

Nejc Krištofelc¹, Robert Šifrer²

Diagnostika sprememb na glasilkah z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo

Diagnostics of Vocal Cord Lesions with Narrow-band Imaging Endoscopy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ozkospektralna osvetlitev, glasilke, perpendikularni mikrovaskularni vzorci, znotrajepitelne papilarne kapilarne zanke, papilomatoza grla, rak grla, klasifikacija

V diagnostiki raka grla vse pomembnejšo vlogo igra endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo, ki prepušča ozek snop modre in zelene svetlobe in prikaže drobno žilje v sluznici in podsluznici. Spremembe in proliferacija površinskega žilja so eden izmed prvih znakov maligne preobrazbe tkiva, zato lahko s to tehnologijo zaznamo že zgodnje oblike raka grla, ki bi jih z uporabo običajne endoskopije spregledali. Diagnostično učinkovita, zanesljiva in enostavna za uporabo je klasifikacija Evropskega laringološkega društva, ki žilne vzorce v lezijah na glasilkah v osnovi razdeli na longitudinalne in perpendikularne spremembe. Slednje imenujemo tudi znotrajepitelne papilarne kapilarne zanke, njihova odsotnost pa z veliko gotovostjo izključi predrakave in rakave spremembe. Nadalje jih glede na obliko zavoja žilnih zank razdelimo na širokokotne spremembe, ki so značilne za papilomatozo, in ozkokotne, ki se statistično pogostejše pojavljajo pri malignih lezijah. V prispevku predstavljamo endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo in različne klasifikacije za oceno žilnih sprememb lezij na glasilkah ter pregled raziskav, s katerimi so ocenjevali diagnostično učinkovitost te endoskopske metode.

ABSTRACT

KEY WORDS: narrow-band imaging, vocal folds, perpendicular microvascular patterns, intraepithelial papillary capillary loops, laryngeal papillomatosis, laryngeal cancer, classification

Endoscopy with narrow-band imaging plays an increasingly important role in the diagnostics of laryngeal cancer. It uses blue and green spectra of white light to enhance mucosal and submucosal vessels. Their changes and proliferation are one of the first signs of malignant alteration, therefore, this procedure enables the detection of early stages of laryngeal cancer that would be missed by conventional endoscopy. The classification of vocal cord lesions proposed by the European Laryngological Society is effective, reliable, and easy to apply. It divides microvascular patterns into longitudinal changes and perpendicular ones, which are also called intraepithelial papillary capillary loops. If absent,

¹ Nejc Krištofelc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.kristofelc@gmail.com

² Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert_sifrer@hotmail.com

it could be safely assumed that the lesion is neither precancerous nor cancerous. The further subdivision of perpendicular changes is based on the angle of the loops' turning points into wide-angled and narrow-angled subgroups. The former are associated with papillomatosis, and the latter with malignant lesions. The following paper presents narrow-band imaging technology, and reviews different classifications for the assessment of vascular changes of vocal cord lesions. Studies evaluating diagnostic effectiveness of narrow-band imaging endoscopy are summed up as well.

UVOD

Ploščatocelični karcinom (angl. *planocellular carcinoma*, PCC) grla je ena najpogostejših oblik raka glave in vratu. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da bolezen odkrijemo v čim zgodnejši fazi. Pomembno vlogo v diagnostiki imajo slikovne preiskave, predvsem CT s kontrastom in MRI vratu, ki dobro prikažeta obseg tumorske mase in morebitne zasevke v regionalnih bezgavkah, slabo pa površinske spremembe sluznice. Slednje lahko dobro opredelimo z endoskopskimi preiskavami. V zadnjih letih vse večjo veljavo dobiva endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI), ki omogoča zgodnjo prepoznavo tumorske neoangiogeneze in sumljivih sluzničnih sprememb (1).

ENDOSKOPIJA Z OZKOSPEKTRALNO OSVETLITVIJO

NBI je endoskopska preiskava, s katero poleg lezije opazujemo predvsem njeno žilje. Pri tem uporabljamo poseben optični filter, ki od celotnega spektra bele svetlobe prepušča le ozka snopa modre svetlobe z valovno dolžino 400–430 nm in zelene svetlobe z valovno dolžino 525–555 nm. Globina prodiranja svetlobe je odvisna od njene valovne dolžine, zato z omenjenima snopoma lahko opazujemo le površinske dele tkiv. Zaradi absorpcijskih lastnosti hemoglobina, ki najbolje absorbira ravno modro in zeleno svetlobo, se površinsko žilje dobro razloči od okolice. Kapilare v sluznici se prikažejo v rjavi, vene v pod-

