

## Wizualizacja raka

### Obrazowanie błony śluzowej jamy ustnej podczas rutynowych badań stomatologicznych w wąskim paśmie (światła). Część I: Ocena wartości w wykrywaniu zmian błony śluzowej.

Edmond L. Truelove, DDS, MSD; David Dean, DDS; Samuel Maltby; Matthew Griffith; Kimberly Huggins, RDH; Micealla Griffith, DDS; Stuart Taylor, DDS, MSD

Misją niniejszego badania było określenie wartości dodawania wąskiego pasma (światła) obrazowania (w skrócie NBI) do procesu tradycyjnych badań tkanek miękkich jamy ustnej, wykorzystywanych do wykrywania wszelkich zmian w tym rejonie. W sumie 620 pacjentów, którzy przybyli do kliniki na regularne kontrolne badania dentystyczne lub wyleczenie poważnych problemów stomatologicznych, otrzymało tradycyjne badanie tkanek miękkich jamy ustnej, przeprowadzone przez studentów stomatologii pod nadzorem wydziału. Odnotowano wyniki tego badania pod białym światłem zaraz po badaniach NBI, w których znaleziono obszary z utratą fluorescencji (LOF). Rodzaj zmiany tkanki został sklasyfikowany jako normalna zmiana zapalna, pourazowa, dysplastyczna czy inna. Podzielono pacjentów na kategorie w zależności od ich klinicznych wyników: zdrowi, wymagający kolejnej wizyty lub natychmiastowej biopsji. Zapisano również czynniki ryzyka związane z doustną dysplazją. Przyłączenie NBI do badań przyniosło dodatkową minutę lub dwie na potrzeby rozpatrywania wniosków.

Wśród 620 badań u 69 osób (11,1%) wykryto obszar z LOF i dwuznaczną patologią. Po wykonaniu drugiego natychmiastowego badania 28 z 69 pacjentów zostało zapisanych na kolejną wizytę lub biopsję. Podczas tradycyjnych badań pod białym światłem nie wykryto u tych 28 pacjentów żadnych zmian.

Włączenie NBI do rutynowych badań pomogło wykryć zmiany niewidoczne pod białym światłem w trakcie badań 11,1% pacjentów; w tej niewielkiej, lecz ważnej grupie odnaleziono inne niewykrywalne trwałe zmiany powiązane ze zmianami zapalnymi lub potencjalnie niebezpieczną ustną dysplazją. Włączenie NBI jako dodatkowej pomocy diagnostycznej poprawiło jakość i wyniki procesu badań.

Otrzymano dnia: 31 sierpnia 2010 r.

Przyjęto dnia: 19 listopada 2010 r.

Ważnym elementem praktyki stomatologicznej jest wykrywanie zmian błony śluzowej jamy ustnej i szczęk, które stanowią poważne zagrożenia dla zdrowia. Wśród tych zagrożeń największym problemem jest ryzyko raka jamy ustnej. Chociaż ogólne ryzyko obecności raka jamy ustnej i gardła jest stosunkowo niskie, dane z American Cancer Society i National Cancer Institute przewidują, że to ryzyko występuje przez całe życie – u kobiet 1 na 152 przypadków, zaś u mężczyzn 1 na 71 (1). Ryzyko rozwoju raka jamy ustnej w ciągu całego życia jest większe od ryzyka jego wystąpienia w mózgu, przełyku, chłoniaku oraz zmian, które przyjmują częstsze kontrole społeczne jako istotne ryzyko dla redukcji średniej długości życia (1).

Rak jamy ustnej jest również istotnym problemem, ponieważ wskaźniki przeżycia są jedynie nieznaczne w ciągu ostatnich 50 latach; 53% chorych pacjentów oceniono na 5-letnie przeżycie (1).

Ważnymi czynnikami ryzyka jamy ustnej są wiek, stan etniczny, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, historia choroby nowotworowej w rodzinie i uprzednie nowotwory (2). Obecność niektórych rodzajów zmian błony śluzowej, w tym leukoplakia, erytroplakia, leukoplakia proliferacyjno-śluzowata i liszaj płaski, również były związane ze zwiększonym ryzykiem (3-6). Nieodpowiednia higiena jamy ustnej i brak regularnych wizyt u dentysty to potencjalne czynniki ryzyka. W konsekwencji rzadkich wizyt przez pacjentów powstają miejscowe podrażnienia zapalne. Ci pacjenci nie klasyfikują się do badań wykrycia wczesnych zmian błony jamy ustnej (7). Przewlekłe infekcje błony śluzowej, w tym kandydoza, opryszczka wargowa i wirus brodawczaka, były również brane pod uwagę jako przyczyny zwiększonego ryzyka jamy ustnej (8-10).

Czynnikiem, który może wiązać się ze złym rokowaniem, jest opóźnienie w wykrywaniu i leczeniu wczesnych nowotworów jamy ustnej; jednak dane na poparcie tej hipotezy nie są rozległe (1,11-13). Mimo tego, jeśli rak jamy ustnej zachowuje się jak większość innych nowotworów, logicznie zakłada się, że bardzo wczesne wykrycie i leczenie prawdopodobnie może mieć wpływ na jego opóźnienie, co zwykle wiąże się z dalszym rozwojem, węzłem z przerzutami i rejonowymi rozstępami na inne organy. Istnieją niektóre dane, które określają postacie rozwoju od łagodnej do złośliwych zmian dla kilku rodzajów uszkodzeń jamy ustnej. Jednak w rzeczywistości zebrano niewiele danych do wykazania wartości rutynowych badań jamy ustnej u pacjentów dla zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka (1,11,12). Niektórzy autorzy sugerują, że ilość źródeł popierających rutynowe badania kontrolne jako użyteczny sposób na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności jest bardzo niska (13).

Jedną z trudności powiązanych z kliniczną oceną pacjentów, którzy mogli być narażeni na raka jamy ustnej, jest fakt, że do niedawna jedyną dostępną metodą diagnostyczną było badanie wizualne i dotykowe błony śluzowej jamy ustnej. Gdy ten proces diagnostyczny jest uzasadniony, nie może on wykryć zmian komórkowych, ponieważ ich zmiany nie są tak drastyczne, by były widoczne gołym okiem“.

