

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové



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

Jana Šatanková

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Chirurgie**

**Hradec Králové
2021**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Chirurgie na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jana Šatanková
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Nemocnice Pardubického kraje

Doc. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Fakultní nemocnice Ostrava

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Chirurgie dne 16. 6. 2021
v budově chirurgické kliniky, Bedrnův pavilon, budova č. 21, konferenční místnost, 1. patro,
areál FNHK od 12.30 hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty
v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové
(tel. 495 816 134).

prof. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Chirurgie
garant studijního programu

OBSAH

1.	SOUHRN	4
2.	SUMMARY	5
3.	ÚVOD DO PROBLEMATIKY	6
	3.1. Narrow Band Imaging	6
	3.2. Klasifikace intraepiteliálních papilárních kapilárních klíčků (IPCL)	7
4.	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	8
5.	KLINICKÁ STUDIE.....	9
	5.1. Materiál a metodika.....	9
	5.2. Výsledky	12
6.	DISKUSE.....	21
7.	ZÁVĚR	26
8.	LITERATURA	28
9.	PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ	31

1. SOUHRN

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

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

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

NBI umožňuje detekovat patologické změny i na postradiačně změněné sliznici hrtanu a hypofaryngu (skupina III). Podmínkou je správná interpretace NBI nálezů, především odlišení změn, které jsou následkem onkologické léčby od skutečné perzistence, případně recidivy nádorového onemocnění. Příčinou vyššího počtu falešně pozitivních nálezů, a tím nízké specificity, je častější nález patologicky změněné vaskularizace v ozářeném terénu. Pozitivem naší studie je, že pacienti po radioterapii s primárně nesuspektním NBI nálezem („skutečně“ negativní pacienti) se v průběhu dlouhodobého ambulantního sledování nestali suspektními. Přesně tato skupina pacientů s nesuspektním nálezem při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI, kde byla v minulosti nutnost vyšetření v celkové anestézii, může být nyní dlouhodobě sledována. Uvedený přístup je zvláště pozitivně hodnocen u polymorbidních pacientů vyššího věku rizikových pro celkovou anestezii, dále u pacientů s postradiačním obtížným otevíráním úst, kde je obtížná intubace nebo s otoky v oblasti hrtanu, kde je následně s endoskopií v celkové anestezii vyšší riziko tracheostomie.

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

2. SUMMARY

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

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

The dissertation confirmed that NBI plays a key role in early detection of precancerous and malignant changes, in discrimination between benign and malignant vascular patterns with statistical significance. We proved significant difference in sensitivity and specificity between the NBI and conventional white light endoscopy (WLE) in group I and II. Even better results we achieved using Arens classification in assessment of vascular changes and correlation with histopathological results, we proved the agreement 90.6% in group I and 91.1% in group II. Non-controversial benefit of this method, especially magnifying HD endoscopy with NBI is better identification of the extent of the lesion intraoperatively or identification other synchronous lesions not visible in WLE what we proved in group II. The larger extent of the lesion was found out in 22.1% and new lesions not visible in WLE in 17.6%. NBI in outpatient settings (group III) contributes to early detection of pathological changes also in post-radiation altered mucosa of the larynx and hypopharynx, the requirement is right interpretation of NBI findings to reduce the incidence of false positive results. It is primary a matter of distinguishing between vascular changes that are the consequence of radiotherapy from real tumorous persistence or recurrence. The cause of false positive results is pathological arrangement of capillary loops in irradiated mucosal membrane and this is the reason of low specificity. This study proved the significance of NBI also in patients with primary unsuspecting findings, when during the subsequent long-term follow-up no suspicious lesions were occurred. It allows to follow-up these patients a long time while „historically“ they underwent an examination under general anesthesia. This approach is particularly positive in elderly polymorbid patients at risk of general anesthesia, in patients with postradiation trismus, where intubation is difficult or with postradiation neck swelling with higher risk of tracheostomy.

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

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

3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

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

3.1. Narrow Band Imaging

Optická endoskopická metoda využívá charakteristik světelného spektra filtrovaného světla ke zlepšení kontrastu mezi epitelem a slizničními cévami [7]. NBI systém se skládá ze světelného zdroje, kamerové jednotky, videoendoskopu nebo endoskopické kamerové hlavy a speciálního obrazového procesoru [1]. Světelný zdroj obsahuje sadu filtrů, které propouštějí pouze specifické vlnové délky – modré (415 nm) a zelené světlo (540 nm) [8]. V definitivním obrazu je slizniční mikrovaskularizace zobrazena hnědě a podslizniční cévy azurově, dochází tak k podstatnému zvýšení kontrastu mezi krví obsaženou v cévách a okolní tkáni [9]. Metoda je založená na pozorování změn ve vaskulárním vzorci, který je pro některá stadia vývoje nádorových prekurzorů nebo nádorů typický. Normální kapiláry jsou dobře větvené kličky, zatímco suspektní prekancerózní léze nebo malignita se projeví ohraničeným okrskem změněných kapilár v podobě hnědých teček („brown dots“) [1] (Obr. 1B). Konečná fáze procesů je naprostá destrukce fyziologického mikrovaskulárního uspořádání [10]. Optimální obraz lze dosáhnout použitím HDTV NBI – NBI s vysokým rozlišením – více než 1 milion obrazových bodů nebo s ultravysokým rozlišením 4K – více než 8 milionů obrazových bodů [11].

Dle dosud publikovaných prací má NBI endoskopie především místo v předoperační diagnostice suspektních prekancerózních a nádorových lézí, dále peroperačně s cílem detekce rozsahu nádoru a resekcčních okrajů, za účelem provádění cílených biopsií [12, 13] a případné

identifikace synchronních (duplicitních) nádorů a v rámci dispenzarizace pacientů s cílem identifikace perzistence nebo rekurence nádorů. Dalším benefitem je využití u metastáz s neznámým primárním ložiskem v případě negativního nálezu při předchozí endoskopii pomocí konvenčního bílého světla [14].

Pro účely NBI jsou v otorinolaryngologii využívány flexibilní endoskopy v ambulantním režimu nebo rigidní videoendoskopické systémy především na operačním sále [1]. Senzitivita a specifita flexibilní NBI endoskopie při vyšetřeních pacientů s karcinomem oblasti hlavy a krku je v literatuře udávána 91,3 % – 100 % resp. 91,6 % – 98,0 % [13, 15].

3.2. Klasifikace intraepiteliálních papilárních kapilárních kliček (IPCL)

Zavedení endoskopických technik s vysokým rozlišením vedlo k lepší vizualizaci vaskulárních a epiteliálních struktur a jejich patologických změn, což vede k možností přesnější diagnostiky [16]. *Intraepiteliální papilární kapilární kličky* (IPCL - intraepithelial papillary capillary loops) vznikají sekundárně v důsledku epiteliálního kancerogenního stimulu. V případě malignit se vaskulární struktury mění od symetrického vzhledu cévních smyček až po nepravidelné „vaskulární vzory“ [17]. Navíc nepravidelný povrch tumoru vzniká sekundárně v důsledku měnění se cévního zásobení tumoru během neoangiogeneze.