sluznici pa v modrozeleni barvi. Spremembe in proliferacija drobnega površinskega žilja so eden izmed prvih znakov maligne spremembe tkiva, zato lahko s pomočjo NBI zaznamo že zgodnje oblike raka glave in vratu, ki bi jih pri običajni endoskopiji z uporabo bele svetlobe lahko spregledali (2). NBI omogoča razlikovanje benignih in malignih sluzničnih sprememb, natančnejšo biopsijo vzorcev za histopatološko preiskavo, pomembno vlogo ima tudi pri iskanju izvora metastaze neznanega izvora. Ni pa uporabna zgolj v diagnostiki, temveč tudi med operativnim posegom za boljšo oceno zadostnega varnostnega roba ter pri sledenju bolnikov po zaključenem onkološkem zdravljenju za iskanje morebitne ponovitve bolezni (3, 4).

PREGLED KLASIFIKACIJ ZA OCENO ŽILNIH SPREMEB V SPREMENBAH NA GLASILKAH

Za opredeljevanje bolezenskih sprememb na glasilkah se uporabljajo različne klasifikacije.

C. Piazza kot onkološko sumljive spremembe opisuje dobro omejena področja sluznice rjave barve, ki pod veliko povečavo pokažejo sliko nepravilno raztresenih temnih pikic različnih velikosti in oblik. V bližini sumljive spremembe lahko vidimo aferentno hipertrofično kapilaro, ki se v svojem poteku proti spremembi razveji v več manjših žilnih zank (4).

V klinični praksi se še vedno najpogosteje uporablja Nijeva klasifikacija iz leta 2011, ki morfološke spremembe znotraje-

pitelnih papilarnih kapilarnih zank (angl. *intraepithelial papillary capillary loops*, IPCL) razdeli v pet skupin (I–V). V skupinah I in II IPCL niso vidne, v skupini III pa so skrite pod belkastimi sluzničnimi spremembami – keratozami oz. levkoplakijami. Posamezne, drobne in relativno pravilno razporejene temno rjave pikice uvrščamo v skupino IV in po klasifikaciji rakov glave in vratu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2005 najpogosteje predstavljajo blago in zmerno obliko displazije. Skupina V je razdeljena na tri podskupine. Podskupina Va vključuje gosto razporejene in razširjene IPCL različnih oblik, ki histopatološko večinoma ustrezajo hudi obliki displazije in karcinomu *in situ*. Na invazivni PCC kažejo razširjene, zvijugane in med seboj prepletene oz. skrčene in na površini lezije nepravilno razporejene IPCL črvičastih oblik, ki jih uvrščamo v podskupino Vb oz. Vc. Lezije iz prvih štirih skupin je Ni opredelil kot benigne, lezije iz skupine V pa kot maligne (5). Klasifikacija je bila naknadno dopolnjena. Spremembe tipa III (levkoplakije na glasilki) so razdeljene na dodatnih šest podskupin, od tega gre pri zadnjih treh za maligne spremembe (6).

Evropsko laringološko društvo (European Laryngological Society, ELS) je leta 2015 predlagalo poenostavljeno klasifikacijo, ki žilne spremembe v lezijah na glasilkah razdeli v dve skupini. Longitudinalne spremembe vključujejo pomnožene, razširjene, zvijugane in razvejane žilice, ki lahko med potekom vzdolž epitelija večkrat spremenijo svojo smer. So posledica mehanskih poškodb glasilk in se v napredovali fazi kažejo kot konvoluti ali varikozne žilice, slednje so za razliko od prvih dvignjene nad površino sluznice. Longitudinalne spremembe povezujemo z benignimi lezijami. Perpendikularne spremembe so ime dobile po svojem pravokotnem poteku na ravnino epitelija glasilke. Nastanejo kot posledica kancerogenega delovanja virusnega povzročitelja ali škodljivih zunanjih dejavnikov.

Gre za IPCL, ki na sluznici dajejo videz raztresenih rjavih pikic različnih dimenzij. Glede na obliko zavoja navzdol v globino sluznice razdelimo perpendikularne mikrovaskularne vzorce (torej IPCL na glasilkah) na širokokotne in ozkokotne. Prve prepoznamo kot večje žilne zanke v makroskopsko značilnih eksofitičnih papilarnih izbočenjih epitelija in jih povezujemo s papilomi na glasilkah. Ozkokotne spremembe vidimo kot po sluznici raztresene rjave pikice, ki predstavljajo ozke zavoje žilnih zank (7). V primerjavi s širokokotnimi spremembami so manjše, nepravilnih oblik in imajo bolj spiralni potek, pojavljajo pa se pri visokorizičnih predrakavih in rakavih spremembah (8).