W przeszłości wykrycie raka i nadzoru w innych układach narządów cierpiały z tego samego ograniczenia. Okazało się, że czysto kliniczne obserwacje są nieadekwatne w wykrywaniu stanów przedrakowych lub wczesnych zmian nowotworowych. Dwa doskonałe przykłady obejmują niskie wartości predykcyjnych oględzin szyjki macicy i samobadania piersi.

Do momentu rozpoczęcia kolposkopii i oceny badania cytologicznego szyjki macicy – zachorowalność i umieralność na raka były znacznie wyższe, chociaż mammografia zdecydowanie się polepszyła, co dotyczy też przeżycia pacjentów z rakiem piersi (14, 15). Wszystkie trzy techniki są uważane za wspomagającą procedurę diagnostyczną opatentowaną do dostarczenia danych lekarzowi, który (w przypadku danych zawierających raport objaw i ocenę czynników ryzyka) może prowadzić do bardziej skutecznego podjęcia decyzji wszczęcia protokołu o prawdopodobieństwie, że stwierdzenie stanowi potencjalny proces nowotworowy, który wymaga biopsji lub innych, bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych.

Brak skutecznych klinicznie metod diagnostycznych wyraźnie ograniczył możliwość wykrywania bardzo wczesnych zmian, które mogłyby przewidzieć obecność pojawiających się zmian zapalnych, dysplastycznych, pozostawiając tylko oględziny jako główne narzędzie diagnostyczne. Po wizualnej detekcji widocznych zmian w błonie śluzowej lekarze mieli dostęp do dwóch wspomagających narzędzi diagnostycznych i jedno z nich służy do podejmowania decyzji

przez: cytologię, barwienie tkanek niebieską toluidyną i biopsję (16, 17). Te metody pomogły lekarzom zdecydować, czy stwierdzenie zasługuje na ostrożniejsze ponowne badanie i zarządzanie. Chociaż te wszystkie trzy metody pozostaną ważne badaniom, nadal będą ograniczone ze względu na kontrolę lekarza, który korzysta z tych metod do obecności widocznych zmian tkankowych. Dalsza ocena jest w tym przypadku potrzebna.

Metody poprawy wczesnej wykrywalności zmian w błonie śluzowej przed ich rozwojem, a także kliniczne zmiany stanu mogą poprawić rokowania oraz ograniczenia zachorowalności związane z leczeniem. Zobrazowanie wąskiego pasma (światła) (NBI) tkanek jest szeroko stosowane w innych obszarach ciała jako sposób identyfikacji zmian tkanek, które są niewidoczne gołym okiem lub nietypowe dla procesu nowotworowego (18-20).

Obecne badania zainwestowane przez Narodowy Instytut Zdrowia wykazały, że stosowanie NBI jest skuteczne na wykrycie zmian w błonie śluzowej jamy ustnej związanych z nowotworem lub stanami przedrakowymi komórek (21, 22). Badania te wykazały, że NBI ma wartość w wykrywaniu chorób złośliwych i przy określaniu marginesów chirurgicznych (23). Jeden wynik z tych badań określał rozwój zmiany, potwierdzonym przez FDA (Agencję Żywności i Leków), korzystając przy tym z narzędzia NBI, tj. VELscope (LED Dental Inc.), który jest przeznaczony do użytku w ogólnej praktyce (24). Podobne przyrządy są obecne w fazie rozwoju.



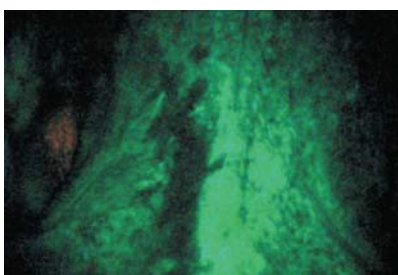
zdj. 1 Kliniczne zdjęcie bocznej części języka.



zdj. 2 Zdjęcie tego samego obszaru, jak na zdj. 1, przedstawiający LOF w postaci dysplazji.



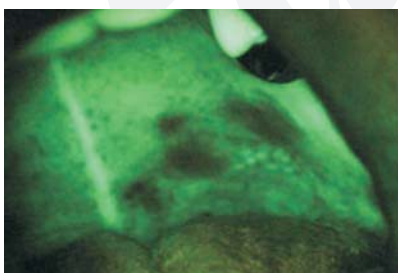
zdj. 3 Kliniczne zdjęcie brzusznej języka, wyświetlono nieco nietypowe błony śluzowe.



zdj. 4 Zdjęcie tego samego obszaru, jak na zdj. 3, wykazując LOF w postaci dysplazji.



zdj. 5 Kliniczne zdjęcie opryszczki podniebienia.



zdj. 6 Zdjęcie tego samego obszaru, jak na zdj. 5, wykazując LOF jako ostre zapalenie.



zdj. 7 Kliniczne zdjęcie przednich okolic migdałków, ilustrujące tkanki limfatyczne.



zdj. 8 Zdjęcie tego samego obszaru, jak na zdj. 7, wykazując LOF przedstawiający przewlekłe zmiany zapalne.

NBI wykorzystuje niebieskie światło skierowane na błonę śluzową jamy ustnej i obserwuje ją go przez okular, który filtruje światło. Tkanki z innymi cechami fizycznymi, naczyniami i komórkami odzwierciedlają lub absorbują niebieskie światło wnikające w obraz i jest on oglądany przez zakres o różnych cechach wizualizacji. Niebieskie światło zwiększa właściwości fluorescencji niektórych składników tkanek, wydzielający światło o bladozielonym odcieniu. Z drugiej strony właściwości optyczne niektórych tkanek skutkują utratą fluorescencji (LOF), dając wrażenie ciemnego obszaru gdy tkanki są obserwowane przez celownik optyczny. Stan zapalny i wysoko unaczynione tkanki absorbują światło i robią się ciemne w porównaniu do tej samej tkanki bez stanu zapalnego. Rak i dysplazja jamy ustnej również absorbują światło i są ciemniejsze niż zdrowsze tkanki niemające tych urazów. Tkanki dysplastyczne ze znaczącą keratynizacją (leukoplakia) mogą wskazywać wzmocnienie fluorescencji (w bieli) z LOF (ciemniejsze) wokół zmian chorobowych. Oczywiście ponieważ zmiany zapalne absorbują światło i pojawiają się ciemniejsze, urazowe, wirusowe, a nawet zmiany aftowe mogą prezentować LOF. Podobnie jak przesuwanie się zapalenie języka i tkanka limfatyczna (zdj. 1-8).

