

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Ankstyvo gerklų vėžio diagnostika

Early Diagnostics of Laryngeal Cancer

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Robert Daukševič** VI kursas, 3 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika**

Darbo vadovas

Lekt. Arnoldas Morozas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: robert.dauksevic@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas: atlikti literatūros šaltinių analizę ir apžvelgti ankstyvo gerklų vėžio diagnostikai tinkamus metodus bei juos palyginti.

Literatūros apžvalga: literatūros šaltinių paieškai buvo naudojamos tarptautinės duomenų bazės „PubMed“ ir „Google Scholar“. Paieška atlikta pagal raktažodžius: „gerklų vėžys“ („*laryngeal cancer*“), „ankstyvo gerklų vėžio diagnostika“ („*early laryngeal cancer diagnostics*“). Pritaikant 10 metų senumo filtrą buvo atmetami senesni literatūros šaltiniai. Pagal prieš tai atliktos paieškos rezultatus, buvo atliekama papildoma paieška tiksliniams diagnostiniams metodams, siekiant jų nepraleisti dėl galimų alternatyvių raktažodžių, šiai paieškai buvo naudoti raktažodžiai: „gerklų vėžys ...“ („*laryngeal cancer ...*“), kai vietoje daugtaškio buvo rašomas diagnostikos metodas, pavyzdžiui, „siauro šviesos spektro endoskopija“ („*narrow band imaging*“), „autofluorescencija“ („*autofluorescence*“) ir kiti šiame darbe apžvelgiami diagnostikos metodai, tačiau stengiantis išlaikyti 10 metų senumo filtrą. Po atrankos apžvalgai atlikti buvo pasirinktos 69 publikacijos.

Rezultatai ir išvados: literatūroje dažniausiai aptariami ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai naudojami metodai – kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, pozitronų emisijos tomografija – kompiuterinė tomografija, biopsija ir histologinis ištyrimas, baltos šviesos endoskopija, siauro šviesos spektro endoskopija, fluorescencinis vaizdavimas, autofluorescencinis vaizdavimas, mikrolaringoskopija, konfokalinio lazerio endoskopija, chromoendoskopija, kontaktinė endoskopija, optinės koherencijos tomografija ir endoskopinis ultragarsinis tyrimas. Juos apžvelgus ir palyginus buvo pastebėta, kad geriausias šiuo metu prieinamas diagnostikos metodas – siauro šviesos spektro endoskopija. Taip pat buvo paanalizuotos ir ateities perspektyvos – profilaktikos programos, dirbtinis intelektas, balso analizės programėlės, gerklų ligų diagnostikai šiuo metu netaikomi endoskopiniai metodai bei biomarkeriai. Dėl tyrimų trūkumo jų efektyvumą kol kas vertinti sudėtinga.

Raktažodžiai: gerklų vėžys; ankstyva diagnostika; laringoskopija; siauro šviesos spektro endoskopija.

Summary

Purpose: to carry out a literature analysis and review as well as compare methods suitable for early diagnostics of laryngeal cancer.

Literature review: Search for literature sources was conducted by using international databases „PubMed“ and „Google Scholar“. Search was done using keywords: „laryngeal cancer“, „laryngeal cancer early diagnostics“. By using 10 years filter any publication older than that was removed. Based on earlier investigation results, an additional search was conducted for discovered specific diagnostic methods, in order to not miss them because of alternative keywords, for this search keywords used were: „laryngeal cancer ...“ when instead of dots diagnostic method was written, for example „narrow band imaging“, „autofluorescence“ and other methods, reviewed in this thesis, but nevertheless trying to retain 10 years filter. This way, for the purposes of this thesis, 69 publications were selected.

Results and conclusions: diagnostic methods used for early laryngeal cancer, repeatedly discussed in literature – computed tomography, magnetic resonance tomography, positron emission tomography – computed tomography, biopsy and histological evaluation, white light endoscopy, narrow band imaging, fluorescence imaging, autofluorescence imaging, microlaryngoscopy, confocal laser endoscopy, chromoendoscopy, contact endoscopy, optical coherence tomography and endoscopic ultrasound. After reviewing and comparing all mentioned methods it was observed, that the best currently available diagnostic method – narrow band imaging. Additionally, future perspectives were analyzed – prophylaxis programmes, artificial intelligence, voice analysis apps, endoscopic methods currently unused for diagnostics of laryngeal diseases and biomarkers. Due to insufficient research, their efficacy is challenging to evaluate for the time being.

Keywords: laryngeal cancer; early diagnostics; laryngoscopy; narrow band imaging.

Santrumpų sąrašas

KT – kompiuterinė tomografija
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
PET-KT – pozitronų emisijos tomografija – kompiuterinė tomografija
BHI – biopsija ir histologinis ištyrimas
BŠE – baltos šviesos endoskopija
SŠSE – siauro šviesos spektro endoskopija
FV – fluorescentinis vaizdavimas
AFV – autofluorescentinis vaizdavimas
MLS – mikrolaringoskopija
KLE – konfokalinio lazerio endoskopija
CE – chromoendoskopija
KE – kontaktinė endoskopija
OKT – optinės koherencijos tomografija
EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas
DI (AI) – dirbtinis intelektas (*artificial intelligence*)
ŽPV – žmogaus papilomos virusas
EBV – Epstein-Barr virusas
GERL – gastroezofaginio reflukso liga

Turinys

Santrauka.....	2
Summary	3
Santrumpų sąrašas	4
Turinys	5
Įvadas	6
Literatūros šaltinių atrankos metodologija	7
Rezultatai.....	8
1. Gerklų anatomija	8
2. Gerklų vėžio etiologija	8
3. Ikivėžinės būklės	9
4. Gerklų vėžio tipai ir stadijos.....	11
5. Klinikinis gerklų vėžio pasireiškimas, diferencinė diagnostika.....	12
6. Diagnostinių būdų apžvalga.....	12
6.1. KT, MRT, PET-KT.....	12
6.2. Biopsija ir histologinis ištyrimas.....	12
6.3. Baltos šviesos endoskopija (<i>white light endoscopy</i>)	13
6.4. Siauro šviesos spektro endoskopija (<i>narrow band imaging</i>)	13
6.5. Fluorescencinis vaizdavimas.....	14
6.6. Autofluorescencinis vaizdavimas.....	14
6.7. Mikrolaringoskopija.....	15
6.8. Konfokalinio lazerio endoskopija (<i>confocal laser endoscopy</i>)	15
6.9. Chromoendoskopija	16
6.10. Kontaktinė endoskopija (<i>contact endoscopy</i>)	16
6.11. Optinės koherencijos tomografija (<i>optical coherence tomography</i>)	16
6.12. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas	17
6.13. Palyginimo lentelė	17
7. Ateities perspektyvos.....	19
7.1. Profilaktikos programos	19
7.2. Balso analizės programėlės	19
7.3. Dirbtinis intelektas	20
7.4. Kol kas gerklų ligų diagnostikai netaikomi arba mažai tirti metodai.....	20
7.5. Biomarkeriai	21
Išvados ir pasiūlymai.....	22
Šaltiniai.....	23

Įvadas

Gerklų vėžys yra vienas iš dažniausiai pasitaikančių galvos ir kaklo navikų – kasmet pasaulyje nustatoma virš 180000 naujų atvejų, miršta beveik 100000 pacientų (1). Dauguma sergančiųjų – vidutinio ir vyresnio amžiaus vyrai (1–3). Didžiausią įtaką turintys rizikos faktoriai – rūkymas, GERL, virusinės infekcijos (ŽPV, EBV), alkoholio vartojimas, cheminių medžiagų poveikis, *H. Pylori* infekcija (1, 4). Dažniau diagnozuojamas pažengęs (T3-T4) stadijos gerklų vėžys – plokščialąstelinė karcinoma, kiti navikų tipai (chondrosarkoma, lejomiosarkoma, melanoma ir kt.) nustatomi gerokai rečiau (5).

Vėlyva vėžio diagnozė (ne tik gerklų) yra siejama su prastesne prognoze, sudėtingesniu gydymu, mažesniu išgyvenamumu ir blogesne gyvenimo kokybe, todėl ankstyva diagnostika (kol gerklų vėžinis susirgimas dar nėra pažengęs) yra ypač svarbi (6). Ankstyvuose ligos etapuose gali užtekti nedidelės chirurginės intervencijos, po kurios seka gana greitas atsigavimas ir galimai jokių pokyčių paciento gyvenime, kai vėlyvuose gydymas yra kompleksinis – totali laringoektomija kartu su chemoterapija ir/ar radioterapija, siekiant išnaikinti išplitusį vėžį (7). Pašalinus gerklas pacientas negali kalbėti, todėl nors ir yra skirtingų būdų balsą gražinti, ne visi jie gali būti tinkami konkrečiu atveju ir vis tiek reikalauja paciento reabilitacijos bei adaptacijos prie naujos realybės (7).