OCENA UPORABNOSTI KLASIFIKACIJE EVROPSKEGA LARINGOLOŠKEGA DRUŠTVA

Diagnostično učinkovitost klasifikacije ELS so preučevali v več raziskavah.

V nizozemski prospektivni raziskavi so opravili mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji pri 40 bolnikih (80 glasilk), pri katerih so bile vidne lezije na 49 glasilkah. Najprej so ocenili prisotnost longitudinalnih in perpendikularnih žilnih sprememb z namenom razlikovanja med benignimi in malignimi lezijami. Perpendikularne spremembe so opisali kot širokokotne (značilne za papilom) ali ozkokotne (značilne za hudo obliko displazije in PCC). S preiskavo NBI ugotovljene žilne vzorce v lezijah na glasilkah so primerjali s histopatološkim izvidom, pri čemer so upoštevali SZO-klasifikacijo rakov glave in vratu iz leta 2005. Blago in zmerno obliko displazije so uvrstili med benigne lezije, hudo obliko displazije in PCC pa med maligne. Na vseh bolezensko spremenjenih glasilkah (49/49) so bile vidne longitudinalne spremembe. Perpendikularne spremembe so bile opisane pri vseh malignih lezijah (23/23, od tega 5 s hudo obliko displazije in 18 s PCC) in pri 36,6 % (9/26) benignih lezij, od tega pri vseh

papilomih (6/6). Ti rezultati so bili statistično značilni ($p < 0,001$). Širokokotne spremembe so bile prisotne izključno pri histopatološko potrjenih papilomih (6/6), ozkokotne spremembe pa pri vseh malignih (23/23) in tudi nekaterih benignih lezijah, ki niso papilomi (15 %, 3/20). Občutljivost preiskave za napoved hude oblike displazije ali PCC na osnovi prisotnosti ozkokotnih sprememb je bila 100 %, specifičnost 95 %, pozitivna napovedna vrednost (PNV) 88 %, negativna napovedna vrednost (NNV) 100 % in natančnost 96 % (8).

Podobno raziskavo je R. Šifrer opravil skupaj s slovenskimi kolegi. Mikrolaringoskopijo z rigidno endoskopijo NBI so napravili pri 144 bolnikih (288 glasilkah), pri katerih so ugotovili lezije na 191 glasilkah. Oceno žilnih sprememb so primerjali z izvidom histopatološke preiskave. Pri tem so upoštevali SZO-klasifikacijo rakov glave in vratu iz leta 2017 in kot maligni leziji definirali displazijo visoke stopnje in PCC. Longitudinalne spremembe so bile prisotne pri vseh (97/97) benignih lezijah brez papiloma, pri 93,3 % (14/15) papilomov in pri 96,2 % (76/79) displazije visoke stopnje ter PCC. Perpendikularne spremembe so bile opisane pri 9,3 % (9/97) benignih lezij brez papiloma, pri 93,3 % (14/15) papilomov in pri 97,5 % (77/79) displazije visoke stopnje ter PCC. Širokokotne perpendikularne spremembe so bile prisotne pri 80 % papilomov (12/15) in le pri 3,8 % (3/79) displazije visoke stopnje in PCC. Ozkokotne perpendikularne spremembe so bile vidne predvsem pri displaziji visoke stopnje in PCC (96,2 %, 76/79), redko pri papilomih (13,3 %, 2/15) in ostalih benignih lezijah (9,3 %, 9/97). Razlike med skupinami so bile statistično značilne ($p < 0,001$). Izračunana občutljivost preiskave za prepoznavo displazije visoke stopnje ali PCC na osnovi prisotnosti ozkokotnih sprememb je bila 98 %, specifičnost 95 %, PNV 88 %, NNV 99 % in natančnost 95 % (9).