Krytycy stosowania NBI argumentowali, że wyniki nie są wystarczająco swoiste i czułe, a także mogą doprowadzić do uzyskania niejednoznacznych też wyników, które mogą spowodować u pacjentów niepokój wobec zbędnych procedur inwazyjnych (24, 25). Inni twierdzą, że korzystanie z takich wspomagających urządzeń diagnostycznych nie jest konieczne z powodu widocznych, ryzykownych zmian śluzówki, które mogą być wykryte pod gołym okiem (26).

Trudność z tymi opiniami jest taka, że bardzo wczesne zmiany na poziomie komórkowym występują w fizycznych cechach tkanek, które wystarczająco się zmieniły, by stworzyć wyraźnie widoczne zmiany chorobowe czy dysplastyczne, kiedy lekarz je dostrzeże i zarejestruje podczas badań. Również najbardziej wspomagające metody diagnostyczne są jedynie „dodatkami”, nieprzeznaczone do ostatecznych testów diagnostycznych. Stosowanie surowych norm czułości i swoistości w osądzaniu względnej wartości tych metod wspomagających mogą jedynie lekceważyć potencjał dla prowadzenia wstępnego podjęcia klinicznych decyzji w ramach ogólnej oceny algorytmu. Jego najistotniejszym stosowaniem jest pomoc lekarzom odkryć zmiany, które, w przeciwnym razie, nie mogą być obserwowane lub mieć subtelny charakter, które lekarz nie uwzględni potencjalnie ważnych stwierdzeń.

Jedno z badań, które oceniało wartość NBI i toluidyny niebieskiej w celu określania klinicznego charakteru zmian, wykryło nieprawidłowości w dużej grupie osób dorosłych, gdzie stosowanie badań nie polepsza rozpoznawania raka jamy ustnej; jednak NBI został użyty tylko u tych pacjentów, którzy mieli wyraźnie wykrywalne zmiany jamy ustnej, zamiast z niego korzystać jako wspomagający proces diagnostyczny dla wszystkich badań (24). Miało to najprawdopodobniej miejsce, gdzie wykryto więcej przypadków z wczesną dysplazją. Zastosowanie technologii na wszystkich pacjentach mogło pomóc egzaminatorom, w zidentyfikowaniu zmian, które mogły im „przemknąć” z powodu ich ogólnych cech lub braku rozwoju choroby do stanu wyraźnie widocznego. Niestety tylko kilka badań oceniło stosowanie NBI w rutynowej praktyce dentystycznej, ale jedno z tych badań wykazało odkrycie zmian przedrakowych, które mogły umknąć podczas wstępnego wykrywania zmian (27).



zdj. 9 przedstawia VELscope wyposażone w czarną tarczę do użycia w pomieszczeniach, które nie mogłyby być całkowicie wygaszone.

## Cele

Celem tego badania była ocena wartości włączenia NBI błony śluzowej jamy ustnej do wykrywania zmian tkankowych do tradycyjnych badań w rutynowej praktyce dentystycznej. Brano także pod uwagę skuteczność NBI przy zmianach jamy ustnej niewidocznych podczas normalnych badań błony śluzowej pod białym światłem. Natomiast misją badania nie było określanie bezwzględnej wartości NBI w wykrywaniu ustnej dysplazji lub raka jamy ustnej. Chciano upewnić się, czy jego stosowanie jako metody wspomagającej diagnostykę zwiększa poziom standardowego badania. Ponadto, badanie zostało opatentowane do przetestowania wartości metody wspomagającej po krótkich testach, aby ustalić jego wartość podczas badań ogólnych, a nie wg ustaleń, gdzie procedura leczenia jest nadzorowana przez ekspertów i regularnie angażują się w diagnostyce i leczeniu uszkodzeń błony śluzowej.

## Materiały i metody

### Pacjenci

Zaproszono pacjentów poszukujących rutynowej opieki stomatologicznej lub leczenia objawów (ból, ból zęba itd.) do wzięcia udziału w protokole badania. Badanie zatwierdzono jako badanie poprawy jakości przez instytucjonalną komisję rewizyjną na University of Washington i wszyscy pacjenci weszli do badań, podpisując zgodę po otrzymaniu wszelkich informacji nt. badań od jednego z organizatorów badania.

### Protokół badania

Protokół badania podzielono na następujące elementy: wprowadzenie pacjenta do badania oraz uzyskanie jego zgody na udział; rutynowe badania historii społecznej, medycznej i stomatologicznej; manualne badania głowy i szyi, tkanek miękkich jamy ustnej i badanie stomatologiczne; zapisywanie wyników badań pod wizualizacją za pomocą zbioru danych, punktacji zmian tkankowych i poziomu podejrzenia dysplazji (0-4); badanie śluzówki tkanek za pomocą pasma wąskiego światła (VELscope), a następnie zapis wyników; zbiór punktacji typu zmian tkanki i poziomu podejrzenia dysplazji (ponownie w skali od 0 do 4); zapis oznaczenia kolejnych badań jako „brak”, „za dwa tygodnie”, „za miesiąc”, „wymagana biopsja na następnej wizycie”, „wymagana biopsja na tej wizycie” i „inne”; zapisywanie czynników ryzyka, w tym: brak, tytoń, alkohol, zaburzenia immunosupresyjne, leki immunosupresyjne, historia rozwoju raka, cukrzyca i rak dziedziczny w rodzinie.