Vien tik vizualizuoti gerklas endoskopu (laringoskopu) dažniausiai diagnostikai neužtenka, todėl šiais laikais yra naudojami įvairūs metodai matomam vaizdui pagerinti, diferencijuoti matomus audinius, pastebėti jų pakitimus. Vieni diagnostikos būdai remiasi audinių paveikimu pigmentais ar fluorescuojančiomis medžiagomis, kiti – šviesos sugėrimo ir atspindėjimo skirtumais tarp sveikų bei pakitusių audinių, dar kiti – vaizdo modifikavimu programine įranga. Visi jie galimai pagerina gerklų vėžio diagnostiką leisdami lengviau atskirti pakitusius audinius, tačiau joks gydytojas neturi tokios prabangos visų jų bandyti su tuo pačiu pacientu, todėl iškyla klausimas – kurį diagnostikos metodą pasirinkti.

Šiuo darbu bus siekiama apžvelgti ir palyginti galimus diagnostinius gerklų vėžio metodus, jų pritaikymo galimybes.

Literatūros šaltinių atrankos metodologija

Literatūros šaltinių paieškai buvo naudojama tarptautinės duomenų bazės „PubMed“ ir „Google Scholar“. Paieška atlikta pagal raktažodžius: „gerklų vėžys“ („*laryngeal cancer*“), „ankstyvo gerklų vėžio diagnostika“ („*early laryngeal cancer diagnostics*“). Pritaikant 10 metų senumo filtrą buvo atmetami senesni literatūros šaltiniai. Pagal prieš tai atliktos paieškos rezultatus, buvo atliekama papildoma paieška tiksliniams rastiems diagnostiniams metodams, siekiant jų nepraleisti dėl galimų alternatyvų raktažodžių, šiai paieškai buvo naudoti raktažodžiai: „gerklų vėžys ...“ („*laryngeal cancer ...*“), kai vietoje daugtaškio buvo rašomas diagnostikos metodas, pavyzdžiui, „siauro šviesos spektro endoskopija“ („*narrow band imaging*“), „autofluorescencija“ („*autofluorescence*“) ir kiti šiame darbe apžvelgiami diagnostikos metodai, tačiau stengiantis išlaikyti 10 metų senumo filtrą. Be publikacijos senumo filtro, taip pat buvo atmesti ir tie straipsniai, kurie buvo neprieinami anglų arba lietuvių kalbomis, pasikartojantys straipsniai ir abejotinos vertės literatūros šaltiniai. Paieškos eigoje esant nepakankamam skaičiui tinkamų literatūros šaltinių, kurie būtų ne senesni nei 10 metų, šis filtras buvo nenaudotas su specifine raktažodžių kombinacija, siekiant nepraleisti potencialiai naudingos literatūros, tačiau tai buvo atliekama labai ribotu mastu. Paskutinė naudota literatūros šaltinių paieškos taktika – sniego gniūžtės metodas (*snowballing*), kai pagal naujus rastus raktažodžius buvo bandoma ieškoti daugiau informacijos siauresnei darbo daliai analizuoti.

Rezultatai

1. Gerklų anatomija

Nors šio darbo tikslas yra apžvelgti ankstyvo gerklų vėžio diagnostiką, norint tai padaryti reikia suprasti gerklų anatominę sandarą ir iš to kylančius iššūkius.

Gerklų anatomiškai yra skirstomos į tris dalis: viršutinę (*supraglottis*), vidurinę - balso aparatą (*glottis*) ir apatinę (*subglottis*). Viršutinėje dalyje yra gerklas ir apatinius kvėpavimo takus nuo svetimkūnių rijimo metu saugantis iš elastinio kremzlinio audinio sudarytas antgerklis (*epiglottis*), vedeginės kremzlės, svarbios balso pokyčiuose kalbant, ariepiglotinė raukšlė ir netikrosios balso stygos. Balso aparatą sudaro balso stygos (klostės) ir tarpas tarp jų. Apatinė dalis tęsiasi nuo balso aparato iki žiedinės kremzlės (8).

Svarbu paminėti, kad gerklų yra gana atsparios naviko plitimui dėl savo anatomijos – įvairias jų struktūras sudaro nemažai kremzlinio audinio ir raiščių, kurie yra per tankūs ir per prastai aprūpinami krauju, todėl dažniausiai navikams reikia laiko, kol sugeba penetruoti iš minėtų audinių sudarytas struktūras (9).

2. Gerklų vėžio etiologija

Gerklų apžiūra laringoskopu nėra rutiniškai profilaktikai atliekamas tyrimas, todėl norint nustatyti gerklų vėžį, iš pradžių reikia jį įtarti. Tai padaryti gydytojui padeda pasireiškę simptomai ir gerai surinkta paciento anamnezė. Klinikinis gerklų vėžio pasireiškimas bus aptartas vėliau, o šioje darbo dalyje bus aptariami dažniausi rizikos veiksniai ir galimos priežastys, kuriems esant anamnezėje ir derant su klinikiniais simptomais galima būtų įtarti gerklų vėžį.

Dažniausia gerklų vėžio priežastis ir didžiausias rizikos veiksnys - ilgalaikis rūkymas. Rūkantieji turi keliasdešimt kartų didesnę riziką susirgti gerklų vėžiu. Svarbu ir tai, kad net ir metus rūkyti išlieka padidėjusi rizika susirgti gerklų naviku, lyginant su niekada nerūkusiais pacientais (1, 10).

Kitas ne ką mažiau svarbus veiksnys gerklų vėžio atsiradimui – alkoholis. Jo vartojimas taip pat didina gerklų naviko atsiradimo riziką. Ji didėja priklausomai nuo suvartojamo kiekio (didesnis kiekis sukelia didesnę riziką) ir nuo vartojamo alkoholio stiprumo (didesnį kiekį alkoholio turintys gėrimai sukelia didesnę riziką nei gėrimai turintys mažesnį kiekį alkoholio) (1). Alkoholio vartojimas taip pat

turi sąveiką su rūkymu – abu rizikos faktoriai vienas kitą papildo ir bendrai sukelia kelis kartus didesnę riziką nei tų rizikų aritmetinė suma (10).

Kai kurie virusai, tokie kaip žmogaus papilomos virusas (ŽPV) ir Epstein-Barr virusas (EBV) galimai yra rizikos faktorius gerklų naviko išsivystymui (11–13). Kol kas nėra atlikta daug tyrimų siekiant išsiaiškinti virusų poveikį, tačiau dalies jų rezultatai įvardina EBV ir ŽPV kaip galimą gerklų vėžio atsiradimo priežastį ar kaip rizikos faktorių - EBV gerklų vėžio riziką didina beveik 3 kartus, tačiau apie ŽPV konkretesnių duomenų trūksta (11, 13). Įdomu tai, kad anot Wang et al. Atliktos metaanalizės, ŽPV turinčių pacientų, sergančių gerklų vėžiu, pirmus tris ligos metus išgyvenamumas yra statistiškai reikšmingai didesnis nei neturinčių ŽPV (13). Taigi, nors ir matomos sąsajos tarp gerklų vėžio ir ŽPV bei EBV, pakankamai tyrimų dar nėra užtikrintiems atsakymams gauti.

Kita galima gerklų vėžio priežastis – įvairios cheminės medžiagos, kurių poveikis gerklų ląstelėms gali paskatinti jas suvėžėti. Tokios kancerogeninės medžiagos kaip asbestas, sunkieji metalai ir kt. kvėpavimo metu nusėda ant gerklų epitelio ir patenka į ląsteles, pažeidžia jų DNR ir skatina supiktybėjimą (1, 10).

Sergant gastroezofaginio reflukso liga (GERL), skrandžio rūgštis kyla stemple ir gali pasiekti gerklas, taip sukeldama vadinamąjį laringofaringinį refliuksą. Ilgalaikis veikimas rūgštimi pažeidžia gerklų ląsteles ir skatina jas pakisti – potencialiai tapti vėžinėmis. Mityba taip pat turi įtakos gerklų vėžio atsiradimo rizikai, nors ryšys nėra tiesioginis, o siejamas su GERL – jei maistas didina skrandžio rūgštingumą, kyla GERL rizika, o taip pat didėja ir gerklų vėžio atsiradimo riziką (1,10).

Ne ką mažiau svarbūs ir demografiniai aspektai. Vėžiniai susirgimai apskritai yra dažnesni vyresniame amžiuje – gerklų vėžys nėra išimtis, juo dažniau serga asmenys, vyresni nei 60-65 metų amžiaus (2, 3). Pasiskirstymas pagal lytį - vyrai serga žymiai dažniau nei moterys – skirtingų šaltinių duomenimis net iki 90% sergančiųjų gerklų vėžiu yra vyrai (1, 3).