RAZPRAVA

Na maligno preobrazbo tkiva kažejo sumljive barvne (predvsem rdeča, bela) in morfološke spremembe sluznice (npr. hipertrofična masa, ulceracija, neravna površina sluznice, različno zadebeljena sluznica). Njihov nastanek je pogojen s tvorbo novega tumorskega žilja, ki ga za razliko od bele svetlobe lahko uspešno prikažemo s pomočjo tehnologije NBI. Z njo torej prepoznavamo že zgodnje spremembe v kancerogenezi, ki z običajno endoskopijo niso vidne. Nedavna metaanaliza je pokazala, da ima endoskopija NBI v primerjavi z endoskopijo z uporabo bele svetlobe statistično pomembno višjo občutljivost in specifičnost za prepoznavo rakavih sprememb grla (1). NBI-endoskopija omogoča t. i. »optično biopsijo«, saj lahko na osnovi izgleda površinskega žilja razlikujemo med benignimi in malignimi lezijami še pred dejanskim odvzemom vzorca za histopatološko preiskavo (10, 11). Tako lahko biopsijo napravimo bolj natančno in brez poškodbe okolnih zdravih tkiv, bolje načrtujemo izrez in povečamo verjetnost odstranitve celotne sumljive lezije, nenazadnje pa optimiziramo tudi čas bolnišnične oskrbe in stroške posega. Še bolj kot za oceno lezij na glasilkah z mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji je NBI uporabna pri ambulantnem pregledu bolnika s sumljivo spremembo na glasilkah, kjer so možnosti varnega in kakovostnega odvzema biopsijskih vzorcev precej omejene (12).

V zgoraj povzetih raziskavah, ki temeljita na klasifikaciji ELS, so bile longitudinalne žilne spremembe vidne pri večini tako benignih kot malignih lezij, zato za razlikovanje med njimi niso uporabne (8, 9). Po drugi strani pa lahko na osnovi odsotnosti perpendikularnih sprememb z veliko verjetnostjo zaključimo, da je lezija benigne narave. Delež perpendikularnih sprememb pri benignih lezijah brez papilomatoze je bil namreč le 11,5 % oz. 9,3 %, pri malignih lezijah pa 100 % oz. 97,5 %. Razlike med sku-

pinama so bile statistično značilne ($p < 0,001$). Tovrstne spremembe prepoznamo kot IPCL, ki potekajo proti površini glasilke in nato pod bolj ali manj ostrim kotom zavijejo nazaj v globino. Glede na kot zavoja jih razdelimo na širokokotne, ki so diagnostične za papilomatozo, in ozkokotne, ki jih povezuje z rakavimi in visokorizičnimi predrakavimi sluzničnimi spremembami. Širokokotne zanke so zaznali pri 100 % oz. 80 % papilomov, v slovenski raziskavi tudi pri zelo majhnem deležu displazije visoke stopnje in PCC (3,8 %). Ozkokotne zanke so bile vidne pri 100 % oz. 96,2 % malignih lezij in pri 13,3 % papilomov, vključenih v slovensko raziskavo. Tudi tukaj so bili rezultati razlik med skupinami statistično značilni ($p < 0,001$).

Zanesljivost klasifikacije ELS so potrdile tudi druge raziskave. V italijanski retrospektivni raziskavi so pregledali endoskopske izvide z NBI pri 707 bolnikih z lezijami na glasilkah. Občutljivost za napoved predrakavih (displazija vseh stopenj in karcinom *in situ*) in rakavih sprememb (invazivni PCC) na osnovi prisotnosti perpendikularnih sprememb pri vseh bolnikih, vključenih v raziskavo, je bila 80 %, specifičnost 79 %, PNV 88 % in NNV 68 %. Višjo NNV bi avtorji dosegli, če bi natančneje definirali, na koliko glasilkah so bile dejansko prisotne lezije, število glasilk brez vidnih perpendikularnih sprememb pa prišteli med resnično negativne rezultate. Manjšo diagnostično vrednost preiskave so ugotavljali pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni kirurško ali z obsevanjem ali jim je bila napravljena biopsija (občutljivost 82 %, specifičnost 49 %, PNV 84 %, NNV 46 %). Pri *de novo* bolnikih brez predhodnih obravnav je bila občutljivost 80 %, specifičnost 88 %, PNV 91 % in NNV 74 %. Občutljivost za napoved diagnoze papilomatoze na osnovi prisotnosti širokokotnih perpendikularnih sprememb je bila pri vseh bolnikih 100 %, specifičnost 98 %, PNV 69 % in NNV 100 % (13).