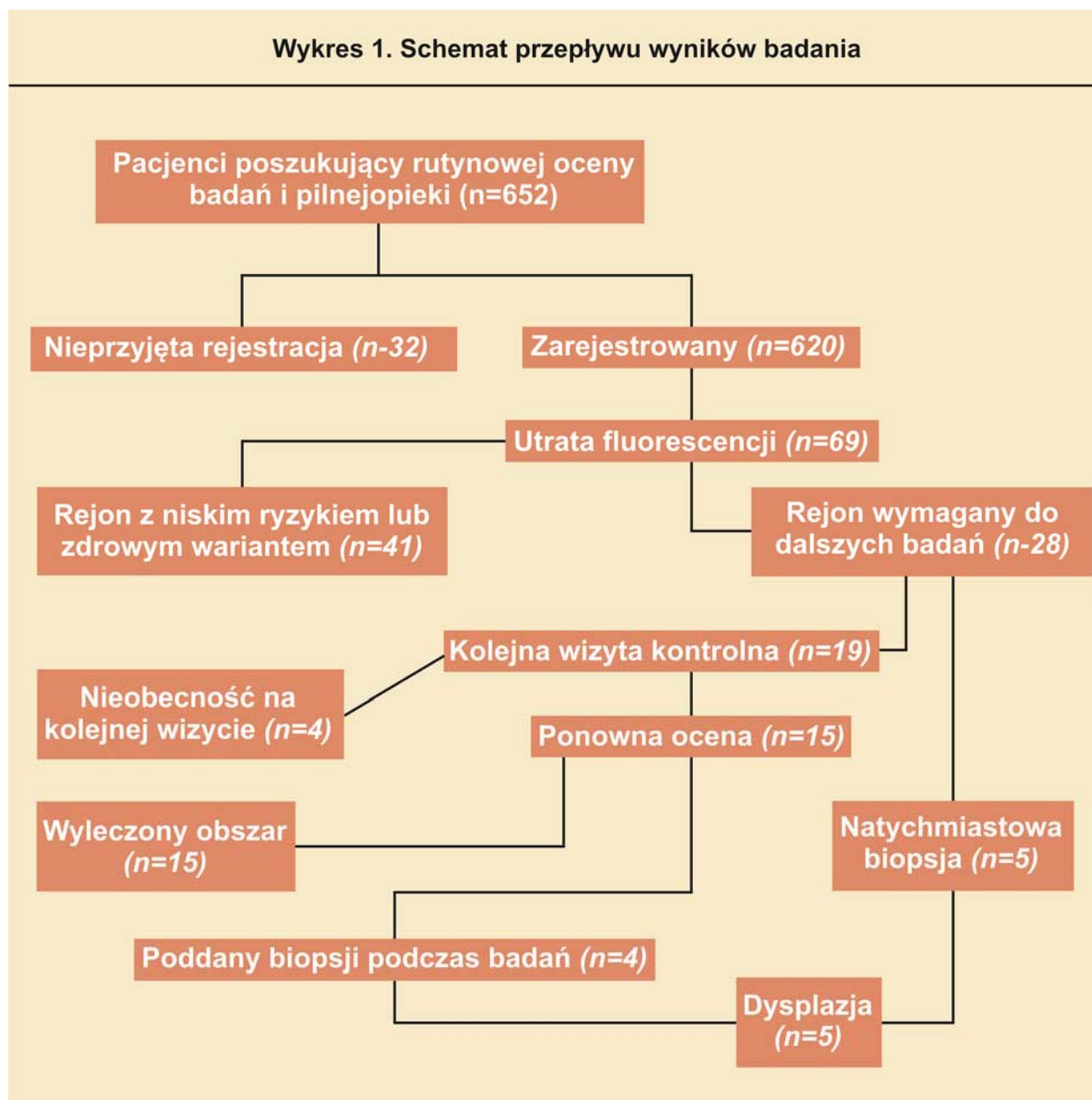
Studenci stomatologii na trzecim i czwartym roku początkowo przeprowadzali badania na wszystkich pacjentach, następne testy były prowadzone przez uczestniczący wydział. Studentów wyposażono w instrukcję obsługi prowadzenia badania klinicznego i metody NBI z przykładami prawidłowych wyników oraz zmian, również tych spowodowanych przez choroby zapalne i dysplazję. Wydział kliniki otrzymał ten sam zbiór materiałów, co studenci w postaci komputerowej instrukcji. Ponadto studenci i wydział, oprócz arkusza przedst. wyniki punktacji, otrzymali pakiet instrukcji dla każdego włączonego do badań pacjenta, które opisują metodologię badań zapewniających jakość. Zdjęcia zdrowych, prawidłowych odmian i nieprawidłowych wyników badań wykonano cyfrowo, ilustracje zaś drukowano. Instrukcja objęła około godzinę informacji i etapów działań.

W celu ułatwienia efektywności badań, wykorzystano w sumie pięć VELscope, które posiadają łącznie 12 urządzeń, a studenci korzystali z VELscope, kiedy skończyli przeprowadzać badania kliniczne. Wydział nadzorował korzystanie z VELscope i analizował badania kliniczne oraz ustalenia NBI. NBI nie zostało przeprowadzone w warunkach najbardziej idealnych, ponieważ klinika jest duża, otwarta i ciężko było zmniejszyć światło otoczenia w pomieszczeniu. Z tego powodu każdy VELscope wyposażono w 12- lub 14-calowy czarny plastikowy krążek z otworem w środku zasięgu. Tarcza ta wytwarzała cień na ustach pacjenta, znacznie poprawiając wizualizację dla LOF. Mimo że środowisko wciąż nie było idealne do zmniejszenia światła w pomieszczeniu, takie podejście pozwoliło na wykrycie wielu obszarów LOF.

| <b>Czynnik ryzyka</b>                                                             | <b>Odsetek wszystkich<br/>włączonych pacjentów</b> | <b>Odsetek pacjentów z<br/>wyraźną obecnością LOF<br/>(n=28)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Czynna aktywność palenia<br>tytoniu                                               | 21,5                                               | 32,1                                                             |
| Palenie tytoniu bezdymnego                                                        | 15,5                                               | 21                                                               |
| Historia<br>nadmiernego                                                           | 3,5                                                | 5                                                                |
| Zaniedbana higiena jamy<br>ustnej                                                 | 14,5                                               | 15,6                                                             |
| Cukrzyk poddany czynnym<br>badaniom                                               | 9,5                                                | 11,5                                                             |
| Historia jakiegokolwiek<br>choroby                                                | 9                                                  | 12,5                                                             |
| Historia choroby osłabiającej<br>układ odpornościowy lub leki<br>immunosupresyjne | 7,5                                                | 14,1                                                             |