Během posledních 10 let bylo vytvořeno několik klasifikací posuzujících tvar a změny kapilárních kliček (IPCL) v oblasti slizničních povrchů horních cest dýchacích a polykacích, avšak dodnes v literatuře není popsána jednotná klasifikace pro hodnocení patologické vaskularizace v oblasti hrtanu a hypofaryngu.

První klasifikací epiteliální vaskularizace pro hodnocení patologických změn v oblasti hrtanu je *klasifikace IPCL dle Niho* [18]. Charakter změn IPCL v NBI endoskopickém obraze je rozdělen do 5 typů od fyziologického vzhledu (typ I) až po nádorové změny (typ V). Typ V je dále rozdělen do třech podskupin [3].

Výsledkem konsenzu Evropské laryngologické společnosti v terminologii epiteliálních vaskulárních změn v oblasti hlasivek je *klasifikace dle Arense* (2016) [19]. Ve srovnání s předchozí klasifikací je zjednodušená a dominuje v ní popisné hodnocení změn. Arensova klasifikace rozlišuje pouze dva typy cévních změn, a to longitudinální (submukózní arterioly a venuly), které jsou výrazem benigních cévních změn a perpendikulární, které jsou považovány za patologické a jsou funkcí stupně dysplazie. Jedinou výjimkou jsou kapilární kličky nalézané u lézí způsobených virem lidské papilomatózy [20].

4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

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

5. KLINICKÁ STUDIE

5.1. Materiál a metodika

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

Byli to pacienti sledováni a léčeni pro slizniční patologii postihující hrtan nebo hypofarynx od října 2013 do prosince 2019. Pomocí Narrow Band Imaging jsme vyšetřili celkem 647 pacientů.

Soubor pacientů byl rozdělen do třech skupin:

Skupina I

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

Skupina II

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

Skupina III

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

Indikační kritéria

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

Vylučující kritéria

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

Anamnestická data

Z demografických parametrů byly sledovány: pohlaví a věk pacientů, dále ORL symptomatologie (chrapot, kašel, přítomnost extraezofageálního refluxu), komorbidity pacienta (interní, onkologická onemocnění) a abusus nikotinu (Tab. 1).

Realizace vyšetření

Pacienti byli vyšetřeni ambulantně v lokální anestezii pomocí flexibilního HD laryngovideoskopu s NBI zobrazením. Součástími jsou světelný zdroj, kamerová jednotka a kamerová hlava (Olympus Visera Pro systém CV-170 s Olympus OTV S 7 Pro s kamerovou hlavou, Olympus ENF-VH a ENF-VQ 3,9 mm rinolaryngovideoskop a Olympus OTV-191H monitor; Olympus Medical System, Japonsko). Na distální část endoskopu jsme aplikovali mesokain gel (trimecainhydrochloridum/carbethopendeciniibromidum 10mg/g) na znecitlivění dutiny nosní a pro lokální anestezii hrtanu lidokain sprej 10% (lidocainum), který byl aplikován transorálně. Flexibilní videolaryngoskop byl zaveden transnazálně prostornější stranou dutiny nosní. Podmínkou dostatečně validního vyšetření byla vzdálenost distálního konce endoskopu od vyšetřované sliznice 3 mm a méně. Každý pacient byl vyšetřen pomocí konvenčního bílého světla a následně pomocí NBI. Endoskopické vyšetření bylo prováděno pouze třemi erudovanými lékaři (absolventi kurzu NBI certifikovaného MZ ČR). Nahrávky vyšetření (konvenční bílé světlo i NBI) byly u každého pacienta uloženy na interním úložišti Diccompass, aby mohly být retrospektivně opět zhodnoceny (autorem Ph.D. práce).

Při endoskopii pomocí konvenčního bílého světla (Obr. 1A) byly hodnoceny:

- makroskopický charakter léze – chronická laryngitida, cysta, polyp, granulom, Reinkeho otok, leukoplakie, erytroplakie, papilom, suspektní maligní tumor ;
- plošný rozsah a šíření léze (další sublokality hrtanu).

Při *NBI endoskopii* (Obr. 1B) byly hodnoceny:

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

Klasifikace mikrovaskulárních slizničních změn při použití NBI

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

- *klasifikace dle Niho*

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

I přes to, že dle původní Niho klasifikace je typ IV zařazen mezi benigní varianty IPCL (středně-těžké dysplazie), jde o stav, kdy jsou IPCL patrné jako jemné, relativně rovnoměrně uspořádané hnědé tečky, ale lokálně vytvářejí ohraničené ostrůvky. Dobře to definuje klasifikace dle ELS (Arens, 2016), kde tento typ cévních změn patří mezi perpendikulární (s úzkým vrcholem kapilární kličky), a tedy suspektní. Některými autory je rovněž tato třída považována za možnou suspektní variantu IPCL (Sifrer et al., 2018) [21], v jejich souboru byl v této skupině lézí častější nález těžkých dyplastických až maligních změn. Mikrovaskulární změny mohou být často na rozhraní mezi prekancerózními/dyplastickými (hyperplazie, mírná až středně těžká dysplazie) a časnými nádorovými změnami. Proto jsme se při hodnocení rozhodli pro zařazení IPCL IV do skupiny již suspektních změn, aby jsme minimalizovali riziko falešně negativních výsledků.

- *klasifikace dle Arensse*

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

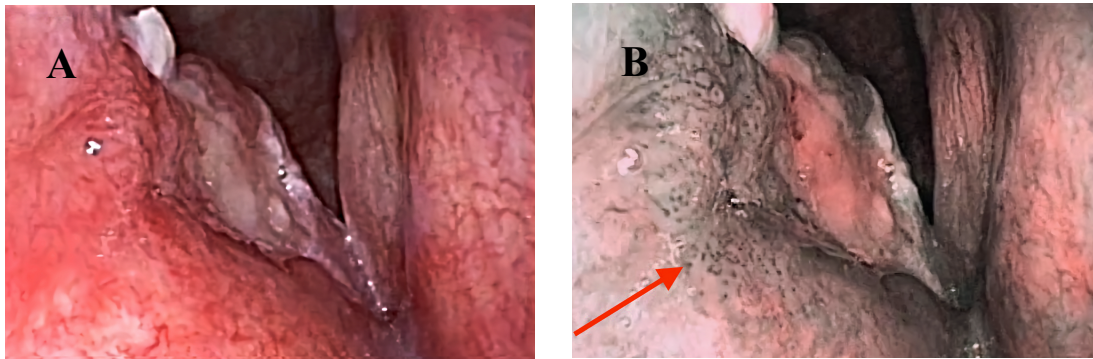
Histopatologické vyšetření

Vzorky k histopatologické analýze byly odeslány ve fixovaném stavu (roztok 10% formalínu). Všechny léze byly histologicky vyšetřeny (prosté biopsie i materiál z definitivního chirurgického ošetření). Histologické zpracování všech odebraných vzorků a resekátů probíhalo ve Fingerlandově ústavu patologie (FÚP) Fakultní nemocnice Hradec Králové. Klasifikace nádorových onemocnění byla prováděna dle platné VII. TNM klasifikace maligních nádorových onemocnění a dle Mezinárodní klasifikace onemocnění MKN-O. Klasifikace dyplastických lézí byla prováděna dle platné klasifikace dysplazií WHO z roku 2017 [22].