Do podobnih rezultatov so prišli tudi v nemški retrospektivni raziskavi, kjer so kontaktno endoskopijo z NBI izvedli pri 68 bolnikih z istim številom lezij na glasilkah. Trije izkušeni endoskopisti so ugotavljali prisotnost longitudinalnih oz. perpendikularnih sprememb, med širokokotnimi in ozkokotnimi perpendikularnimi spremembami pa niso razlikovali. Občutljivost, specifičnost, PNV in NNV za prepoznavo predrakavih sprememb in PCC so bile 95,5 %, 63 %, 55,3 % in 96,7 % (12).

Izračunane statistične vrednosti za prepoznavo malignih lezij z endoskopijo NBI med seboj niso povsem primerljive. Avtorji so v omenjenih raziskavah namreč upoštevali različne SZO-klasifikacije rakov glave in vratu, ki uporabljajo različno terminologijo in uupoštevajo različna histopatološka merila. Poleg tega so kot maligne lezije opredelili različne stopnje predrakavih sprememb. V raziskavah R. Šifrerja in sodelavcev so razlikovali med longitudinalnimi, širokokotnimi in ozkokotnimi perpendikularnimi vzorci, v ostalih dveh pa le med longitudinalnimi in perpendikularnimi. V nizozemski raziskavi so upoštevali SZO-klasifikacijo iz leta 2005 in v štirih lezijah ugotavljali zmerno obliko displazije, ki so jo uvrstili med benigne spremembe (8). Pri eni izmed njih so opisovali ozkokotne perpendikularne žilne zanke in jo posledično opredelili kot lažno pozitiven rezultat, v preostalih treh pa ozkokotnih zank ni bilo, zato je šlo za tri resnično negativne rezultate. Te štiri lezije bi z upoštevanjem SZO-klasifikacije iz leta 2017 uvrstili med displazijo visoke stopnje in v slovenski raziskavi med maligne lezije, kar pomeni, da bi med temi štirimi spremembami na glasilkah šlo za en resnično pozitiven in tri lažno negativne primere (9). Kljub temu so v obeh raziskavah ugotavljali zelo podobno občutljivost, specifičnost, PNV in NNV za napoved diagnoze maligne lezije na osnovi prisotnosti ozkokotnih perpendikularnih sprememb – v slovenski raziskavi

občutljivost 98 %, specifičnost 95 %, PNV 88 % in NNV 99 %, v nizozemski občutljivost 100 %, specifičnost 95 %, PNV 88 % in NNV 100 %. To potrjuje dejstvo, da je uporaba klasifikacije ELS učinkovita in ponovljiva ne glede na uporabljeno histopatološko klasifikacijo rakov glave in vratu.

V ostalih raziskavah, ki so preučevale diagnostično uporabnost endoskopije NBI za prepoznavanje malignih lezij na glasilkah, so pri opisovanju žilnih vzorcev večinoma sledili Nijevi klasifikaciji in ugotavljali visoko občutljivost (88,9–97,4 %), specifičnost (84,6–96 %), PNV (90,9–94,1 %) in NNV (91,7–99 %) (5, 14–16). V nizozemski in slovenski raziskavi, ki sta upoštevali klasifikacijo ELS, so ugotavljali višjo občutljivost in NNV (občutljivost 100 % oz. 96,2 % in NNV 100 % oz. 98,5 %), kar je posledica majhnega števila lažno negativnih rezultatov. V obeh raziskavah skupaj so opazili 14 lažno pozitivnih rezultatov, posledično sta bili specifičnost in PNV nekoliko nižji (specifičnost 95 % oz. 94,7 % in PNV 88 % oz. 87,4 %). Glavni razlog za te razlike je v različni razvrstitvi žilnih sprememb, ki imajo videz drobnih in po sluznici dokaj pravilno razporejenih temno rjavih pikic. X. Ni jih v svoji klasifikaciji uvršča v skupino IV, prisotne pa so bile le pri histopatološko potrjeni blagi in zmerni obliki displazije, ki ju opredeli kot benigni leziji. Po klasifikaciji ELS bi opisane spremembe opredelili kot ozkokotne perpendikularne žilne zanke, ki jih povezujemo z displazijo visoke stopnje ali invazivnim PCC. Tudi C. Piazza je take spremembe opredelil kot maligne in poročal o občutljivosti 98 %, specifičnosti 90 %, PNV 86 % in NNV 92 % (4).

