací endoskopie jsme v této studii nesledovali.

Závěrem lze shrnout, že metoda NBI endoskopie se jeví jako užitečná a perspektivní metoda v diagnostice časných stadií epitelálních karcinomů hrtanu.

Závěr

Laryngoskopie sehrává klíčovou roli ve časně detekci přednádorových a nádorových lézí hrtanu. NBI endoskopie je zobrazovací metoda, která umožňuje vizualizovat patologické léze, které nelze zachytit konvenční endoskopií bílým světlem. Metoda přispívá ke zlepšení předhistologické *in vivo* diagnostiky epitelálních lézí. Pro snadné provedení v ambulantní praxi se NBI endoskopie jeví jako slibná a efektivní screeningová metoda pro časnou diagnostiku laryngálních karcinomů.

Literatura

- Shah JP, Shaha AR, Spiro RH et al. Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* 1976; 132(4): 439–443.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(7): 1017–1023. doi: 10.1007/s00405-008-0835-1.
- de Boer MF, Pruijn JF, van den Borne et al. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. *Head Neck* 1995; 17(6): 503–515.
- Lukes P, Zabdrowsky M, Lukesova E et al. The Role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 285486. doi: 10.1155/2014/285486.
- Piazza C, del Bon F, Peretti G et al. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20(6): 472–476. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835908ac.
- Ni XG, He S, Xu ZG et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 2011; 125(3): 288–296. doi: 10.1017/S0022215110002033.
- 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(4): 517–521.
- 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): S20–S26. doi: 10.1016/j.otohns.2009.12.021.
- Hughes OR, Stone N, Kraft M et al. Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck* 2010; 32(11): 1544–1553. doi: 10.1002/hed.21321.
- 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(5): AB125.
- Hamamoto Y, Endo T, Noshio K et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004; 39(1): 14–20.
- Uedo N, Ishihara R, Iishi H et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38(8): 819–824.
- Inoue H, Kaga M, Yato 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. In: Cohen J (ed). *Advanced digestive endoscopy: comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging*. Massachusetts: Blackwell Publishing 2007: 49–66.
- 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(2): 49–54.
- 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(9): 1423–1428. doi: 10.1007/s00405-010-1236-9.
- Piazza C, Cocco D, Del Bon F et al. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011; 31(2): 70–75.
- 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(4): 510–522. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03512.x.
- Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(3): 409–414. doi: 10.1007/s00405-009-1121-6.