Apibendrinant, paminėti rizikos veiksniai nėra specifiniai gerklų vėžiui – jie sukelia ir daugelio kitų vėžių atsiradimo riziką, tačiau jų buvimas anamnezėje skatina pagalvoti ir apie gerklų vėžį, jei yra atitinkama klinikinė simptomatika

3. Ikivėžinės būklės

Ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai yra ypač svarbios ikivėžinės būklės. Nors jos ir nebūtinai taps vėžiu, tačiau tokia rizika egzistuoja ir tokias būkles, jeigu įmanoma, reikėtų gydyti arba bent jau stebėti, kad esant reikalui būtų galima laiku atlikti intervenciją. Ikivėžiniais pakitimais laikoma ląstelių

displazija, hiperplazija, nepiktybiniai dariniai, tokie kaip cistos, leukoplakija, papilomatozė, Reinke edema, polipai, kurie taip pat turi supiktybėjimo riziką. Visos šios būklės toliau trumpai apžvelgiamos.

Hiperplazija – epitelio sustorėjimas dėl padidėjusio ląstelių skaičiaus, gali būti tiek nespecifinio uždegimo, tiek jau ir vėžinio susirgimo požymis (14, 15). Makroskopiškai gali būti matoma pakitusi epitelio spalva ir/ar gleivinės sustorėjimas, o mikroskopiškai randama daugiau ląstelių sluoksnių.

Leukoplakija yra panaši būklė į hiperplaziją, tačiau jos išskirtinumas – balkšvos spalvos plokštelė, dažniau randama ant balsto stygų. Ši ikivėžinė būklė apsunkina tolimesnę diagnostiką, nes per sustorėjusią plokštelę sunkiau prasiskverbia šviesa ir metodai, paremti šviesos patekimu ir atsispindėjimu nuo audinių ar šviesos sugėrimu, nėra tokie tikslūs (16). Kitas ikivėžiniu laikomas pakitimas – eritroplakija - yra panaši į leukoplakiją, tačiau raudonos spalvos, bet morfologiškai skirtumas nedidelis (14, 17).

Reinke edema – lėtinė uždegiminė gerklų liga, kurios pagrindinis požymis – išburkusios ir sustorėjusios, skysčio pripildytos balso stygos (18, 19). Tai yra visiškai nepiktybinis gerklų pakitimas, tačiau dėl rūkymo gali tapti vėžiniu, nors tokia rizika ir yra ypatingai maža (19).

Dažnai naudojant balsą (dirbant darbą reikalaujantį pastovaus balso naudojimo, dainavimo) galima nuvarginti balso stygas ir dėl to gali atsirasti cistos – skysčio pripildytos kapsulės, kartais vadinamos celėmis (20). Jos taip pat gali būti įgimtos ar atsirasti dėl senėjimo. Dažnu atveju cistos reikalauja chirurginės intervencijos, nes yra didėjimo ir uždusimo rizika, taip pat cistos gali pakisti ir tapti vėžinėmis, tačiau verta paminėti, kad gerklų cistos/celės nėra linkusios atsinaujinti (20).

Papilomatozė yra sukeliama Žmogaus papilomos viruso, dažniausiai 6 ir 11 tipo, bet taip pat gali būti sukelta ir kitų tipų ŽPV, iš kurių 16, 18, 31 ir 33 tipai turi didžiausią suvėžėjimo riziką (12, 13). Sergant šia liga ant gerklų epitelio atsiranda nepiktybiniai navikai – papilomos, kurios turi riziką tapti vėžinėmis (12, 13). Dažniausiai ši liga paveikia balso klostes, tačiau gali būti ir bet kur kitur gerklose ar išplisti į kitas kūno vietas. Kadangi papilomatozė yra linkusi atsinaujinti, o ir pati eiga yra labai neprognozuojama, todėl jos gydymas yra gana sudėtingas (12).

Displazija yra terminas, naudojamas apibūdinti atipinių ląstelių buvimą audinyje. Pagal jų paplitimą, displazija yra klasifikuojama į lygius, pagal skirtingas klasifikacijos sistemas (7, 21). Svarbu yra nustatyti gerklų displazijos pažengimo lygį, nes nuo to priklauso tolimesni veiksmai - ar dar galima stebėti ir laukti, ar reikia veikti čia ir dabar (7, 14, 15, 17, 21). Tačiau susiduriama su dilema, kur tiksliai pasibaigia aukšto lygio displazija, o kur prasideda vėžys. Nors abejotina, ar tai tikrai yra svarbu, nes aukšto lygio displazija tikrai vėl netaps normaliais audiniais, o laikui bėgant greičiausiai taps naviku, tad tai būtų galima įvardinti kaip žaidimą žodžiais, nuo kurio priklauso tik statistika, bet ne

realūs pasirinkimai klinikinėje praktikoje – abu reikia šalinti kaip įmanoma greičiau. Svarbiausia tai, kad displazija yra lokalus pokytis ir nėra rizikos išplisti už organo ribų, kaip kad vėžiui metastazuoti, taip pat gerklų displazija dažniausiai nesukelia jų disfunkcijos ar kitokios simptomatikos (14). Taigi, displazija yra audinio keitimasis iš normalaus į pataloginį, potencialiai vėžinį, tad laiku tai pastebėjus, būsimą naviką galima pašalinti dar jam neišsivysčius, taip išvengiant daugumos su vėžiu susijusių rizikų ir komplikacijų, o svarbiausia – didesnės apimties operacijų ar ankstyvos mirties. Gerklų displaziją galima pašalinti endoskopiškai rezekuojuant pakitusį audinį, o jai progresavus į vėžį gali tekti šalinti ir visas gerklas, todėl svarbu laiku displaziją pastebėti (7, 14).

4. Gerklų vėžio tipai ir stadijos

Gerklų vėžys gali būti labai įvairus – chondrosarkoma, limfoma, lejomiosarkoma, melanoma ir kt., tačiau pats dažniausias naviko tipas gerklose yra plokščialąstelinė karcinoma (5, 22). Ji kyla iš plokščiųjų gerklas dengiančios gleivinės epitelio ląstelių. Skirtingų tyrimų duomenimis, 70-97% gerklų vėžio atvejų yra šio tipo, tad didžioji dalis literatūros kitus naviko tipus tik pamini, tačiau visą dėmesį skiria plokščialąstelinei karcinomai, tai atsispindi ir šiame darbe – kitiems gerklų navikų tipams dėmesys nebuvo skirtas (5).

Ankstyvu gerklų vėžiu yra laikomas T0-T2 stadijos navikas (8). Pats gerklų vėžio stadijavimas priklauso nuo pagrindinio naviko lokacijos gerklose (23). T0 stadija – *carcinoma in situ*, kai navikinis pakitimas yra tik lokalus, apimantis viršutinius gleivinės ląstelių sluoksnius. T1 stadijos navikas viršutinėje gerklų dalyje apibūdinamas kaip apimantis vieną šioje gerklų dalyje esančią struktūrą ir netrukdamas balso stygų judėjimui, vidurinėje dalyje navikas apima tik balso stygas ir netrukdo jų judėjimui, apatinėje gerklų dalyje esantis navikas apsiriboja išplitimu tik šioje dalyje. T2 stadijos vėžys viršutinėje gerklų dalyje apibūdinamas kaip išplitęs į daugiau nei vieną šioje gerklų dalyje esančią struktūrą arba į balso stygas, bet netrukdo jų judėjimui, vidurinėje dalyje esantis navikas išplitęs į apatinę arba viršutinę gerklų dalį ir/arba trukdo balso stygų judėjimui, apatinėje gerklų dalyje vėžys yra išplitęs į balso stygas ir turėti poveikį jų judesiams. T0-T2 stadijos gerklų vėžys nepasižymi išplitimu į limfmazgius ir distalinėmis metastazėmis, todėl joms esant, nepriklausomai nuo vietinio pasireiškimo, vėžys jau yra laikomas vėlesnių stadijų (23).

5. Klinikinis gerklų vėžio pasireiškimas, diferencinė diagnostika

Gerklų vėžio įtarimą, o taip pat ir diagnostiką apsunkina specifinių simptomų nebuvimas. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai – balso užkimimas ar kitokie balso pokyčiai, kosulys, o vėlesnėmis stadijomis - skausmingas rijimas, disfagija, gerklės skausmas, oro trūkumas (24). Tokie patys ar panašūs simptomai būdingi daugeliui respiracinių ligų, tonzilitui, kai kurioms virškinimo trakto ar neurologinėms ligoms. Tik atsiradus navikiniams pakitimas simptomai neatsiranda iš karto, jie pradeda reikštis tik ligai progresuojant ir jeigu pacientas simptomų nesureikškina ir nesikreipia pagalbos, vėžys gali pereiti iš ankstyvų stadijų į vėlyvas. Tai labai apsunkina ankstyvą diagnostiką, nes tiesiog kreipiamasi per vėlai. Pavojingiausias navikas yra prasidėjęs apatinėje gerklų dalyje, nes jis gali neturėti jokių simptomų labai ilgai, net iki T3-T4 stadijos, kai vidurinėje gerklų dalyje kilęs navikas balso pokyčius gali sukelti jau T1-T2 stadijose (8, 25).