Kljub opisanim dobrim diagnostičnim rezultatom Nijeve klasifikacije je razvrščanje mikrovaskularnih vzorcev v pet različnih skupin (I–V) z dodatnimi tremi podtipi skupine V (Va–Vc) in šestimi podtipi skupine III (I–VI) kompleksno in za učin-

kovito klinično rabo zahteva veliko izkušenj. Na tem mestu se zato bolj smiselna zdi uporaba klasifikacije ELS, ki benigne lezije od malignih razlikuje na osnovi enostavnega dvostopenjskega algoritma. Razlikovanje med longitudinalnimi in perpendikularnimi žilnimi spremembami je tudi za neizkušene endoskopiste dokaj enostavno, pravilno prepoznavanje širokokotnih in ozkokotnih kapilarnih zank pa zahteva več izkušenj in kakovostno endoskopsko opremo. S kontaktno endoskopijo NBI lahko površinske žilne spremembe v sluznici pod od 60- do 150-kratno povečavo dobro razlikujemo od okolice in tako lažje in bolj zanesljivo ocenimo morebitno prisotnost maligne neoangiogeneze. Pri tem konico endoskopa nežno postavimo neposredno na površino lezije, pri čemer moramo paziti, da ne poškodujemo sluznice. Morebitna krvavitev bi namreč povsem onemogočila oceno sluzničnega žilja (9, 17, 18).

ZAKLJUČEK

Predlagana klasifikacija ELS omogoča zanesljivo razlikovanje med benignimi in malignimi lezijami na glasilkah. Osnova je razlikovanje med odsotnostjo in prisotnostjo perpendikularnih žilnih vzorcev ter ob prisotnosti še med ozkokotnimi in širokokotnimi zavoji. Zaradi dihotomne razdelitve je njena uporaba enostavnejša od drugih, v praksi še vedno pogostejše uporabljenih klasifikacij, kar je prednost predvsem za endoskopiste, ki imajo manj izkušenj z metodo ozkospektralne osvetlitve. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj posebnih računalniških algoritmov, ki bodo avtomatsko prepoznavali žilne vzorce na glasilkah, podobno kot je to že uveljavljeno v diagnostiki nekaterih tumorjev prebavil, od koder se je na področje laringologije NBI nenazadnje tudi prenesla. S tem bi preiskava postala bolj objektivna in manj odvisna od preiskovalčevih izkušenj (19).

LITERATURA

1. Kim DH, Kim Y, Kim SW, et al. Use of narrowband imaging for the diagnosis and screening of laryngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020; 42 (9): 2635–43.
2. Šifrer R, Urbančič J. Preiskavna metoda Narrow-band imaging v otorinolaringologiji. *Zdr Vestn*. 2013; 82 (9): 602–11.
3. Šifrer R, Urbančič J, Strojani P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1577–82.
4. 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 Oto-Rhino-Laryngology*. 2010; 267 (3): 409–14.
5. 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.
6. Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, et al. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification. *Laryngoscope*. 2019; 129 (2): 429–34.
7. 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 Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273 (5): 1207–14.
8. Šifrer R, Rijken JA, Leemans CR, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275 (1): 147–51.
9. Šifrer R, Šereg-Bahar M, Gale N, et al. The diagnostic value of perpendicular vascular patterns of vocal cords defined by narrow-band imaging. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277 (6): 1715–23.
10. Saraniti C, Chianetta E, Greco G, et al. 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; 25 (3): 471–8.
11. Piazza C, Bon FD, Peretti G, et al. »Biologic endoscopy«: Optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 19 (2): 67–76.
12. Davaris N, Lux A, Esmaeili N, et al. Evaluation of vascular patterns using contact endoscopy and narrow-band imaging (CE-NBI) for the diagnosis of vocal fold malignancy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (1): 248.
13. Missale F, Taboni S, Carobbio ALC, et al. Validation of the European Laryngological Society classification of glottic vascular changes as seen by narrow band imaging in the optical biopsy setting. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2021; 278 (7): 2397–409.
14. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, et al. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck*. 2016; 38 (1): 15–20.
15. Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: Validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck*. 2015; 37 (2): 215–22.
16. De Vito A, Meccariello G, Vicini C. Narrow band imaging as screening test for early detection of laryngeal cancer: A prospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42 (2): 347–53.
17. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, et al. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2015; 125 (7): 1600–6.
18. Mehlum CS, Døssing H, Davaris N, et al. Interrater variation of vascular classifications used in enhanced laryngeal contact endoscopy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277 (9): 2485–92.
19. Esmaeili N, Illanes A, Boese A, et al. Laryngeal lesion classification based on vascular patterns in contact endoscopy and narrow band imaging: Manual versus automatic approach. *Sensors (Switzerland)*. 2020; 20 (14): 1–12.