Léze byly histologicky rozděleny do čtyř skupin:

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

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



Obr. 1. (A) Dlaždicobuněčný karcinom pravé hlasivky a pravé vestibulární řasy (konvenční bílé světlo) (B) Dlaždicobuněčný karcinom pravé hlasivky a pravé vestibulární řasy (NBI) – šipkou označena patologická vaskularizace IPCL Va dle Niho

5.2. Výsledky

Skupina I

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

Skupina II

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

Skupina III

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

Tab. 1. Anamnestická data (pohlaví, věk, nikotinizmus a symptomatologie) – skupina I, II a III

Charakteristika	Skupina I (n, %)	Skupina II (n, %)	Skupina III (n, %)
muži	248 (71,9)	169 (69,3)	42 (72,4)
ženy	97 (28,1)	75 (30,7)	16 (27,6)
kuřáci	234 (67,9)	175 (71,7)	38 (65,5)
nekuřáci	35 (10,2)	21 (8,6)	6 (10,4)
stop kuřáci	76 (21,9)	48 (19,7)	14 (24,1)
věk (roky)	58,4 (34–79)	56,2 (27–81)	64,3 (43–82)
chrapot	302 (87,6)	193 (79,1)	46 (79,3)
EER	66 (19,1)	57 (23,4)	10 (17,2)

5.2.1. Skupina I

Makroskopický charakter léze

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

Plošný rozsah léze, event. detekce nových lézí

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

Histopatologické vyšetření

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

Tab. 2. Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledků histologického vyšetření – skupina I (n – počet, % – procento histologických změn)

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

Porovnání „předhistologické“ diagnostiky a výsledků definitivního histopatologického vyšetření

Nález v konvenční bílé endoskopii a charakter slizniční vaskularizace (IPCL) v NBI byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření u všech pacientů skupiny I (Tab. 3).

Senzitivita konvenční bílé endoskopie (WLE) v odlišení benigních slizničních lézí (benigní hyper- a parakeratózy, lehké dysplázie) od prekancerózních, pokročilých premaligních

a maligních změn (high-grade dysplázie, carcinoma in situ a invazivní karcinom) byla v našem souboru 67,6 % (95% IS: 59,2 % – 75,3 %), specificita 88,3 % (95% IS: 82,2 % – 92,9 %), pozitivní prediktivní hodnota 83,9 % (95% IS: 75,8 % – 90,2 %) a negativní prediktivní hodnota 75,1 % (95% IS: 68,2 % – 81,3 %).

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

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

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

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

Tab. 3. Přehled vlastních výsledků – skupina I (Statistics: software SPSS version 8.0.4)

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

5.2.2. Skupina II

Plošný rozsah léze, event. detekce nových lézí

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

Histopatologické vyšetření

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

Tab. 4. Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíčků hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledků histologického vyšetření – skupina II (n – počet, % – procento histologických změn)

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

Porovnání peroperačního hodnocení v NBI a výsledků definitivního histopatologického vyšetření

Nález v konvenční bílé endoskopii a charakter slizniční vaskularizace (IPCL) v HDTV NBI byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření u všech pacientů studie (Tab. 5).

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

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

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

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

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

Tab. 5. Přehled vlastních výsledků – skupina II (Statistics: software SPSS version 8.0.4)

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

5.2.3. Skupina III

Celkem bylo zařazeno 44 primárních nádorů hrtanu (75,9 %), 31 nádorů se nacházelo v glotické části (31/58, 53,5 %), 12 (20,7 %) v supraglotické a 1 (1,7 %) v subglotické oblasti hrtanu. V oblasti hypofaryngu bylo celkem 14 nádorů (14/58, 24,1 %). Časně stadium T1 bylo klasifikováno 13 nádorů (13/58, 22,4 %), dalších 13 (13/58, 22,4 %) jako stadium T2. U 17 (17/58, 29,3 %) pacientů se jednalo o pokročilé stádium T3 a 15 (15/58, 25,9 %) bylo klasifikováno jako T4a. Radioterapii (RCHT) předcházela chirurgická léčba ve 24 případech (41,4 %). U pacientů s primárním nádorem hrtanu (celkem 44 pacientů) předcházela ozáření parciální laryngektomie v 11 případech (11/44, 25 %), z nichž u 4 (4/44, 9,1 %) pacientů endoskopicky endolaryngeálně, u 7 pacientů (7/44, 15,9 %) ze zevního přístupu, totální laryngektomie v 6 případech (13,6 %). U pacientů s primárním nádorem hypofaryngu (celkem 14 pacientů) předcházela radiochemoterapii chirurgická léčba v 7 případech (7/14, 50 %), ve 4 případech (4/14, 28,6 %) to byla parciální faryngektomie s blokovou krční disekcí a ve 3 případech totální laryngektomie s parciální faryngektomií (3/14, 21,4 %).

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

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

Plošný rozsah léze, event. detekce nových lézí

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

Histopatologická analýza verifikovala pozitivní nález NBI suspektních lézí v 12/23 pacientů (52,2 %) a byli zařazeni do skupiny skutečně pozitivních nálezů (SP). U 11/23 (47,8 %) byl výsledek histologie negativní (falešně pozitivní nálezy – FP) (Tab. 6). Histologicky byla verifikována recidiva dlaždicobuněčného karcinomu ve 4/12 případů (33,3 %) do 3 let od ukončení primární léčby, u 2/12 pacientů (16,7 %) byla potvrzena perzistence invazivního dlaždicobuněčného karcinomu do 6 měsíců. U 4/12 pacientů (33,3 %) byl prokázán karcinom in situ a ve zbylých 2/12 případů (16,7 %) high-grade dysplázie. U 11 pacientů s klinicky suspektním nálezem neodhalila histologická analýza žádné maligní změny. U 3/11 (27,3 %) pacientů to byly chronické zánětlivé změny, u 4/11 (36,4 %) hyper- a parakeratóza a u dalších 4 /11 (36,4 %) pacientů byly verifikovány pouze low-grade dysplázie (Tab. 7).

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

Charakter slizniční vaskularizace (IPCL) pomocí NBI v „předhistologické“ diagnostice byl korelován s výsledky histopatologického vyšetření (Tab. 8). Ve skupině III byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita flexibilní NBI endoskopie 100,0 % Při odlišení nemaligních lézí (chronický zánět, hyper- a parakeratóza, low-grade dysplázie) od prekancerózních a maligních lézí (high-grade dysplázie a invazivní dlaždicobuněčný karcinom) v ambulantním NBI vyšetření byla senzitivita 100,0 % (95% IS: 73,5 % – 100 %), specificita 76,1 % (95% IS: 61,2 % – 87,4 %), pozitivní prediktivní hodnota 52,2 % (95% IS: 30,6 % – 73,2 %) a negativní prediktivní hodnota 100,0 % (95% IS 90,0 % – 100,0 %). Celková shoda mezi NBI a histopatologickým vyšetřením byla 78,43 % (95% IS: 76,4 %– 84,6 %). Dle Kappa indexu $\kappa = 0,568$ (95% IS: 0,361 – 0,775) ($p < 0,001$) byla prokázána střední (průměrná) shoda mezi NBI a histopatologického vyšetřením (Tab. 9).