Esminis dalykas – jeigu balso užkimimas nepraeina savaime per tris savaites, rekomenduojama gydytojo otorinolaringologo apžiūra, nes tai gali būti pirmasis gerklų vėžio simptomas (26).

6. Diagnostinių būdų apžvalga

Šioje darbo dalyje bus apžvelgiami įvairūs galimi gerklų vėžio diagnostikos metodai. Skyriaus pabaigoje esančioje lentelėje jie trumpai palyginami tarpusavyje.

6.1. KT, MRT, PET-KT

Tai jau tradiciniais tapę gerklų vėžiui nespecifiniai radiologiniai tyrimai, naudingesni pažengusiam vėžiui vertinti. MRT geriau vizualizuoja minkštuosius audinius, todėl galima gerai pamatyti ir vertinti naviko dydį ir išplitimą, tačiau yra vėžio pervertinimo rizika dėl lokalaus uždegimo. KT nors ir nusileidžia MRT vaizdo kokybe gerklų vizualizavime, tačiau yra geresnis metodas norint įvertinti skydinės kremzlės penetraciją naviku, kas yra svarbu nustatant gerklų vėžio stadiją (25). PET-KT visiškai nenaudingas ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai, tačiau yra svarbus nustatant distalinių metastazių buvimą (25, 27).

6.2. Biopsija ir histologinis ištyrimas

Biopsijos paėmimas ir ištyrimas histologiškai yra auksinis standartas vėžio diagnostikoje (28). Pakanakamai nesudėtingas ir dažnai taikomas tyrimas. Otorinolaringologui svarbu paimti kokybišką gerklų audinių biopsijos mėginį, o tai galima atlikti bet kurios endoskopinės gerklų procedūros metu,

arba histologiškai ištirti jau pašalintą darinį. Didžiausias šio metodo privalumas yra šimtaprocentinė vėžio diagnozė arba atmetimas, tačiau trūkumas – biopsijos paėmimas yra invazyvus, o histologinis paimto mėginio ištyrimas užtrunka nemažai laiko, taip pat yra rizika atmesti vėžį, nes biopsijoje tiesiog nepakliuvo navikinio audinio (29). Visgi, nepaisant trūkumo, verta nepamiršti, kad tai yra esminis vėžinį susirgimą patvirtinantis diagnostikos metodas, o pasirinkti biopsijos vietą gali padėti kiti vaizdiniai tyrimai, kurie apžvelgiami toliau darbe.

6.3. Baltos šviesos endoskopija (*white light endoscopy*)

Baltos šviesos endoskopija yra laikoma vienu iš tradicinių metodų įvairių patologijų nustatyme, įskaitant ir gerklų vėžį. Paprastumas, realaus vaizdo parodymas jo neiškreipiant, lengvas naudojimas, pritaikymas endoskopinei apžiūrai ir vaizdo interpretavimas yra pagrindiniai baltos šviesos endoskopijos privalumai, tačiau lyginant su kitais endoskopiniais metodais, jautrumas ir specifiskumas yra mažesni, taip pat ne taip gerai matomi mažesni navikiniai pakitimai, todėl didesnė rizika jų nepastebėti (30–33).

Metodas remiasi audinių apšvietimu baltos spalvos šviesos spektru, apimančiu beveik visų ilgių šviesos bangas, pakitę audiniai vizualiai išsiskiria nuo sveikų, tačiau vaizdinis skirtumas nėra toks didelis, tad viskas labai priklauso nuo atliekančio gydytojo patirties interpretuojant matomą vaizdą. Kitą vertus, baltos šviesos endoskopija yra lengvai kombinuojama su kitais diagnostiniais metodais, kuriems nors ir nusileidžia galimybėmis, vis tiek yra nepamainoma pagalba (31, 33–35).

6.4. Siauro šviesos spektro endoskopija (*narrow band imaging*)

Vienas iš naujesnių diagnostikos metodų, tačiau pakankamai plačiai tyrinėtus įvairiose medicinos srityse, pasižymintis aukštu specifiskumu ir jautrumu gleivinių patologijų nustatyme. Siauro šviesos spektro endoskopija paremta hemoglobino ir gleivinės šviesos sugėrimu juos apšviečiant mėlynos (išryškina gleivinės kapiliarų tinklą ir intraepitelines papildines kapiliarų kilpas) ir žalios (išryškina pogleivio venas) spalvos šviesa, taip gerai vizualizuojant audinių paviršiaus vaskuliarizaciją ir gleivinės struktūrą (35–37). Metodas nėra invazyvus – nereikia naudoti jokių papildomų dažų ar kitų medžiagų vaizdo gerinimui, todėl yra gana saugus ir paprastas, nereikalaujantis papildomo pasiruošimo ar atsargumo priemonių.

Be aukštos diagnostinės vertės ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai, šis metodas taip pat gali būti sėkmingai naudojamas operacijų metu, norint pasitikrinti navikinio susirgimo išplitimo ribas (27, 38, 39). Vienintelis gana dažnai literatūroje minimas SŠSE trūkumas – tamsus vaizdas.

Siauro šviesos spektro endoskopija pastaruoju metu yra laikoma endoskopinės diagnostikos etalonu, su kuriuo lyginami kiti diagnostiniai metodai (31–34, 40–42). Nei viename tyrime SŠSE nenusileidžia kitiems tyrimams savo diagnostikos galimybėmis, tad nors tai ir yra pakankamai naujas tyrimas, panašu, kad tai yra geriausia, ką otorinolaringologas gali naudoti anktyvai gerklų vėžio diagnostikai.

6.5. Fluorescencinis vaizdavimas

Šis metodas remiasi fluorescuojančiais dažais, kuriuos geriau sugeria navikinės ląstelės. Naudojant tam tikro dažnio šviesą (vienas iš pavyzdžių – beveik raudonos spalvos šviesa) pigmentai yra suaktyvinami ir patys pradeda skleisti šviesą (38, 43, 44). Jų skleidžiamai šviesai matyti reikalinga speciali įranga, tačiau taip gerai vizualizuojama audinių vaskuliarizacija ir jos pokyčiai.

Didžiausi trūkumai – papildomai naudojami intraveniniai fluorescuojantys dažai, kurie gali sukelti nepageidaujamų reakcijų. Taip pat didelė problema yra menkas pačių dažų ištyrimas prie gerklų navikų – metodas remiasi vėžinių ląstelių dažų sugėrimu, tačiau trūksta tyrimų ir informacijos apie tai, kaip gerai tai pavyksta ir ar visi navikai vienodai gerai vizualizuojami, todėl kiek sunku pilnai pasitikėti šiuo metodu (38, 43). Visgi, egzistuojant paprasčiau naudojamiems endoskopiniams vaizdavimo metodams, kyla klausimas, kiek šis metodas turi naudos klinikinėje praktikoje šiuo metu, ypač turint omenyje, kad fluorescuojantis kontrastas yra papildomos pastovios išlaidos naudojant šį vaizdavimo būdą.

6.6. Autofluorescencinis vaizdavimas

Navikinių audinių autofluorescencija pastebėta jau seniai, tačiau, dėl techninių galimybių nebuvimo, diagnostikoje pradėta taikyti gerokai vėliau. Šiuo metu šis metodas yra labiau taikomas bronchų ar akių dugno patologijų diagnostikoje, tačiau jau yra atlikta nemažai tyrimų apie autofluorescencinio vaizdavimo pritaikymą ir gerklų patologijoje (34, 38, 45–47).

Autofluorescencinis audinių vaizdavimas remiasi ne fluorescencinių dažų švytėjimu audiniuose, o pačių audinių, o konkrečiau, juose esančių medžiagų – endogeninių fluoroforų - švytėjimu, juos apšviečiant mėlynos spalvos 375-580nm ilgio bangomis, vaizdas tuomet yra apdorojamas programinės įrangos ir atvaizduojamas ekrane – perteiktame vaizde patologiškai pakitę audiniai yra kitokios spalvos, nei sveiki audiniai ir pagal tai matoma, kur yra pakitimai. Tokiu būdu, lyginant su dažais

paremtu švytėjimu, yra sumažinama nepageidaujamų reiškinių rizika, reakcija į dažus, nes jie tiesiog nėra naudojami (38, 45).

Svarbus metodo trūkumas – matomas vaizdas gali labai pasikeisti, priklausomai nuo stebėjimo krypties ar šviesos šaltinio lokacijos (45). Taip pat autofluorescencinis vaizdavimas netinka esant aktyviam kraujavimui, nes kraujyje esantis hemoglobinas sugeria autofluorescencines vėžinių ląstelių šviesos bangas ir taip jas paslepia (38, 46). Brangi technika ir ribotas prieinamumas neleidžia sukaupti pakankamai patirties šio metodo efektyvumui gerklų srityje, taip dalinai iškreipdamas statistiką jo nenaudai, tačiau tai yra potencialus metodas ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai, kai kur jau sėkmingai tam naudojamas.