**Tabela 1. Czynniki ryzyka raka jamy ustnej u pacjentów podczas badań (n=620)**

**Wykres 1. Schemat przepływu wyników badania**

**Wykres 1. Schemat przepływu wyników badania**

| Diagnoza zmiany                            | Liczba pacjentów |
|--------------------------------------------|------------------|
| Liszaj płaski                              | 2                |
| Zapalenie                                  | 2                |
| Łagodna dysplazja                          | 3                |
| Przejęcie z łagodnej do ciężkiej dysplazji | 2                |

**Tabela 2. Wyniki biopsji**



| Rodzaje wykrytych zmian błony śluzowej | Względna częstotliwość |
|----------------------------------------|------------------------|
| Rana pourazowa                         | Częsty                 |
| Liszaj płaski                          | Okazjonalny            |
| Dysplazja                              | Rzadki*                |
| Zapalenie czerwieni warg               | Częsty                 |
| Migrujące zapalenie języka             | Okazjonalny            |
| Pęknięty język                         | Okazjonalny            |
| Zapalenie gardła i migdałków           | Częsty                 |
| Opryszczka wargowa                     | Okazjonalny            |
| Nawracające afty                       | Okazjonalny            |
| Kandydoza                              | Okazjonalny            |
| Leukoplakia                            | Okazjonalny            |
| Infekcje bakteryjne błony śluzowej     | Rzadki                 |
| Zapalenie drobnych przewodów śluzowych | Okazjonalny            |

Częsty = ~ 10% lub więcej; Okazjonalny = < 10%; Rzadki = < 1%.

\*Blisko 1% częstości występowania u osób tego badania

**Tabela 3. Rodzaje zmian wykrytych podczas połączenia badań klinicznych z metodami diagnostycznymi NBI.**

## Wyniki

Pięć procent pacjentów odmówiło wzięcia udziału w przedsięwzięciu po zapoznaniu się z formularzem zgody i dyskusji z badającym na temat poszczególnych etapów badania. Najczęstszymi przyczynami spadku liczby pacjentów były ich obawy, że światło może zaszkodzić, lub strach, że mogą zostać wykryte nieprawidłowości. Jednak ogólnie rzecz biorąc, pacjenci najczęściej akceptowali procedury i wyrażali swoje uznanie, że do oceny ich stanu zdrowia będzie użyta nieinwazyjna pomoc diagnostyczna. Przyłączenie NBI do procesu egzaminacyjnego, która przedłuża wizytę lekarską do dwóch minut, nie jest zawarta podczas tych badań, ponieważ nie stanowią części rutynowej procedury diagnostycznej. Wielu pacjentów opowiadało o doświadczeniach przyjaciół lub krewnych, którzy borykali się z rakiem jamy ustnej, i pozytywnie oceniali zaangażowaną pracę kliniki.

Kobiety w przedziale wiekowym 18-85 lat stanowiły 55% z 620 pacjentów, 21,5% pacjentów zgłosiło się do usytuowania się w kategorii aktywnych palaczy, a 15,5% przyznało się do wczesnego palenia; było też kilka przypadków palenia tytoniu bezdymnego. Odnotowano 9% przypadków z wcześniejszą historią pewnego rodzaju raka, a 57% zgłoszonych miało w rodzinie historie choroby nowotworowej. 9% pacjentów zaliczono do grupy cukrzyków i obecnie są poddawani badaniom, a u 7,5% zidentyfikowano zaburzenie immunologiczne lub stan po zażyciu leku ummunosupresyjnego (tabela 1).

W 69 przypadkach wykryto LOF w obszarach, które były oznaczone jako normalne pod białym światłem. Po natychmiastowej ponownej ocenie oznaczono 41 pacjentów z rejonem subtelnej LOF, która może być wyjaśniona w wahaniach cech zdrowych tkanek. Natomiast 28 pacjentów wysłano na natychmiastową biopsję lub wizytę.

5 z nich zgodziło się na natychmiastową biopsję, a czterech postanowiło pójść na dodatkowe badania do swego lekarza dentysty. Pozostałych 19 osób zostało wpisanych na badania uzupełniające do przeprowadzenia w ciągu dwóch tygodni. U 15 pacjentów, którzy wrócili do ponownych badań, tkanka nie zawierała LOF ani klinicznych zmian lub nieprawidłowości, NBI wykryto u 11 pacjentów; pozostała czwórka miała LOF bez zmian. Miejsca z LOF były poddane biopsji w taki sam sposób, jak w przypadku pięciu pacjentów, którzy zgodzili się na natychmiastową biopsję.

W sumie dziewięciu pacjentów (pięciu podczas wstępnej oceny i czterech podczas kontrolnej wizyty) miało zmiany tkankowe wykryte przez NBI, ale nie pod białym światłem, ponieważ historia karty choroby pacjenta była potrzebna do dalszej oceny diagnostycznej. Po ustaleniu ryzyka i wyjaśnieniu innych możliwych metod zamiast biopsji – wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na biopsję. Jednak dwóch z nich przeprowadziło ją w innym zakładzie ze względu na kwestie ubezpieczenia.

Badania pod białym światłem wykryły różne zmiany tkanek miękkich błony śluzowej, ale nie koncentrowały się na tych, które zostały szybko wykryte przy użyciu standardowej techniki wizualnej kontroli. Ze względu na kompletność wykonano krótki opis rodzajów uszkodzeń tkanek miękkich widocznych pod białym światłem i NBI (patrz tabela 3). Zmiany te zawierają: zgryz policzka, afty, zmiany opryszczkowe, przeniesione zapalenie języka, język mosznowy, liszaj płaski, zapalenie drobnych przewodów otwór ślinowych, kandydozę i zapalenie warg. Wykryto również zapalenie migdałków, zapalenie gardła, brodawczaki, blizny, leukoplakię oraz ropne opróżniania [tak powinno być]. Te zmiany zapalne wykazały składniki LOF, a w większości jej przypadków miało ono poważniejszy stopień ryzyka i nasilenie zmian zapalnych niż zostało to wykonane podczas badań klinicznych (zdj. 5-8).