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

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

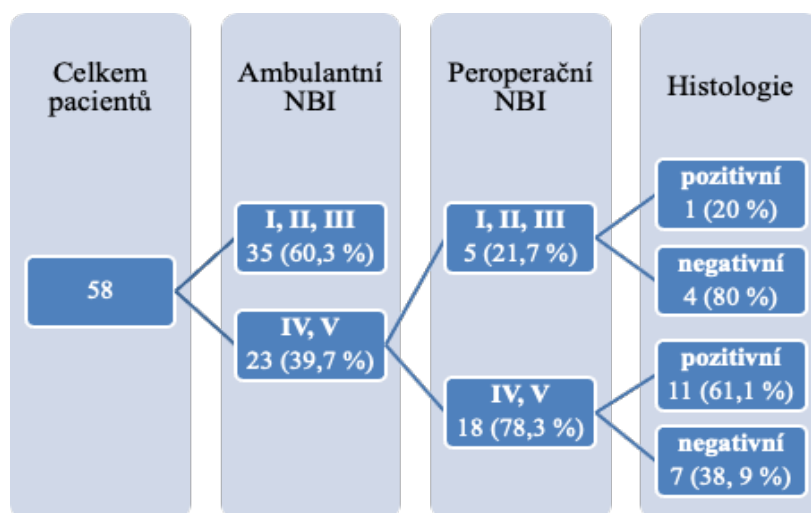
V dalším roce sledování bylo procento falešně pozitivních nálezů 36,4 % (4/11) a v posledním roce pouze 1/11 (9,1 %).

Ve skupině III byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita peroperační HDTV NBI 91,7 % (95% IS: 61,5 % – 99,8 %), specificita 36,4 % (95% IS: 10,9 % – 69,2 %), pozitivní prediktivní hodnota 61,1 % (95% IS 35,7 % – 82,7 %) a negativní prediktivní hodnota 80,0 % (95% IS: 28,4 % – 99,5 %). Celková shoda mezi HDTV NBI a histopatologickým vyšetřením byla 65,2 % (95% IS: 42,7 % – 83,6%). Dle Kappa indexu $\kappa = 0,287$ (95% IS: -0,048 – 0,622) ($p = 0,104$) byla prokázána pouze přiměřená shoda výsledků HDTV NBI a histopatologického vyšetření (Tab. 10 a 11).

Tab. 6. Srovnání charakteru intraepiteliálních kapilárních klíček hodnocených v NBI (dle Ni) a výsledku a histologického vyšetření - skupina III (n – počet, % procento histologických změn)

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

Graf 1. Porovnání nálezů při flexibilní ambulantní NBI endoskopii a zvětšovací peroperační NBI endoskopii ve skupině III (klasifikace dle Niho a histopatologická analýza)



Tab. 7. Výsledky ambulantní flexibilní NBI endoskopie a histologického vyšetření – skupina III

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

Tab. 8. Přehled vlastních výsledků – skupina III (ambulantní NBI)

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

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

Tab. 9. Statistická analýza ambulantní NBI endoskopie a histologického vyšetření – skupina III (Statistics: Software SPSS version 8.0.4)

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

Tab. 10. Přehled vlastních výsledků – skupina III (peroperační HDTV NBI)

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

Tab. 11. Statistická analýza peroperační HDTV NBI endoskopie a histologického vyšetření – skupina III (Statistics: Software SPSS version 8.0.4)

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

6. DISKUSE

Pacienti s nádory horních dýchacích a polykacích cest (UADT) jsou rutinně vyšetřováni endoskopicky pomocí konvenčního bílého světla (WLE), což je nejběžnější metoda, jak detailně vyhodnotit povrchové šíření dlaždicobuněčného karcinomu [23]. V časných stadiích tumory UADT jsou nerozlišitelné od normální tkáně a velmi těžce detekovatelné pomocí konvenčního WLE. Proto časná detekce tumoru většinou není možná.

V diagnostice maligních i prekancerózních slizničních lézí se v poslední době uplatňují endoskopické metody, které se nazývají i „předhistologická“ diagnostika [5]. NBI metoda je snadno použitelná a dobře tolerována u pacientů i při ambulantním vyšetření v lokální anestezii. Indikována je v případě slizničních lézí hrtanu a hypofaryngu s identifikací rozsahu léze, ale i v rámci pátrání po neznámém primárním ložisku [1].

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

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

Při NBI endoskopii jsme identifikovali větší rozsah léze ve srovnání s konvenčním bílým světlem u 36 % pacientů a u 6 % pacientů byly zjištěny nové léze, které nebyly vizualizovány v konvenčním bílém světle.

Studie Piazza a kol. (2010) prokázala u 26 % pacientů s použitím NBI větší rozsah léze, u 9 % pacientů nové léze, které nebyly vidět v bílém světle [7]. Prezentuje význam NBI u 279 pacientů s tumory laryngu a dokumentují senzitivitu pouze 61 % s použitím samotného NBI [7]. Zvýšení senzitivity dosáhli použitím HDTV NBI, kde senzitivita byla až 98 % a specifická 90 % [7]. Chang et al. (2016) považují NBI za efektivní a účinnou techniku s vysokou diagnostickou přesností (98,9 %), senzitivitou (97,2 %) a specifitou (100 %), a proto doporučují použití flexibilní endoskopie s NBI i s prováděním biopsie v ambulantním režimu [24]. Diagnostická přesnost v jejich studii nebyla ovlivněna velikostí tumoru, lokalizací,

„křivkou učení“ nebo předchozím onkologickým onemocněním hlavy a krku. V recentní publikaci autorů Hosono a kol. (2019) bylo při použití zvětšovací endoskopie s NBI u laryngeálních lézí dosaženo senzitivity 84,4 % [25]. Další recentní studie demonstrují senzitivitu HDTV nad 90 % u nádorů hrtanu a hypofaryngu. V práci Yang a kol. (2018) byla senzitivita 91,2 % u 23 maligních lézí [26]. Sakthivel a kol. (2018) dokumentují senzitivitu až 100 %, pokud byla užita kombinace WLE a NBI [27]. V práci Rzepakowska a kol. (2018) byla senzitivita až 98,8 % použitím HDTV NBI v diagnostice premaligních a maligních laryngeálních lézí [28].

Vysoká senzitivita v těchto studiích potvrzuje, že NBI je spolehlivá metoda v diferenciaci benigních a maligních laryngeálních lézí [29]. Zvýšením kontrastu, a tím vylepšováním slizniční mikrovaskularizace, mohou být detekovány časné změny v IPCL morfologii, obzvláště ve spojení s vysokým rozlišením obrazu (HDTV NBI) [6].