6.7. Mikrolaringoskopija

Šis metodas leidžia gerklų audinius apžiūrėti iš arčiau juos priartinus mikroskopo arba endoskopo su padidinimu pagalba. Naudojant laringoskopą, išvedamas vaizdas tiesiai į gerklas ir tuomet į jas nukreipiamas mikroskopas. Tai leidžia pamatyti net ir labai mažus pakitimus gleivinėje (48).

Pagrindinis trūkumas – matomi tik paviršiniai pakitimai, taip pat mikroskopas ne visuomet yra prieinamas. Be to, reikalingas atrankinis tyrimas, taip pat mikrolaringoskopija yra atliekama operacinėje su anestezija, tad šis metodas tinkamesnis kaip papildoma pagalba, bet ne pagrindinis ankstyvos diagnostikos įrankis.

6.8. Konfokalinio lazerio endoskopija (*confocal laser endoscopy*)

Šiame metode susijungia mikroendoskopija ir fluorescencinis vaizdavimas, jis remiasi audiniuose esančių dažų fluorescencija juos apšvietus silpnu lazeriu. Pagrindinis skirtumas nuo tradicinio fluorescencinio vaizdavimo – vienu metu iš arti apžiūrimas labai nedidelis audinių plotelis mikroskopiniu lygiu ir matomas ne tik audinių paviršius, bet ir šiek tiek gilesni ląstelių sluoksniai, tokiu būdu leidžiantis atlikti „optinę biopsiją“, dėl to galima lengviau pastebėti pakitimus (28, 49, 50). Naudojami fluorescuojantys dažai yra leidžiami intraveniškai

Mažas metodo paplitimas ir jo priklausomybė nuo atliekančio gydytojo patirties yra pagrindinis trūkumas, neleidžiantis efektyviam pritaikymui klinikinėje praktikoje. Taip pat fluorescencinių dažų naudojimas turi savų rizikų ir nėra tinkamas visiems pacientams. Visgi, tai yra potenciali alternatyva invazyviai biopsijai (28).

6.9. Chromoendoskopija

Šis metodas literatūroje minimas gana dažnai, tačiau daugiau informacijos ar tyrimų apie jį rasti sudėtinga. Iš ribotos prieinamos informacijos susidaro įspūdis, kad šis metodas šiuo metu yra taikomas tik neturtingesnėse valstybėse, dažniau prie virškinamojo trakto patologijos nei prie gerklų, tačiau toks variantas vis tiek įmanomas. Metodo principas - endoskopijos metu pilami dažai (metileno mėlis, lugolio tirpalas, karmino raudona, kristalinis violetas ir kt.) ant audinių ir stebimas jų skirtingas sugėrimas. Šis metodas leidžia gana gerai diferencijuoti paviršinius gleivinės pakitimus, lyginami sveiki audiniai su pakitusiais, galimai navikiniais audiniais (51, 52). Kadangi dažai nėra leidžiami intraveniškai, o užpilami ant audinių, mažesnė nepageidaujamų reakcijų tikimybė.

6.10. Kontaktinė endoskopija (*contact endoscopy*)

Šiame diagnostiniame metode susijungia mikrolaringoskopija ir chromoendoskopija – dažais apipiltus audinius gydytojas otorinolaringologas stebi per endoskopą su dideliu optiniu arba elektroniniu padidiniu (38, 41, 53, 54). Vienu metu matomas nedidelis audinių plotas, galima apžiūrėti audinių vaskuliarizaciją, tačiau tik prieš naudojant dažus, nes dėl jų poveikio gleivinė praranda savo skaidrumą ir tampa matinė – tuomet galima apžiūrėti tik pačias ląsteles, esančias paviršiniuose sluoksniuose ir vertinti jų galimus pokyčius (53). Naudojami nereaguojantys ir laikomi saugiais dažais – metileno mėlis, esant reikalui jį galima nuplauti arba papildomai panaudoti, tai leidžia koreguoti vaizdą pagal poreikį. Nors naudojamas kiekis dažų yra minimalus, lyginant su chromoendoskopija, nepageidaujamos reakcijos rizika išlieka. Neigiamas metodo aspektas – sudėtinga interpretuoti matomus vaizdus ir nemaža tyrimo kaina (38).

6.11. Optinės koherencijos tomografija (*optical coherence tomography*)

Šis metodas leidžia pamatyti ir vertinti iki kelių milimetrų dydžio pakitimus, esančius gleivinės epitelio paviršiuje, vizualizuojami pokyčiai iki pamatinės membranos. Vaizdas sukuriamas naudojant beveik infraraudonuosius spindulius ir jų interferenciją, taip sukuriant epitelio pjūvius, kuriuos dėlįojant gaunamas pjūvinis arba 3D vaizdas, leidžiantis pamatyti net ir labai nedidelius pokyčius gerklų gleivinės epitelyje (38, 55–57).

Didžiausias metodo privalumas – detalus vaizdas nenaudojant jokių papildomų priemonių, dažų ar apšvitos, tačiau modeliuojamas vaizdas yra tik iki 1-2mm gylio, tad jeigu navikas yra giliau, šiuo

metodu jis nebus vizualizuotas, taip pat netinka pažengusio gerklų vėžio išplitimo vertinimui dėl savo mažo matymo lauko.

6.12. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas

Endoskopinio ultragarso atlikimui reikalingas specialus zondas, kuris leidžia ultragarsu apžvelgti audinius 360 laipsnių kampu. Šis metodas naudingas, norint apžvelgti giliau esančius audinius, įvertinti naviko dydį, taip pat galima vertinti išplitimą į greta esančius audinius, kremzles. Svarbus kriterijus norint pritaikyti endoskopinį ultragarsinį tyrimą – navikas turi būti bent 3mm dydžio, vadinasi, netinka *carcinoma in situ* ar mažo naviko diagnostikai, nes tai tiesiog nebus matoma (57, 58). Dėl gero išplitimo, formos ir skydinės kremzlės penetracijos vaizdavimo šis metodas labiau tinka ne ankstyvai diagnostikai, o stadijavimui, tačiau klausimas, ar ne paprasčiau tiesiog atlikti MRT ar KT tyrimus – kol kas tyrimų šia tema nėra.

Svarbu paminėti, kad esant reikalui, galima ultragarsinį tyrimą taikyti ir ne endoskopiškai, o transcervikaliai, tačiau taip galima vertinti tik balso stygų judrumą, o tokiam ultragarsui esant neinformatyviu ar nederančiam su esančia simptomatika vis tiek reikia endoskopinio ištyrimo (59).

6.13. Palyginimo lentelė

1 lentelė, gerklų vėžio diagnostikos metodų palyginimas (25, 27–58).

Metodas	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Pritaikymas vėžio diagnostikai	Didžiausias privalumas	Svarbiausias trūkumas
KT, MRT, PET-KT	75-100	74-93	Stadijavimas	Prieinamumas	Apšvita, atlikimo laikas, kaina
BHI	100	100	Auksinis standartas diagnostikoje	Auksinis standartas diagnostikoje	Invazyvumas
BŠE	33-95,4	20-95	Labiau kaip papildomas metodas, kombinuojant su kitais	Realistiškas vaizdas	Diagnostikos galimybės atsilieka nuo kitų metodų

SŠSE	84,4-100	79,4-97,4	Iktivėžinės būklės, visų stadijų navikai (iki T2 geriausia)	Labai aukštas jautrumas ir specifiškumas	Tamsus vaizdas, sunku pamatyti po leukoplakija
FV	96	-	Naviko ribų nustatymui	Gerai matomos naviko ribos	Reikalingi intraveniniai dažai
AFV	53,8-98	12,5-95,8	Iktivėžinės būklės, visų stadijų navikai	Geras pakitusių audinių vizualizavimas	Mažas specifiškumas, brangu
MLS	30,8-71	80,6	Labiau kaip papildomas metodas, kombinuojant su kitais	Vaizdo padidinimas	Prieš MLS atliekamas atrankinis tyrimas
KLE	59,1-100	51,8-100	„Optinė biopsija“	Galimas padidinimas iki ląstelinio lygio	Reikalingi intraveniniai dažai
CE	-	-	Padeda pastebėti, bet ne diagnozuoti	Lengvas pritaikymas	Abejotina nauda
KE	90-94,7	81-100	Tinka nedideliems pakitimams	Sumažina biopsijos poreikį	Sudėtingas vaizdo interpretavimas
OKT	-	-	Iki 2mm pakitimams	Modeliuojamas detalus gleivinės paviršiaus vaizdas	Netinka giliau esantiems pakitimams
EUG	53,8-93,3	50,5-97,8	3+mm pakitimas	Pigumas ir paprastumas	Neaišku, ar geriau už KT/MRT

KT – kompiuterinė tomografija, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, PET-KT – pozitronų emisijos tomografija – kompiuterinė tomografija, BHI – biopsija ir histologinis ištyrimas, BŠE – baltos šviesos endoskopija, SŠSE – siauro šviesos spektro endoskopija, FV – fluorescencinis vaizdavimas, AFV – autofluorescencinis vaizdavimas, MLS – mikrolaringoskopija, KLE – konfokalinio lazerio

endoskopija, CE – chromoendoskopija, KE – kontaktinė endoskopija, OKT – optinės koherencijos tomografija, EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas.