Wykryto zmiany błony śluzowej pod białym światłem. Zarówno białe światło i NBI lub samo NBI szeroko rozpowszechniały się na całej jamie ustnej, nie wykazując wyraźnych zmian we wzorcach między dwoma różnymi metodami oceniania. Jak wcześniej opisano, duża liczba pacjentów miało wykryte jedno lub oba rodzaje wizualnych przeglądów zmian śluzówki. Zaobserwowano zmiany u prawie połowy pacjentów (305 z 620), jednak zdecydowana większość z nich okazała się zdrowa lub miała drobne zmiany i nie wykazali jakiegokolwiek znacznej patologii. Najczęstszymi zmianami były: zgryz policzka oraz urazy języka. Zmiany zapalne jamy ustnej, gardła i migdałków również były powszechne. Tak samo było z zapaleniem czerwieni warg oraz zmianami nabłonka ust. Przedstawiono zakres etiologii, który uwzględnił zmiany gryzienia i zwykłego rogowacenia dolnej wargi. W wielu przypadkach liszaj płaski i uogólnione zapalenie języka wykryto podczas badania pod białym światłem.

Chociaż rozmiar badania był dość spory, zróżnicowany charakter zwężeń i szeroki zakres czynników ryzyka powiązanych z rozwojem nowotworu jamy ustnej, wykluczono związek ryzyka zmian błony śluzowej z szeregiem czynników, w tym: z wiekiem, płcią, paleniem tytoniu, cukrzycą, obniżoną odpornością, lekami immunosupresyjnymi, historią choroby nowotworowej u rodziny i stanem jamy ustnej.

Niemniej to ciekawe, wykrycie u pacjentów zmian pod białym światłem, NBI lub w obu przypadkach, były bardziej prawdopodobne do zauważenia co najmniej jednego czynnika ryzyka w porównaniu do tych, co nie mieli obszarów z zmianami błony śluzowej.

54 z 69 pacjentów (78%), którzy wykazali historię palenia tytoniu, miało LOF. Te uszkodzenia błony śluzowej były również bardzo narażone na niewłaściwą higienę jamy ustnej.

## Dyskusja

Celem tego badania poprawy jakości identyfikacji zmian było uzyskanie informacji nt. przydatności jednej prostej klinicznej metody wspomagającej diagnostykę (NBI) do wykrywania zmian błony śluzowej. Uzasadnienie badania zakłada, że wspomagająca metoda diagnostyczna nie jest konieczna do wykrycia łatwo dostępnych zmian błony śluzowej pod białym światłem. Istniejące dane wykazują, że obecne metody badania nie są wystarczające do wykrycia najwcześniejszych zmian błony śluzowej, reprezentujących stany zapalne uszkodzeń lub obecność bardzo wczesnej dysplazji. Może to częściowo uwzględnić tylko niewielkie obniżenie zgonów na raka jamy ustnej od 1960 roku (1,13).

Istnieje kilka możliwych wyjaśnień, dlaczego liczba zgonów na raka jamy ustnej i jego zaawansowany stan choroby podczas diagnozy nie zmieniły się znacząco w ciągu ostatnich 50 lat (1). Brak poprawy może wynikać z wielu czynników, jednak warto zapamiętać, że w ciągu ostatnich 50 lat wzrósł odsetek ludności, która przybywa na regularne badania stomatologiczne. Wydaje się to oczywiste, że obecne metody diagnostyczne korzystają z co najmniej jednej metody wspomagającej. Wczesne wykrycie dysplazji w innych układach narządów uznano za ważny element w zakresie poprawy przeżycia. Tak więc trudno uwierzyć w to, że wczesne wykrycie potencjalnie znaczących zmian błony śluzowej, czy są one zapalne, czy dysplastyczne, nie prowadzi do poprawy wyników związanych ze stanem rakowym.

Ponieważ rak jamy ustnej jest chorobą stosunkowo rzadką, autorzy badań nie spodziewali się wykryć dużej liczby przypadków dysplazji przy pomocy badań pod białym światłem lub NBI. Byli zaskoczeni pięcioma przypadkami wczesnej dysplazji. Innym ciekawym aspektem było to, że NBI znalazło wiele obszarów stanów zapalnych i naczyniowych niezidentyfikowanych pod światłem białym. Sugerowali, że ta metodologia może być również przydatna w kategoryzacji występowania przewlekłych podrażnień i zmian zapalnych, które z czasem mogą doprowadzić do nieodwracalnych skutków tj.: włókniaków, blizn i leukoplakii.

Chociaż niektórzy mogą się obawiać, że wykrycie pięciu wyznaczonych przypadków dysplazji wydaje się wyższe niż normalne, należy podkreślić, że większość ekspertów uważa, że komórki atypii i wczesne fazy dysplazji nie mogą ujednolicić postępu do poważniejszych stanów raka jamy ustnej. Poza tym kilka przypadków dysplazji istnieje w każdym przypadku raka jamy ustnej (6, 11). W związku z tym nie jest zaskakujące to, że stopień dysplazji wyniósł w tym badaniu 0,08%. American Cancer Society ocenia okres istnienia ryzyka zachorowania na raka jamy ustnej w liczbie mniejszej niż 1 w 90 przypadkach lub 1%, dając mniejszy odsetek ludzi biorących udział w badaniach, dając wynik w postaci 0,8% (27). Z drugiej strony szybkość wykrytych zmian w bieżącym badaniu mogła być wyższa od oczekiwanej wśród pacjentów przechodzących rutynowe badania stomatologiczne i odwiedzających prywatne kliniki, ponieważ ponad 60% z nich dołączyło do badań w celu szukania pilnej opieki i mogli mieć więcej czynników ryzyka (tj. palenie tytoniu, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroby ogólnoustrojowe itd.) niż u pozostałych pacjentów.

Metodologia badania była ograniczona, ponieważ była wykonywana w warunkach klinicznych, które nie pozwoliły na ograniczenie światła w pomieszczeniu badań. Na podstawie doświadczeń autorów badań z użyciem NBI w ciemniejszych ustawieniach, prawdopodobne jest, że szereg zmian w klinice nie wykryto z LOF. Możliwe, że co najmniej jedna z tych zmian może być nawet dysplastyczna lub zapalna i może być poddana dalszym obserwacjom.