NBI má v předoperační diagnostice i svoje limity. Příčinou falešně negativního nálezu mohou být těžké hyperkeratózy, které zakrývají nádorové léze [1]. Ve skupině I byly dva pacienti s verukózním karcinomem, kde patologická cévní vaskularizace byla překrytá danou lézí a dále jeden pacient s adenoidně-cystickým karcinomem, kde vzhledem k submukózně rostoucímu tumoru nebylo možné vizualizovat IPCL na povrchu léze. Další problematickou lézí pro hodnocení NBI je papilomatóza hrtanu (RRP), kde může být léze snadno zaměnitelná s dlaždicobuněčným karcinomem, obzvláště bez použití HDTV NBI [1, 30]. Klasifikace dle Niho zde vykazuje nedostatky. Cévy viditelné u dlaždicobuněčných papilomů jsou tvarem totožné s nádorovými, neplatí zde tedy, že IPCL kategorie Va – Vb jsou patognomický pouze pro nádory. Papilomy jsou také patologickou lézí, která bývá se zhoubnými nádory nejačastěji zaměňována [15]. Podle současné literatury pro RRP v HDTV NBI je charakteristický výskyt pravidelných mnohočetných papil s cévami podél centrální osy každé papily [30]. V našem souboru bylo celkem 27 papilomů (8,3 %), z toho ve 3 případech byl v NBI falešně pozitivní nález suspektní z malignity. Dále je u těchto lézí v NBI možno detekovat další drobná ložiska papilomů [31], což jsme prokázali i v našem souboru, kde ve 14/27 případech (51,8 %) byly vícečetná ložiska papilomů, které nebyla vizualizována v konvenčním bílém světle.

Obtížnější hodnocení v NBI představují i leukoplakie hrtanu. Po desetiletí laryngeální leukoplakie byla považována za velmi kontroverzní téma s ohledem na předoperační klasifikaci, histologické hodnocení a léčbu. Problémem hodnocení leukoplakií v NBI je tzv. „umbrella effect“, to znamená, že podslizniční vaskulární kresba je ukrytá pod hyperkeratotickým povlakem [32]. Na dané téma vzniklo několik publikací (Klimza et al., 2017, Stanikova et al., 2017), kde byla v NBI předoperačně hodnocena okolní vaskularizace kolem leukoplakie a následně IPCL charakteristika srovnána s výsledkem histopatologického vyšetření [32, 33]. V našem souboru bylo celkem 82 leukoplakií (25,3 %).

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

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

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

V zahraniční literatuře je řada publikací týkajících se peroperačního využití NBI. Garofollo a kol. (2014) [34] zkoumali pozitivní efekt NBI na snížení incidence pozitivních resekčních okrajů u pacientů s časným glotickým karcinomem (Tis–T1a) u pacientů léčených transorální laserovou mikrochirurgií (chordektomie typ I a II). S použitím NBI až 85,5 % pacientů mělo negativní resekční okraje. Srovnání incidence pozitivních resekčních okrajů mezi skupinou pacientů s peroperačním využitím HDTV NBI a pacientů bez použití NBI prokázalo statisticky signifikantní snížení z 23,7 % na 3,6 %, což má v konečném důsledku velký klinický dopad na lokální kontrolu nádorového onemocnění a celkové přežití pacienta [34]. Recentní práce autorů Klimza a kol. (2019) poukazuje na význam HDTV NBI peroperačně u TLM u časných a mírně pokročilých glotických karcinomů (Tis, T1 a T2) [35]. V NBI byl v 13,6 % případů identifikován patologický nále, který nebyl vizualizován v konvenčním bílém světle. Z toho v 88,8 % případů byl histologicky pozitivní nále (v 33,3 % invazivní dlaždicobuněčný karcinom, v 66,6 % těžká dysplázie až karcinom in situ). Senzitivita, specificita a diagnostická přesnost vyšetření v konvenčním bílém světle a NBI byla 79,5 % /100 %, 20 % / 0,0 % a 71,1 % /85,7 % [35]. Studie prokázala, že NBI ve srovnání s konvenčním bílým světlem lépe vizualizuje hranice suspektní léze, což vede k provedení širší excize. Navíc detekuje i další drobná ložiska tumoru, která mohou být separována od hlavního ložiska, a které je těžké detekovat v konvenčním bílém světle. Práce dokazuje, že využití NBI peroperačně snižuje výskyt pozitivních resekčních okrajů, a tím potřebu tzv. „second look“ chirurgie [35]. Většina prací se zabývá peroperačním využitím NBI u laryngeálních lézí.

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

Primární kurativní nebo adjuvantní radioterapie (RCHT) vede k významným kvalitativním změnám tkání v původní lokalizaci primárního nádoru. Je těžké rozhodnout, co je skutečný relaps nádorového onemocnění a co abnormální trofocita měkkých tkání asociována s postradiačními změnami [10]. Změny se mohou objevit v průběhu léčby a perzistovat relativně dlouhou dobu. Značný počet pacientů má před RT nebo CHRT endoskopickou chirurgickou léčbu nádorového onemocnění. U těchto pacientů může být tendence k submukóznímu růstu nádoru, a tudíž mohou být částečně skryté mikrovaskulární změny v NBI [10].

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

Celková shoda ambulantní flexibilní NBI endoskopie a histopatologické analýzy byla 81,0 %. Dle Kappa indexu ($K = 0,568$) byla prokázána střední (průměrná) shoda mezi NBI a histopatologickým vyšetřením. Nízkou specifitu (76,1 %) lze vysvětlit vyšším procentem falešně pozitivních nálezů v důsledku abnormálního uspořádání IPCL v ozářeném terénu, které imitují patologickou vaskularizaci u maligních nádorů. Ve skupině III byl největší výskyt falešně pozitivních nálezů během prvního roku sledování pacientů (54,5 %), v dalších 2 letech se počet výrazně snížil. Do nízké specifity se také promítlo relativně malé množství pacientů a velmi pravděpodobně i snaha nepodhodnocovat nálezy zjištěné při ambulantní flexibilní endoskopii s NBI. Pozitivem je, že v našem souboru byla mezi histologicky hodnocenými pacienty senzitivita 100 %, což znamená, že jsme v našem souboru nezaznamenali žádný falešně negativní výsledek. Ve 26,1 % jsme zaznamenali větší rozsah léze ve srovnání s konvenčním bílým světlem, u 17,4 % pacientů byly zjištěny nové léze, které nebyly zobrazeny v konvenčním bílém světle.

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

Slibnější byly výsledky zahraniční studie Piazza a kol. (2010), která potvrdila význam NBI i u pacientů po onkologické léčbě (RT/RCHT), kde výsledkem je až 100 % senzitivita a 98 % specifita [7]. Seletovali skupinu 59 pacientů. Primární vyšetření konvenčním bílým světlem neodhalilo žádné patologické změny. Při použití flexibilní endoskopie s NBI byly nalezeny suspektní změny u 13 pacientů (22 %), u kterých byl nález typických změn mikrovaskulární architektiky definujících pozitivní nález v NBI [13]. Všichni pacienti následně podstoupili přímou laryngoskopii v celkové anestezii s použitím konvenčního bílého světla a HDTV NBI.