7. Ateities perspektyvos

Medicina visuomet juda į priekį, tad šiandien taikomi ir informatyviais laikomi metodai rytoj gali būti jau pasenę ir palyginus netikslūs, todėl visuomet svarbu domėtis naujovėmis ir būti pasirengus jas taikyti savo klinikinėje praktikoje.

Šioje dalyje bus apžvelgiami galimai ateityje naudingais ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai tapsiantys metodai.

7.1. Profilaktikos programos

Profilaktikos programos yra naudojamos kai kurių kitų vėžių prevencijai ir savalaikiui diagnozei, pavyzdžiui storosios žarnos ar prostatos navikams, tačiau tokių programų nėra gerklų vėžiui. Šiuo metu literatūros šaltinių šia tema nėra, tad belieka spekuliuoti, kokie trikdžiai stabdo tokių prevencinių programų atsiradimą. Tai dalinai galima paaiškinti gerklų apžiūros sudėtingumu – reikalingas specialistas su specialia įranga, kuri ne visur yra prieinama ir kitų specialybių gydytojai nėra su ja apmokyti dirbti. Finansinis aspektas taip pat yra svarbus – jeigu gydymas kainuoja pigiau nei prevencijos programa, nėra realu tokią programą įgyvendinti. Galiausiai, pagrindinė gerklų vėžio etiologija yra susijusi su gyvenimo būdu, tad netiesioginė prevencinė programa jau yra vykdoma per skatinimą rinktis sveikesnį gyvenimo būdą, rūkymo mažinimą, alkoholio atsisakymą, o specifiskesnis dėmesys gerklų vėžio atsiradimui kol kas skirtas nebuvo, nes pats jo atsiradimas nėra unikalus ar specifiškas (1). Taigi, tai lieka tik kaip ateities galimybė, be jokių aiškesnių gairių dabartyje.

7.2. Balso analizės programėlės

Balso užkimimas yra dažniausias ir vienas iš pirmųjų gerklų vėžio simptomų, todėl balso analizė gali būti labai reikšminga ankstyvoje diagnostikoje, atrenkant pacientus detalesnei gerklų apžiūrai. Vienas iš tokių programėlių pavyzdžių – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto tyrėjų sukurta programėlė „Voicescreen“, skirta balso analizei mobiliuoju telefonu (60). Paprastai naudojama programėlė, veikianti keliomis kalbomis, analizuoja žmogaus balsą ir apskaičiavusi kokybės indeksą pateikia savo išvadą ar balsas yra normalus ar pakitęs. Esant pakitimams yra siūloma detalesnė otorinolaringologo gerklų apžiūra. Tarp trūkumų – kol kas programėlė prieinama tik „Apple“

įrenginiams, taip pat galimi neatitikimai dėl pačių telefonų ar kitų įrenginių techninių galimybių ir/ar apribojimų.

7.3. Dirbtinis intelektas

Paskutiniu metu visame pasaulyje populiarėja dirbtinio intelekto (*artificial intelligence, AI*) taikymas įvairiose srityse, medicina šiame kontekste nėra išimtis. Nors artimiausiu metu gydytojų pakeitimas dirbtiniu intelektu negresia, tai galėtų būti naudingas įrankis įvairių ligų, įskaitant ir gerklų vėžį, diagnostikoje (61, 62). Kol kas šioje srityje atliekami tyrimai labiau rėmėsi darytomis gerklų nuotraukomis, o ne realiu laiku matomu vaizdu, vykstant endoskopinei gerklų apžiūrai, tačiau matomas akivaizdus pritaikymo potencialas klinikinėje praktikoje. Išmokus dirbtinį intelektą atpažinti įtartinus darinius gerklose, šis galėtų padėti apžiūrą atliekančiam specialistui atkreipti dėmesį į įtarimą keliančias vietas ir joms skirti daugiau laiko, tokiu būdu leisdamas lengviau pastebėti ir vertinti pakitimus gerklų gleivinėje. Pasak Žurek et al 2022 metais atliktos sisteminės apžvalgos, dirbtinis intelektas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu diagnostikoje [68]. Taigi, dirbtinis intelektas šiuo metu dar nėra taip labai pažengęs, kad galėtų būti kaip pagrindinis diagnostinis metodas, tačiau be abejonės tai galėtų būti puiki papildoma pagalba ankstyvoje gerklų vėžio diagnostikoje (61).

7.4. Kol kas gerklų ligų diagnostikai netaikomi arba mažai tirti metodai

Nemažai dabar gerklų ligų, įskaitant ir vėžį, diagnostikoje taikomų metodų yra atėję iš kitos medicinos srities. Šioje darbo dalyje bus trumpai apžvelgiami keli metodai, kurie šiuo metu nėra, tačiau galimai ateityje bus taikomi plačiau gerklų vėžio diagnostikoje.

Raudonos šviesos dichromatinis vaizdavimas (*red dichromatic imaging*) šiuo metu nėra taikomas gerklų ligų diagnostikoje. Naudojant raudonos, oranžinės ir žalios spalvos šviesą gerai vizualizuojama audinių vaskuliarizacija, priklausomai nuo pasirinkto režimo, išryškinama paviršinė arba giliau esanti kraujotaka (63). Kalbant apie gerklas, šis metodas galimai puikiai tiktų vertinti navikų aprūpinimą krauju ir potencialius kraujavimo šaltinius operacijų metu, tačiau kol kas jokių tyrimų apie panaudojimą gerklų vėžio diagnostikoje nėra.

Mėlynos šviesos vaizdavimas (*blue light imaging*) arba mėlyno lazerio vaizdavimas (*blue laser imaging*) pagal veikimo principą yra identiškas metodo siauro šviesos spektro endoskopijai. Pirmuoju atveju mėlynai šviesai sukurti naudojamas LED šviesos šaltinis, šviečiantis violetine ir balta spalva, o

antruoju – mėlynos spalvos lazeris. Pagrindinis šių metodų privalumas – realistiškesnių spalvų vaizdas (64).

Jungtinis spalvinis vaizdavimas (*linked color imaging*) naudojamas mėlynos šviesos vaizdavimo vaizdą jį apdoroja pagal algoritmą - pridėdamas raudoną spalvą padidina matomo vaizdo spalvinį kontrastą ir ryškumą, lyginant su baltos šviesos endoskopija, todėl matomi net ir minimalūs gleivinės spalviniai pokyčiai, o tai leidžia lengviau pastebėti ir vertinti pakitimus (64).

i-SCAN optinis vaizdo pagerinimas – naujas diagnostikos metodas jau spėjęs parodyti savo vertę gastroenterologijoje, tačiau menkai tyrinėtas gerklų ligų diagnostikoje. Kol kas tėra atliktas vienas tyrimas, analizavęs i-SCAN pritaikymą gerklų leukoplakijos vertinimui (65). Nors rezultatai daug žadantys, reikėtų daugiau tyrimų tiriančių šio metodo panaudojimo galimybes ir efektyvumą gerklų ligų, įskaitant ir vėžį, diagnostikoje.

FICE endoskopija (*flexible spectral imaging color enhancement*) – dar vienas metodas, vaizdo kokybę gerinantis programiškai – naudojamas visas šviesos spektras, o vaizdas koreguojamas pagal programos algoritmus. Didelis pritaikymo potencialas dėl įvairių galimų vaizdo apdorojimo nustatymų keitimo – pagal juos galima pasirinkti kokius audinius ar darinius geriau vizualizuoti. Kol kas tyrimų apie pritaikymą gerklų ligų diagnostikai nėra, tačiau lyginant su siauro šviesos spektro endoskopija, jautrumas ir specifiskumas yra panašūs (42, 66, 67).

SPIES endoskopija (*Storz professional image enhancement system*) veikimo principu yra panaši į siauro šviesos spektro endoskopiją (SŠSE), tačiau turi daugiau vaizdo perteikimo režimų, kurie didina vaizdo kokybę, raišką ir kontrastą. Svarbiausias privalumas – vaizdas nėra toks tamsus kaip SŠSE. Anot Staníková et al 2018 atlikto tyrimo, pagal savo specifiskumą ir jautrumą SPIES statistiškai reikšmingai nenusileidžia SŠSE metodui, tačiau kol kas tai nėra plačiai taikomas metodas gerklų ligų diagnostikoje (40).