Badanie również było ograniczone, ponieważ autorzy celowo zdecydowali się na wykorzystanie stosunkowo niedoświadczonych egzaminatorów, przez to mogło obniżyć efektywność w wykrywalności zmian błony śluzowej dla obu tych metod. Autorzy chcieli przetestować użycie NBI w środowisku, przypominające ogólną klinikę niż specjalistyczną klinikę skupiającą się na wykrywaniu uszkodzeń błony śluzowej i chorób. Tak więc, wyniki ukazały wartość NBI, podczas przyłączenia ich do metod rutynowych badań diagnostycznych.

Kolejnym ograniczeniem badania było jego umiejscowienie na uniwersytecie, gdzie uczestniczący studenci i wykładowcy mogli się skupić na procesie oceny śluzówki. Badanie prowadzone na większych grupach praktyk byłoby bardziej przydatne z uwagi na stomatologów czy higienistki, którzy gwarantują przetwarzanie białego światła i NBI podczas tradycyjnych badań nad pacjentami, zarówno nowymi, jak i stałymi. Jednak pocieszające jest to, że ta wspomagająca asysta diagnostyczna pojawiła się do polepszenia wykrywania błony śluzowej, będąca niewidoczna pod białym światłem.

Autorzy byli zadowoleni, że przyłączenie NBI do procesu badań nie zwiększy wymagany czas do oceny pacjentów, gdy wykluczono proces zgody do badań. Również autorzy byli zadowoleni, że odpowiedź pacjenta była zdecydowanie pozytywna i że badania przyczyniły się do podnoszenia świadomości wśród pacjentów, u których proces badania sięga poza czysto zębopochodne problemy. Poza tym badanie może mieć poważniejszy i szerszy wpływ na ich zdrowie.

## **Podsumowanie**

Wyniki tego badania uznają NBI jako prosty wspomagający sprzęt diagnostyczny, który podczas stosowania jako element protokołu diagnostycznego. Może on pomóc lekarzom wykryć tkanki zapalne i dysplastyczne. Wykorzystanie tej technologii może szczególnie poprawić zdolność monitorowania i śledzenia początkowo wykrytych zmian, aby lepiej ocenić postęp w porównaniu do rozpoznawania i reagowania przy leczeniu niechirurgicznym. Te wyniki badań muszą być przekierowane na kolejne testy w innych warunkach do określenia ogólnej skuteczności w ogólnej praktyce. NBI zdaje się mieć potencjał przy asyście lekarskiej w dokonywaniu oceny i podejmowania decyzji związanych z tkankami błon śluzowych i podjęcia decyzji związanych z tkankami błony śluzowej i uszkodzeniami.

## **Podziękowania**

Niniejsze badanie było możliwe dzięki dofinansowaniu z darowizny NIH #T32 DE07132 i LED Dental Inc.

## **O autorach**

Dr. Truelove jest profesorem Wydziału Medycyny Jamy Ustnej University of Washington, w Seattle, gdzie dr. Taylor jest członkiem wydziału i dyrektorem kliniki pilnej opieki, dr. Griffith jest członkiem dydaktycznym i praktykuje w diagnostyce i klinice pilnej opieki, pani Huggins jest członkiem wydziału i zawodowym pracownikiem w dziale Medycyny Jamy Ustnej i stomatologiem zdrowia publicznego, a panowie Maltby i Griffith są starszymi studentami stomatologii.

Dr. Taylor również utrzymuje prywatną praktykę w Federal Way, WA. Dr. Dean ma prywatną praktykę w Bellevue, WA.

## Odniesienia

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK, eds. SEER cancer statistics review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute;2010. Available online at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/), based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER website, 2011.
2. Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK, Bradshaw PT. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: The Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control* 2010;21(4):567- 575.
3. Jaber MA. Oral epithelial dysplasia in non-users of tobacco and alcohol: An analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcome. *J Oral Sci* 2010;52(1):13-21.
4. Wang YP, Chen HM, Kuo RC, Yu CH, Sun A, Liu BY, Kuo YS, Chiang CP. Oral verrucous hyperplasia: Histologic classification, prognosis, and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2009;38(8): 651-656.
5. Szarka K, Tar I, Feher E, Gall T, Kis A, Toth ED, Boda R, Marton I, Gergely L. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24(4):314-318.
6. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: Terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):317-323.
7. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: A Swedish case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(3):201-206.
8. Yang SW, Lee YS, Chen TA, Wu CJ, Tsai CN. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiol* 2009;33(2):118-122.
9. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: A potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80(2):274-281.
10. Skamagas M, Breen TL, LeRoith D. Update on diabetes mellitus: Prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral Dis* 2008; 14(2):105-114.
11. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37(1):1-10.
12. Weijers M, Ten Hove I, Allard RH, Bezemer DP, van der Waal I. Patients with oral cancer developing from pre-existing oral leukoplakia: Do they do better than those with de novo oral cancer? *J Oral Pathol Med* 2008;37(3):134-136.
13. Shuman AG, Entezami P, Chernin AS, Wallace NE, Taylor JM, Hogikyan ND. Demographics and efficacy of head and neck cancer screening. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(3):353-360.
14. Pimple SA, Amin G, Goswami S, Shastri SS. Evaluation of colposcopy vs. cytology as secondary test to triage women found positive on visual inspection test. *Indian J Cancer* 2010;47(3): 308-313.
15. Ahmed NU, Haber G, Semanya KA, Hargreaves MK. Randomized controlled trial of mammography intervention in insured very low-income women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1790-1798.
16. Gupta A, Singh M, Ibrahim R, Mehrotra R. Utility of toluidine blue staining and brush biopsy in precancerous and cancerous oral lesions. *Acta Cytol* 2007;51(5):788-794.
17. Mehrotra R, Singh MK, Pandya S, Singh M. The use of an oral brush biopsy without computer-assisted analysis in the evaluation of oral lesions: A study of 94 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(2):246-253.
18. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010;42(8):613-619.
19. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42(5):351-359.
20. Tada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Katada N, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Muto M. Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010;42(3):185-190.
21. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP. Fluorescence

visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. Clin Cancer Res 2006;12(22):6716-6722.

22. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, Macaulay C, Rosin MP. Direct fluorescence visualization of clinically occult highrisk oral premalignant disease using a simple hand-held device. Head Neck 2007;29(1):71-76.

23. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy

RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. Clin Cancer Res 2006;12(22):6716-6722.

24. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc 2010;141(2):151-156.

25. tton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: A systematic review of the literature. J Am Dent Assoc 2008;139(7):896-905.

26. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.

27. Huff K, Stark PC, Solomon LW. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. Gen Dent 2009;57(1):34-38.

## Producent

LED Dental Inc., Burnaby, British Columbia, Kanada 888.541.4614, [www.velscope.com](http://www.velscope.com)  
Opublikowane za zgodą Academy of General Dentistry. © Copyright 2011 przez Academy of General Dentistry. Wszelkie prawa zastrzeżone.

## Ćwiczenie nr. 287

### Badanie przesiewowe raka jamy ustnej

#### Kod podmiotu 736

15 pytań do tego ćwiczenia opiera się na artykule “Obrazowanie wąskopasmowe (światło) błony śluzowej jamy ustnej u rutynowych pacjentów dentystycznych. Część I: Ocena wartości w wykrywaniu zmian błony śluzowej” na stronach 281-289. Ćwiczenie to zostało opracowane przez Daniela S. Geare, doktora stomatologii, we współpracy z Komisją Samokształcenia Stomatologii Ogólnej.

Przeczytanie artykułu i pomyślne ukończenie ćwiczenia pozwoli Tobie:

- zrozumieć, jakie są typowe cechy bakterii;
- zrozumieć metody kliniczne diagnozowania skutków ubocznych bakterii; oraz
- zrozumieć wartość obrazowania wąskopasmowego (światła) w rozpoznawaniu zmian w błonie śluzowej.

#### 1. Obrazowanie wąskopasmowe (światła) (NBI) jest skuteczne w wykrywaniu:

- 1 dysplastycznych zmian tkanek
- 2 zmian barwy tkanek
- 3 grubości tkanek
- 4 rozbieżności między zębem a przyzębiem.

#### 2. Cel NBI obejmuje wszystkie poniższe elementy, z wyjątkiem:

- 1 Ustalanie wartości NBI u starszych, zagrożonych pacjentów
- 2 Badanie wartości dodawania NBI do standardowego badania jamy ustnej
- 3 Ustalenie, czy NBI może wykrywać raka jamy ustnej
- 4 Aby określić, czy badania doustne można poprawić za pomocą NBI

**3. Ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej w ciągu życia jest większe niż ryzyko rozwoju wszystkich następujących nowotworów z wyjątkiem:**

- 1 mózgu
- 2 przełyku
- 3 układu limfatycznego
- 4 trzustki

**4. Jaki jest odsetek pięcioletniego przeżycia raka jamy ustnej?**

- 1 25%
- 2 46%
- 3 53%
- 4 69%

**5. Które z poniższych czynników wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jamy ustnej?**

- 1 erytroplakie
- 2 przewlekłe zakażenie bakteryjne
- 3 przewlekłe zapalenie osębnicy
- 4 ostre zmiany pourazowe

**6. Dlaczego badanie wizualne i dotykowe jest ograniczone w wykrywaniu raka jamy ustnej?**

- 1 Nie może wykryć komórkowych zmian
- 2 Jest ograniczone teksturą tkanki
- 3 Jest za dużo fałszywych alarmów
- 4 Zmiany jamy ustnej różnią się barwami

**7. Które z poniższych nie jest czynnikiem ryzyka raka jamy ustnej?**

- 1 Status etniczny
- 2 Nadmierne spożycie alkoholu
- 3 Wczesny nowotwór
- 4 Przewlekła choroba przyzębia

**8. Wykazano, że NBI ma wartość w wykrywaniu:**

- 1 zakresu rozpadu
- 2 złośliwej choroby
- 3 przepływu krwi w stanach zapalnych tkanek
- 4 jakości przytwierdzonego dziąsła

**9. Narzędzia diagnostyczne dostępne obecnie dla lekarzy do pomiaru zmian śluzówki**

**obejmują wszystkie poniższe, z wyjątkiem:**

- 1 barwienia
- 2 cytologii
- 3 biopsji
- 4 komputerowej wizualizacji

**10. Metody stosowane w celu poprawy wczesnego wykrywania zmian w błonie śluzowej**

**mogą:**

- 1 poprawić rokowanie
- 2 przedłużyć chorobowość
- 3 kontrolować śmiertelność
- 4 zmniejszyć częstotliwość występowania

**11. NBI używa niebieskiego światła, które wykrywa wszystkie następujące zmiany tkanki,**

**z wyjątkiem:**

- 1 fizycznych
- 2 naczyniowych
- 3 komórkowych
- 4 tekstury

**12. Zapalne lub bardzo unaczynione tkanki pochłaniają światło i wydają się być ciemne.**

**Natomiast rak jamy ustnej absorbuje światło, lecz wydaje się być jaśniejszy ze względu na zmiany komórkowe nowotworu.**

- 1 Oba stwierdzenia są prawdziwe
- 2 Pierwsze zdanie jest prawdziwe, drugie fałszywe
- 3 Pierwsze zdanie jest fałszywe, drugie prawdziwe
- 4 Oba stwierdzenia są fałszywe

**13. Podczas badania wykryto zmiany dysplastyczne w następujących miejscach z wyjątkiem:**

- 1 Bocznej części języka
- 2 Wargi
- 3 Policzka
- 4 Wyrostka zębodołowego

**14. Która z poniższych była jedną z najczęstszych zmian śluzówki wykrytych podczas badania pod białym światłem?**

- 1 Ugryzienie policzków
- 2 Ugryzienie języka
- 3 Kandydoza
- 4 Infekcja bakteryjna

**15. W ciągu ostatnich 40 lat zaobserwowano jedynie niewielkie zmniejszenie liczby zgonów z powodu raka jamy ustnej. Istniejące dane wskazują, że metody badań były niewystarczające do wczesnego wykrywania zmian śluzówki.**

- 1 Oba stwierdzenia są prawdziwe
- 2 Pierwsze zdanie jest prawdziwe, drugie fałszywe
- 3 Pierwsze zdanie jest fałszywe, drugie prawdziwe
- 4 Obie instrukcje są fałszywe

Formularz odpowiedzi i instrukcje znajdują się na stronach 319-320.

Odpowiedzi na to ćwiczenie należy odebrać do 30 czerwca 2012 r.

fach-med®