Chirurgická resekce byla v rozsahu respektujícím výsledek předoperačního a peroperačního nálezu pomocí HDTV NBI. Výsledek histopatologického vyšetření byl korelován s klinickým nálezem v předoperačním a peroperačním endoskopickém vyšetření. Byla prokázána vysoká senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota (PPH) a negativní prediktivní hodnota (NPH) u všech použitých metod vyšetření. Nejvyšší hodnoty byly získány kombinací NBI a bílé endoskopie s vysokou rozlišovací schopností (HDTV NBI + WL) – senzitivita 100 %, specifická 98 %, PPH 92 % a NPH 100 % [7]. Za problematickou část studie považujeme interpretaci skutečně negativních nálezů při videoendoskopickém vyšetření. Až opakované negativní nálezy jsou považovány za skutečně negativní (TN). V popsané studii byla krátká doba sledování pacientů (5–24 měsíců s průměrem 10 měsíců). V našem souboru byla průměrná doba sledování 34,3 měsíců, minimální počet ambulantních NBI vyšetření bylo 4, maximální 12 (průměr 7 vyšetření), u žádného z pacientů zařazených do studie primárně jako skutečně negativní se během sledování nález nezměnil na suspektní.

Do studie Zábrodský a kol. (2014) bylo zahrnuto celkem 66 pacientů, kteří byli primárně léčeni pomocí RT nebo CHRT s kurativním záměrem [10]. Pokud byla identifikována suspektní léze při ambulantním vyšetření, biologická povaha léze byla následně ověřena histologicky. Transnazální videoendoskopické vyšetření s NBI odhalilo suspektní nález (recidivu nebo perzistenci tumoru) u 17 pacientů (25,8 %), z toho 14 suspektních lézí nebylo vizualizovaných v konvenčním bílém světle. Všech 17 lézí bylo patrné i při peroperačním použití NBI. Navíc dvě další patologické léze byly zachyceny pouze v průběhu vyšetření v celkové anestezii pomocí HDTV NBI [10], biopsie z těchto lézí potvrdila přítomnost dlaždicobuněčného karcinomu. To potvrzuje „přidanou hodnotu“ zvětšovací endoskopie v kombinaci s NBI HDTV. Histopatologická analýza potvrdila maligní původ suspektních lézí u 79 % pacientů, u 21 % pacientů byla histologie negativní [10]. Většina histologicky verifikovaných recidiv nádorového onemocnění byla do tří let od ukončení primární léčby, u třech pacientů byl nádor prokázán do 6 měsíců. Pozitivem studie byla poměrně dlouhá doba sledování 31,3 měsíců (12–48 měsíců), většina dalších publikovaných zahraničních studií má kratší dobu sledování. Jejich výsledky (senzitivita 92 %, specifická 76 %, PPH 96 % a NPH 91 %) demonstrují, že ambulantní transnazální endoskopie s NBI je velmi užitečnou metodou pro sledování pacientů s karcinomy hrtanu a hypofaryngu primárně léčených radioterapií [10, 13].

7. ZÁVĚR

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

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

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

NBI (HDTV NBI) zásadním způsobem přispívá v hodnocení rozsahu léze v rámci peroperační vizualizace. Na základě změn slizniční vaskularizace zobrazených při NBI endoskopii lze se statisticky významnou přesností diferencovat benigní a maligní cévní změny. Senzitivita a specificita NBI při hodnocení IPCL podle Ni klasifikace byla 92,5 % a 91,2 %, v případě použití Arensovy klasifikace až 96,2 % a 92,8 %. Naproti tomu senzitivita konvenční endoskopie v bílém světle v odlišení benigních slizničních lézí od prekancerózních a maligních změn byla nižší (82,1 %) a specificita téměř srovnatelná 91,7 %. Metoda NBI významně přispívá k co nejpresnější detekci okrajů patologické léze s cílem zvolit správný rozsah chirurgického výkonu, aby po operaci byl minimalizován výskyt pozitivních resekcí okrajů. Význam HDTV NBI dokazuje nález většího rozsahu léze ve 22,1 % případů a v 17,6 % detekce nových lézí, které nebyly zachyceny v konvenčním bílém světle. Dle Kappa indexu ($K = 0,834$) byla prokázána téměř úplná shoda NBI a histopatologického vyšetření.

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

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

8. LITERATURA

1. **Lukeš P, Zábrodský M, Lukešová E. et al.:** Narrow Band Imaging (NBI) – endoskopická metoda pro diagnostiku karcinomů hlavy a krku. *Otorinolaryng a Foniatrika /Prague/* 2013; 62 (4): 173–9.
2. **Hughes OR, Stone N, Kraft M et al.:** Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck* 2010; 32 (11): 1544–53.
3. **Ni XG, Wang GQ:** The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep* 2016; 18 (10): 1–7.
4. **Lukeš P, Lukešová E, Zábrodský M a kol.:** Endoskopické optické zobrazovací metody v diagnostice nádorů hrtanu. *Čas Lék čes* 2017; 156 (4): 192–196.
5. **Piazza C, Del Bon F, Peretti G et al.:** „Biologic endoscopy“: optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19 (2): 67–76.
6. **Piazza C, Cocco D, Del Bon F et al.:** Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011; 31(2): 70–5.
7. **Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al.:** Narrow Band Imaging and High Definition Television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (3): 409–14. (7)
8. **Piazza C, Dessouky O, Peretti G:** Narrow– band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28 (2): 49–54. (8)
9. **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. (9)
10. **Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E:** The role of Narrow Band Imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *BioMed Research International* 2014; article ID 175398. (10)
11. **Piazza C, Del Bon F, Peretti G et al.:** Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20 (6): 472–6.
12. **Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.:** The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (7): 1017–23. (11)
13. **Piazza C, Cocco D, Benedetto L et al.:** Role of narrow –band imaging and high–definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (9): 1423–8. (12)
14. **Hayashi T, Muto M, Hayashi R et al.:** Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (6): 537–41. (13)