Visi aukščiau paminėti metodai nesiremia naujomis technologijomis, o tiesiog papildo ar savitai pritaiko šiuo metu taikomus kitus diagnostikos metodus ar technologijas. Geresnė vaizdo kokybė yra endoskopinių procedūrų siekiamybė, tačiau klausimas, ar šiems metodams yra vietos gerklų ligų diagnostikoje – kol kas tyrimai labai riboti, o esantys nerodo reikšmingai didesnio efektyvumo lyginant su siauro šviesos spektro endoskopija.

7.5. Biomarkeriai

Biomarkerių paieška sergant įvairias vėžiniais susirgimais nėra naujiena, kai kurie jų sėkmingai rutiniškai naudojami tiriant dėl galimos patologijos, pavyzdžiui, prostatos specifinis antigenas (PSA)

yra vienas iš pirmųjų tyrimų įtariant prostatos naviką, kartais atliekamas ir profilaktiškai. Kalbant apie gerklų vėžį, per pastaruosius kelis dešimtmečius yra atlikta nemažai tyrimų, ieškančių biomarkerių, kurie galėtų parodyti jau esantį ar galimai ateityje atsirasantį gerklų naviką, tad nors minėti tyrimai savo rezultatuose parodo kai kuriuos potencialius gerklų vėžio diagnostikai tinkančius biomarkerius, kol kas nėra klinikinėje praktikoje naudojamų išskirtų ir patvirtintų konkrečių biomarkerių, parodančių esantį vėžinį gerklų susirgimą (68, 69).

Biomarkerių pagrindinis privalumas – tyrimo paprastumas, nes jų ieškoma kraujyje, tad užtenka paimti kraujo ir jį iširti, minimalus invazyvumas (tik tiek, kiek reikia kraujo paėmimui) sumažina paciento diskomfortą ir nepageidaujamų reiškinių riziką, o pacientui tereikia palaukt rezultatų, nereikia atlikti jokių papildomų procedūrų. Pagrindinis trūkumas – neaiškumas, nes potencialų biomarkerių išskirta daug, tačiau nėra jokių specifinių patvirtintų (69).

Taigi, biomarkeriai kol kas yra gana neaiški ir komplikuoti tema ankstyvo gerklų vėžio diagnostikoje, tačiau jie turi daug potencialo ateityje būti svarbia diagnostikos dalimi (68).

Išvados ir pasiūlymai

Atlikus išsamią literatūros analizę ir apžvelgus ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai naudojamus metodus, buvo padarytos šios išvados:

1. Nepaisant nedidelių trūkumų, dėl savo didelio jautrumo ir specifiškumo bei prieinamumo, šiuo metu geriausias metodas ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai yra siauro šviesos spektro endoskopija.
2. Ateityje ankstyvai gerklų vėžio diagnostikai galėtų būti taikomi ir kiti metodai, tokie kaip balso analizės programėlės, dirbtinis intelektas, kiti endoskopiniai metodai ar biomarkeriai, tačiau kol kas trūksta tyrimų apie jų pritaikymą ir efektyvumą.

Šaltiniai

1. Igissin N, Zatonskikh V, Telmanova Z, Tulebaev R, Moore M. Laryngeal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2023 m. lapkričio;52(11):2248–59.
2. Charvat H, Saito E. Age-specific larynx cancer incidence rate in the world. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 m. liepos 1 d.;51(7):1181–2.
3. Divakar P, Davies L. Trends in Incidence and Mortality of Larynx Cancer in the US. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2023 m. sausio 1 d.;149(1):34–41.
4. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal Cancer. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/>
5. CIOLOFAN MS, VLĂESCU AN, MOGOANTĂ CA, IONIȚĂ E, IONIȚĂ I, CĂPITĂNESCU AN, ir kt. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J*. 2017 m.;43(4):367–75.
6. Ott JJ, Ullrich A, Miller AB. The importance of early symptom recognition in the context of early detection and cancer survival. *Eur J Cancer*. 2009 m. lapkričio 1 d.;45(16):2743–8.
7. Hrelec C. Management of Laryngeal Dysplasia and Early Invasive Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 m. rugpjūčio 23 d.;22(10):90.
8. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 m.;67(1):31–50.
9. Mor N, Blitzer A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 m. rugpjūčio 1 d.;48(4):533–45.
10. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 m. lapkričio 26 d.;6(1):92.
11. de Lima MAP, Silva ÁDL, do Nascimento Filho ACS, Cordeiro TL, Bezerra JP de S, Rocha MAB, ir kt. Epstein-Barr Virus-Associated Carcinoma of the Larynx: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021 m. lapkričio 4 d.;10(11):1429.
12. Bertino G, Pedretti F, Mauramati S, Filauro M, Vallin A, Mora F, ir kt. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2023 m. balandžio;43(Suppl. 1):S111–22.
13. Wang H, Wei J, Wang B, Meng L, Xin Y, Dong L, ir kt. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. *Cancer Med*. 2019 m. lapkričio 15 d.;9(1):204–14.

14. Hakeem AH, Hakeem IH, Pradhan SA. Premalignant Lesions of the Larynx and their Management. *Int J Otorhinolaryngol Clin*. 2010 m. gruodžio;2(3):161–5.
15. Žerdoner D. The Ljubljana classification – its application to grading oral epithelial hyperplasia. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2003 m. balandžio 1 d.;31(2):75–9.
16. Klimza H, Pietruszewska W, Rosiak O, Morawska J, Nogal P, Wierzbicka M. Leukoplakia: An Invasive Cancer Hidden within the Vocal Folds. A Multivariate Analysis of Risk Factors. *Front Oncol*. 2021 m. gruodžio 13 d.;11:772255.
17. Olson C, Alexander R, Stinnett S. Dysplastic Lesions of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023 m. balandžio 1 d.;56(2):233–46.
18. Jones NN, Song SA. Reinke Edema. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594275/>
19. Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke’s Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019 m. rugpjūčio 1 d.;52(4):627–35.
20. Heyes R, Lott DG. Laryngeal Cysts in Adults: Simplifying Classification and Management. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017 m. gruodžio;157(6):928–39.
21. Gale N, Cardesa A, Hernandez-Prera JC, Slootweg PJ, Wenig BM, Zidar N. Laryngeal Dysplasia: Persisting Dilemmas, Disagreements and Unsolved Problems—A Short Review. *Head Neck Pathol*. 2020 m. kovo 5 d.;14(4):1046–51.
22. Types of laryngeal cancer [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/laryngeal-cancer/stages-types-grades/types-grades>
23. Laryngeal Cancer Staging | Stages of Throat Cancer [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://www.cancer.org/cancer/types/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
24. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 m. gegužės;130(Suppl 2):S75–82.
25. Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 2012 m.;22(3):209–26.
26. nhs.uk [Prieiga per internetą]. 2018 [žiūrėta 2024 m. gegužės 5 d.]. Laryngeal (larynx) cancer. Adresas: <https://www.nhs.uk/conditions/laryngeal-cancer/>
27. Rzepakowska A. Modern diagnostics of early glottic cancer | Polish Otorhinolaryngology Rev [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://otorhinolaryngologypl.com/resources/html/article/details?id=210875&language=en>