15. **Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.:** The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (7): 1017–23. (14)
16. **Staníková L, Kučová H, Walderová R et al.:** Využití Narrow Band Imaging v diagnostic časných karcinomů hrtanu. *Klin Onkol.* 2015; 28 (2): 116–20. (15)
17. **Fujii S, Yamazaki M, Muto M et al.:** Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 56 (4): 510–22. (16)
18. **Ni XG, He S, Xu ZG et al.:** Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 2011; 125 (3): 288–96. (17)
19. **Arens C, Piazza C, Andrea M et al.:** Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273 (5): 1207–14. (18)
20. **Arens C, Glanz H, Voigt–Zimmermann S:** Vascular lesions of vocal folds–Part 2: vertical vascular lesions. *Laryngo-Rhino-Otol* 2015; 94 (11): 738–44. (19)
21. **Sifrer R, Rijken JA, Leemans CR et al.:** Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (10): 147–151.
22. **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 (1): 23–32.
23. **Abdullah B, Abdull Rasid NS, Lazim NM et al.:** Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 1–7. (21)
24. **Chang C, Lin WN, Hsin LJ et al.:** Reliability of office–based narrow–band imaging–guided flexible laryngoscopic tissue samplings. *Laryngoscope* 2016; 126 (12): 2764–69. (22)
25. **Hosono H, Katada C, Okamoto T et al.:** Usefulness of narrow band imaging with magnifying endoscopy for the differential diagnosis of cancerous and noncancerous laryngeal lesions. *Head Neck* 2019; 41 (8): 2555–60. (23)
26. **Yang Y, Fang J, Zhong Q, Xu W et al.:** The value of narrow band imaging combined with stroboscopy for the detection of applanate indiscernible early-stage vocal cord cancer. *Acta Otolaryngol* 2018; 138 (4): 400–6. (24)
27. **Sakthivel P, Sikka K, Thakar a et al.:** Role of narrow band imaging in the diagnosis of laryngeal lesions: Pilot study from India. *Indian J Cancer* 2018; 55 (3): 242–7. (25)

28. **Rzepakowska A, Sielska–Badurek E, Cruz R et al.:** Narrow band imaging versus laryngovideostroboscopy in precancerous and malignant vocal fold lesions. *Head Neck* 2018; 40 (5) : 927–36. (26)
29. **Piazza C, Dessouky O, Peretti G:** Narrow– band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28 (2): 49–54. (27)
30. **Lukes P, Zabrodsky M, Lukesova E et al.:** The role of NBI HDTV Magnifying endoscopy in the Prehistologic Diagnosis of Laryngeal Papillomatosis and Spinocellular Cancer. *BioMed Res Int* 2014; article ID 285486. (28)
31. **Jackowska J, Klimza H, Winiarski P et al.:** The usefulness of narrow band imaging in the assessment of laryngeal papillomatosis. *Plos One. Research article* 2018; 72(3): 1–3. (29)
32. **Klimza H, Jackowska J, Tokarski M et al.:** Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplaki and overcoming the umbrella effect. *Plos One* 2017; 12 (6): 1–7. (30)
33. **Staníková, L, Šatanková J, Kučová H et al.:** The role of narrow–band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274 (1): 355–59. (31)
34. **Garofolo S, Piazza C, Bon FD et al.:** Intraoperative Narrow Band Imaging Better Delineates Superficial Resection Margins During Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 124 (4): 1–5. (32)
35. **Klimza H, Jackowska H, Piazza C et al.:** The role of intraoperative narrow-band imaging in transoral laser microsurgery for early and moderately advanced glottic cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85 (2): 228–36. (33)

9. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

1. **Šatanková J.**, Dědková J., Chrobok V.: Klinický pohled otorinolaryngologa a radiologa na klasifikaci zlomenin spánkové kosti. Česká a slov Neurol N 2017; 80/113 (4): 457–463; IF 0,176.
2. 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 (1): 355–359; IF 1,660.
3. Chrobok V., Černý M., **Šatanková J.**, Mejzlík J., Dědková J., Kanta M., Školoudík L.: Kdy operovat zlomeniny spánkové kosti? Česká a slov Neurol N 2017; 80/113 (6): 1-5. IF 0,176.
4. Laco J., Kovaříková H., Chmelařová M., Vošmiková H., Sieglová K., Bubancová I., Dundr P., Němejcová K., Michálek J., Čelakovský P., Mottl R., Sirák I., Vošmik M., Marek I., Geryk T., Mejzlík J., **Šatanková J.**, Ryška A.: Analysis of DNA methylation and microRNA expression in NUT (nuclear protein in testis) midline carcinoma of the sinonasal tract: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic study. Neoplasma 2018; 65 (1) 113–123; IF 1,696.
5. Laco J., Kovaříková H., Chmelařová M., Vošmiková H., Sieglová K., Baranová I., Dundr P., Němejcová K., Michálek J., **Šatanková J.**, Vošmik M., Ryška A.: MicroRNA expression in SMARCB1/INI 1 – deficient sinonasal carcinoma: a clinicopathological and molecular genetic study. Virchows Archiv 2018; 472 (5): 871–875; IF 2,936.

Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech bez IF

1. Staníková L., Kučová H., Walderová R., Zeleník, K., **Šatanková J.**, Komínek P.: Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu (původní práce); Klin Onkol 2015; 28(2): 116–120.
2. **Šatanková J.**, Staníková L., Švejdrová A., Černý M., Laco J., Chrobok V.: Narrow band imaging in endoscopic evaluation of larynx and hypopharynx (original article); Acta Medica 2021; 64 (1): 22–28.
3. **Šatanková J.**, Švejdrová A., Vošmik M., Černý M., Kordač P., Homoláč M., Chrobok V.: Význam flexibilní endoskopie s Narrow Band Imaging při hodnocení recidivy nádorů hrtanu a hypofaryngu po onkologické léčbě. Otorinolaryngol Foniatr (přijato k tisku 1/2021).

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

1. Švejdivá A., Kalfert D., Školoudík L., **Šatanková J.**, Laco J., Čelakovský P., Chrobok V.: Oncocytic papillary cystadenoma of the larynx: comparative study of the ten cases and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Apr 28. doi: 10.1007/s00405-021-06841-2; Epub ahead of print; IF 1,627.

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech bez IF

1. **Šatanková J.**, Dědková J., Černý M., Hofmanová J., Chrobok V.: Možnosti diagnostiky poruch polykání u dětí – videofluoroskopie. Vox Pediatrice 2017; 1 (17): 21–23.
2. Krტიčková J., Haviger J., Ryšková L., **Šatanková J.**, Chrobok V., Školoudík L.: Hluboké krční záněty jako komplikace zánětu hltanu (retrospektivní studie). Otorinolaryngol Foniatr 2017; 66 (1): 7-11.
3. Chrobok V., **Šatanková J.**, Dědková J., Stránská D., Hofmanová J., Černý M.: Vývojové anomálie krku. Listy klinické logopedie 2017; 1 (2): 23–27.
4. Krტიčková J., Laco J., Dědková J., Vodička J., **Šatanková J.**, Švejdivá A., Růžička J., Kordač P., Čelakovský P., Mejzlík J., Školoudík L., Chrobok V.: Respirační epiteliální adenomatoidní hamartom. Otorinolaryngol Foniatr 2019; 68 (4): 211–216.
5. **Šatanková J.**, Švejdivá A., Zeinerová L., Chrobok V.: Optické endoskopické metody v diagnostice nádorů hlavy a krku (přehledový článek). Prakt. Lék. 2021; 101(2): 95–100.

Kapitoly v monografiích

1. **Šatanková J.**: Seznam použitých zkratk – v knize: Čelakovský P., Plzák J., Betka J. a kol.: Krční metastázy. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2012. Edice Medicína hlavy a krku, 317s; ISBN 978-80-7311-131-1.
2. Černý M., **Šatanková J.**, Chrobok V.: Poruchy polykání u nádorů dutiny ústní a orofaryngu – kapitola 19 v knize: Smilek P., Plzák J., Klozar J. a kol.: Karcinomy dutiny ústní a hltanu. Tobiáš 2015. Edice Medicína hlavy a krku, 378 s; ISBN 978-80-7311-153-3.
3. Bunová B., Tedla M., Černý M., Dědková J., **Šatanková J.**: Špecializované vyšetrenia hltacieho aktu – kapitola 5 v knize: Tedla M., Černý M. a kol.: Poruchy polykání. Tobiáš 2018. Edice Medicína hlavy a krku, 312s; ISBN 978-80-7311-188-5.
4. **Šatanková J.**, Nekolová J.: Periokulární infekce, infekce orbity a slzného aparátu – kapitola 9 v knize Nekolová J. a kol.: Oční infekce. Galén 2021, 271s; ISBN 978-80-7492-514-6 (přijato k tisku).

Ostatní

1. Černý M., Zeinerová L., Šatanková J. a kol.: Flexibilní endoskopické vyšetření polykání (FEES): Příručka pro praxi. 1. vydání, Praha: Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP 2020, 7s. ISBN 978-80-87837-19-1.
2. Zeinerová L., Černý M., Dědková J., Červenková B., Šatanková J. a kol.: Videofluoroskopie polykání (VFSS): Příručka pro praxi. 1. vydání, Praha: Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP 2020, 7s. ISBN 978-80-87837-20-7.
3. Šatanková J., Černý M., Zeinerová L. a kol.: Endoskopická diagnostika slizničních lézí pomocí úzkopásmového zobrazení (Narrow Band Imaging): Příručka pro praxi. 1. vydání, Praha: Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP 2021, 7s. ISBN 978-80-87837-28-3.

Přednášky na odborných seminářích a kongresech (k tématu disertační práce)

1. Šatanková J., Chrobok V.: Základní principy a využití NBI metody v diagnostice slizničních lézí v ORL oblasti. Krajský seminář Ph.D. (12.12.2013, Pardubice)
2. Šatanková J., Černý M., Chrobok V., Kordač P.: Využití NBI v diagnostice slizničních nádorů v oblasti hrtanu. Mezioborová konference Nádory hlavy a krku (28.3. – 29.3. 2014 Hradec Králové)
3. Šatanková J., Černý M., Chrobok V., Kordač P.: História, princíp a využitie NBI u lézí hrtanu. 5. Česko – Slovenské sympóziu Umělecký Hlas (9. – 10.5. 2014 Bratislava)
4. Šatanková J., Černý M., Chrobok V., Kordač P.: Význam NBI v předoperační diagnostice slizničních lézí hrtanu. Festival kazuistik a Varia. Společná ORL konference Pardubického a Královohradeckého kraje (16. – 17.5. 2014 Sněžné – Milovy)
5. Šatanková J., Černý M., Chrobok V.: Applications of NBI endoscopic method in visualization of laryngeal papillomatosis. 13th Czech – German ENT days (26. – 27.9. 2014 Stralsund)
6. Šatanková J., Černý M., Chrobok V.: Využití NBI metody u rekurentní papilomatózy hrtanu. Česká ORL akademie (3. – 4. 10. 2014 Hradec Králové)
7. Šatanková J., Černý M., Chrobok V.: Hodnocení lézí hrtanu pomocí NBI metody (první výsledky). Krajský PhD seminář (11.12. 2014, Pardubice)
8. Šatanková J.: Hodnocení lézí hrtanu pomocí NBI metody (první výsledky). Ph.D. konference (30.3.2015, Výukové centrum Lékařské fakulty Hradec Králové)
9. Šatanková J., Černý M., Kordač P., Chrobok V.: Využití NBI u krčních metastáz při neznámém primárním ložisku. Společná ORL konference Královohradeckého a Pardubického kraje (22. – 23.5. 2015 Sněžné – Milovy)
10. Šatanková J., Černý M., Chrobok V.: Diagnostic value of Narrow Band Imaging in visualization of laryngeal lesions. Poster prezentace, 3rd Congress of European ORL – HNS (7. – 11.6. 2015)

11. **Šatanková J.:** Využití optických endoskopických metod (NBI) v diagnostice slizničních nádorů hlavy a krku. Zasedání oborové rady Chirurgie (11.6.2015, Chirurgická klinika FN Hradec Králové)
12. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Význam Narrow Band Imaging v předoperační diagnostice lézí hrtanu. Česká ORL akademie (2. – 3.10.2015 Olomouc)
13. **Šatanková J.:** Předoperační a peroperační hodnocení lézí hrtanu pomocí NBI. Schůze ČSORLCHHK ČLS JEP Pardubického a Královohradeckého kraje (10.12.2015, Pardubice)
14. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Předoperační, peroperační a pooperační význam NBI při hodnocení lézí hypofaryngu a hrtanu. 3. Česká ORL akademie (14. – 15.10.2016 Rožnov pod Radhoštěm)
15. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Preoperative, intraoperative and postoperative diagnostic value of NBI in laryngeal and hypopharyngeal lesions. 12th Postgraduate Medical Students Conference (24.10.2016, Hradec Králové)
16. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Možnosti NBI v diagnostice patologické neovaskularizace nádorů hrtanu a hypofaryngu (dosavadní výsledky). Schůze České společnosti ORLCHHK ČLS JEP Pardubického a Královéhradeckého regionu (8.12.2016, Pardubice)
17. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Předoperační, peroperační a pooperační význam NBI při hodnocení lézí hrtanu a hypofaryngu. 4. Česká ORL akademie (6. – 7.10.2017, Praha)
18. **Šatanková J.:** Preoperative, intraoperative and postoperative diagnostic value of NBI in visualization of laryngeal lesions. 16th Czech – German ENT Days (12. – 13.10.2017, Ústí n. Labem)
19. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Význam NBI při hodnocení patologických lézí orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu (e-poster). 80. kongres České společnosti ORL a CHHK ČLS JEP (13.-15.6.2018 Kroměříž)
20. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Preoperative, intraoperative and postoperative diagnostic value of NBI in visualization of pathological lesions in oropharynx, hypopharynx and larynx. 14th Postgraduate Medical Students Conference (22.10.2018, Výukové centrum LF , Fakultní nemocnice Hradec Králové)
21. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Význam NBI v diagnostice slizničních lézí orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu. Schůze České společnosti ORL a CHHK ČLS JEP Pardubického a Královéhradeckého regionu (13.12.2018, Pardubice)
22. **Šatanková J., Černý M., Chrobok V.:** Pre – operative, intraoperative and post-operative diagnostic value of NBI in visualization of pathological lesions in oropharynx, hypopharynx and larynx. 18th Czech – German Days (19. – 21.9.2019 Pardubice)
23. **Šatanková J., Chrobok V.:** Diagnostic value of NBI in visualization of lesions in larynx and hypopharynx (16th Postgraduate Medical Students Conference (12.10.2020, Výukové centrum LF, Fakultní nemocnice Hradec Králové)