28. Sievert M, Aubreville M, Gostian AO, Mantsopoulos K, Koch M, Mueller SK, ir kt. Validity of tissue homogeneity in confocal laser endomicroscopy on the diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 m.;279(8):4147–56.
29. Wellenstein DJ, de Witt JK, Schutte HW, Honings J, van den Hoogen FJA, Marres HAM, ir kt. Safety of flexible endoscopic biopsy of the pharynx and larynx under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 m.;274(9):3471–6.
30. Fu Y, Zhang S, Ma L, Zhao Z, Liao H, Xie T. Comprehensive advancement in endoscopy: optical design, algorithm enhancement, and clinical validation for merged WLI and CBI imaging. *Biomed Opt Express.* 2024 m. sausio 2 d.;15(2):506–23.
31. Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Kropf S, Arens C. Flexible transnasal endoscopy with white light or narrow band imaging for the diagnosis of laryngeal malignancy: diagnostic value, observer variability and influence of previous laryngeal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 m.;276(2):459–66.
32. Yılmaz YZ, Uğurlar M, Yılmaz BB, Gülmez ZD, Özdoğan HA, Ataş A, ir kt. The Comparison of Narrow Band Imaging, White Light Laryngoscopy and Videolaryngostroboscopy in the Evaluation of Benign Vocal Fold Lesions. *J Voice.* 2023 m. kovo 1 d.;37(2):275–81.
33. Arthur C, Huangfu H, Li M, Dong Z, Asamoah E, Shaibu Z, ir kt. The Effectiveness of White Light Endoscopy Combined With Narrow Band Imaging Technique Using Ni Classification in Detecting Early Laryngeal Carcinoma in 114 Patients: Our Clinical Experience. *J Voice [Prieiga per internetą].* 2023 m. spalio 25 d. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.];0(0). Adresas: [https://www.jvoice.org/article/S0892-1997\(23\)00280-1/fulltext](https://www.jvoice.org/article/S0892-1997(23)00280-1/fulltext)
34. Themes. *Radiology Key.* 2016 [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Autofluorescence Bronchoscopy and Narrow Band Imaging. Adresas: <https://radiologykey.com/autofluorescence-bronchoscopy-and-narrow-band-imaging/>
35. Morozas A, Brazlauskas A, Liekytė A. GERKLŲ NAVIKŲ DIAGNOSTIKA: SIAURO ŠVIESOS SPEKTRO ENDOSKOPIJA [Prieiga per internetą]. *SVEIKATOS MOKSLAI / HEALTH SCIENCES.* 2021 [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://sm-hs.eu/lt/gerklu-naviku-diagnostika-siauro-sviesos-spektro-endoskopija-2/>
36. Yang N, Zhao C, Lin F, Wu J, Liu B. Postoperative Examination of Laryngeal Malignant Tumor Based on Narrowband Imaging Resolution Enhancement Technology. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022 m. gegužės 28 d.;2022:7762622.
37. Saraniti C, Chianetta E, Greco G, Mat Lazim N, Verro B. The Impact of Narrow-band Imaging on the Pre- and Intra- operative Assessments of Neoplastic and Preneoplastic Laryngeal Lesions. A Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021 m. liepos;25(3):e471–8.
38. Lauwerends LJ, Galema HA, Hardillo JAU, Sewnaik A, Monserez D, van Driel PBAA, ir kt. Current Intraoperative Imaging Techniques to Improve Surgical Resection of Laryngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancers.* 2021 m. balandžio 15 d.;13(8):1895.

39. Boeriu A, Boeriu C, Drasovean S, Pascarenco O, Mocan S, Stoian M, ir kt. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the evaluation of gastrointestinal lesions. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 m. vasario 16 d.;7(2):110–20.
40. 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 Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2018 m. liepos;275(7):1819–25.
41. Esmaeili N, Davaris N, Boese A, Illanes A, Navab N, Friebe M, ir kt. Contact Endoscopy – Narrow Band Imaging (CE-NBI) data set for laryngeal lesion assessment. *Sci Data.* 2023 m. spalio 21 d.;10(1):733.
42. Akarsu C, Sahbaz NA, Dural AC, Unsal MG, Kones O, Kocatas A, ir kt. FICE vs Narrow Band Imaging for In Vivo Histologic Diagnosis of Polyps. *JLS.* 2016 m.;20(4):e2016.00084.
43. Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, van de Velde CJH, Frangioni JV. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 m. rugsėjo;10(9):507–18.
44. Xiao Q, Chen T, Chen S. Fluorescent contrast agents for tumor surgery. *Exp Ther Med.* 2018 m. rugsėjo;16(3):1577–85.
45. Mat Lazim N, Kandhro AH, Menegaldo A, Spinato G, Verro B, Abdullah B. Autofluorescence Image-Guided Endoscopy in the Management of Upper Aerodigestive Tract Tumors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 m. gruodžio 22 d.;20(1):159.
46. Zargi M, Fajdiga I, Smid L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2000 m.;257(1):17–23.
47. Mostafa B, Shafik A, Fawaz S. The role of flexible autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of malignant lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2007 m. kovo 1 d.;127:175–9.
48. Dailey SH, Spanou K, Zeitels SM. The Evaluation of Benign Glottic Lesions: Rigid Telescopic Stroboscopy Versus Suspension Microlaryngoscopy. *J Voice.* 2007 m. sausio 1 d.;21(1):112–8.
49. Alexander Meining. Confocal laser endomicroscopy and endocytoscopy - UpToDate [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/confocal-laser-endomicroscopy-and-endocytoscopy#H455771632>
50. Sievert M, Mantsopoulos K, Mueller SK, Eckstein M, Rupp R, Aubreville M, ir kt. Systematic interpretation of confocal laser endomicroscopy: larynx and pharynx confocal imaging score. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022 m. vasario;42(1):26–33.
51. Rey Caro DG, Rey Caro EP, Rey Caro EA. Chromoendoscopy associated with endoscopic laryngeal surgery: a new technique for treating recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice Off J Voice Found.* 2014 m. lapkričio;28(6):822–9.

52. Soetikno R, Matsuda T. Image Enhanced Endoscopy - an overview | ScienceDirect Topics [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/image-enhanced-endoscopy>
53. Mishra A, Nilakantan A, Datta R, Sahai K, Singh SP, Sethi A. Contact Endoscopy - A promising tool for evaluation of laryngeal mucosal lesions. *J Laryngol Voice*. 2012 m. gruodžio;2(2):53.
54. Klančnik M, Glunčić I, Cikojević D. The Role of Contact Endoscopy in Screening for Premalignant Laryngeal Lesions: A Study of 141 Patients. *Ear Nose Throat J*. 2014 m. balandžio 1 d.;93(4–5):177–80.
55. Donner S, Bleeker S, Ripken T, Ptok M, Jungheim M, Krueger A. Automated working distance adjustment enables optical coherence tomography of the human larynx in awake patients. *J Med Imaging Bellingham Wash*. 2015 m. balandžio;2(2):026003.
56. Habib F, Jobe BA. Chapter 10 - Novel Diagnostic Technologies: Mucosal Impedance, Optical Coherence Tomography, Endomicroscopy. Yeo CJ, sudarytojas. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition) [Prieiga per internetą]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.]. p. 141–56. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323402323000108>
57. Oak C, Ahn YC, Nam SJ, Jung MH, Hwang SS, Chae YG, ir kt. Multimodal imaging using optical coherence tomography and endolaryngeal ultrasonography in a new rabbit VX2 laryngeal cancer model. *Lasers Surg Med*. 2015 m. lapkričio;47(9):704–10.
58. Arens C, Kraft M. Endoscopic ultrasound of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 m. balandžio;24(2):128–34.
59. Noel JE, Orloff LA, Sung K. Laryngeal Evaluation during the COVID-19 Pandemic: Transcervical Laryngeal Ultrasonography. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2020 m. liepos;163(1):51–3.
60. Ulozaitė - Stanienė N, Ulozas V, Petrauskas T. VoiceScreen – automatinė balso analizė mobiliojoje programėlėje / Nora Ulozaitė-Stanienė, Virgilijus Uloza, Tadas Petrauskas [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gegužės 5 d.]. Adresas: <https://ismu.lt/cris/entities/publication/e19a281a-c037-4cc6-aac0-21622e420472>
61. Wellenstein DJ, Woodburn J, Marres HAM, van den Broek GB. Detection of laryngeal carcinoma during endoscopy using artificial intelligence. *Head Neck*. 2023 m.;45(9):2217–26.
62. Żurek M, Jasak K, Niemczyk K, Rzepakowska A. Artificial Intelligence in Laryngeal Endoscopy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 m. gegužės 12 d.;11(10):2752.
63. Al-Sabban AHM, Al-Kawas FH. Red dichromatic imaging in acute GI bleeding: Does it make a difference? *Gastrointest Endosc*. 2022 m. balandžio 1 d.;95(4):701–2.
64. Yoshida N, Dohi O, Inoue K, Yasuda R, Murakami T, Hirose R, ir kt. Blue Laser Imaging, Blue Light Imaging, and Linked Color Imaging for the Detection and Characterization of Colorectal Tumors. *Gut Liver*. 2019 m. kovo;13(2):140–8.

65. Lee YC, Eun YG, Park IS. The Value of I-Scan Image-Enhanced Endoscopy in the Diagnosis of Vocal Cord Leukoplakia. *J Korean Soc Laryngol Phoniater Logop.* 2018 m. gruodžio 31 d.;29(2):98–102.
66. Osawa H, Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2014 m. sausio;26 Suppl 1:105–15.
67. Negreanu L, Preda C, Ionescu D, Ferechide D. Progress in digestive endoscopy: Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement (FICE)-technical review. *J Med Life.* 2015 m.;8(4):416–22.
68. Kawasaki H, Zarone MR, Lombardi A, Ricciardiello F, Caraglia M, Misso G. Early detection of laryngeal cancer: prominence of miRNA signature as a new tool for clinicians. *Transl Med Rep* [Prieiga per internetą]. 2017 m. sausio 16 d. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.];1(1). Adresas: <https://www.pagepressjournals.org/tmr/article/view/6502>
69. Falco M, Tammaro C, Takeuchi T, Cossu AM, Scafuro G, Zappavigna S, ir kt. Overview on Molecular Biomarkers for Laryngeal Cancer: Looking for New Answers to an Old Problem. *Cancers.* 2022 m. kovo 28 d.;14(7):1716.