



Ocena podjęcia decyzji protokołu do polepszenia skuteczności VELscope™ w ogólnej praktyce dentystycznej: ocena prospektywna

Nirav Bhatia, Marie Anne T. Matias, Camile S. Farah [†]



The Australian Centre for Oral Oncology Research & Education, Brisbane, QLD 4000, Australia
The University of Queensland, UQ Centre for Clinical Research, Herston, QLD 4029, Australia

Informacje o artykule

Historia artykułu :

Otrzymano 25 marca 2014
Otrzymano ponownie 11 lipca 2014
Przyjęto 14 lipca 2014
Dostępny online 2 sierpnia 2014

Słowa kluczowe:

Rak jamy ustnej
Wczesne wykrycie raka
Wizualizacja fluorescencji
Stany przedrakowe
Czułość i swoistość

Podsumowanie

Wprowadzenie: VELscope™ jest urządzeniem zaprojektowanym w celu wykrycia potencjalnie złośliwych chorób błony śluzowej jamy ustnej na wczesnym etapie za pomocą bezpośredniej auto-fluorescencji tkanek. Poprzednie badania wykazują, że to urządzenie ujawnia wysoki wskaźnik fałszywych alarmów. To badanie ocenia podjęcie decyzji protokołu na wykrycie śluzówki ustnej używając konwencjonalnych badań jamy ustnej i VELscope™ w ogólnej praktyce stomatologicznej.

Materiały i metody: Lekarze stomatologiczni badali uszkodzenia błony śluzowej na 305 wybranych pacjentach. Najpierw korzystali z światła żarówki (tj. badanie konwencjonalne jamy ustnej, znane jako: COE), następnie z VELscope™, a na końcu porównali uzyskane wyniki podczas tych dwóch badań. Następnym etapem było podjęcie decyzji protokołu. Pacjenci byli poddani kontrolnym badaniom lub zapisani na badania konsultacyjne u stomatologa, natomiast biopsja była przeprowadzona zgodnie z wymogami na potrzeby ostatecznej diagnozy.

Wyniki: 146 pacjentów miało przynajmniej jedną zmianę śluzówki w jamie ustnej, a w sumie wykryto 222 zmiany. COE wykryło 161 uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej i 61 dodatkowych uszkodzeń zostały wykryte przez VELscope™. COE pokazał 44.0% czułości i 99.0% swoistości, podczas gdy VELscope™ miał 64.0% czułości i 54.3% swoistości.

W przypadku protokołu, siła czułości i swoistości były w 73.9% i 97.9%.

Wniosek: Wykorzystanie podjęcia decyzji odpowiedniego protokołu podczas tego badania wykazało wykrycie dodatkowych uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej, które wymagają dalszych badań specjalistycznych przy użyciu VELscope™ do rutynowej praktyki stomatologicznej, będąca nieszkodliwa dla pacjenta.

©2014 Elsevier Ltd. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Wstęp

Rak jamy ustnej zalicza się do szóstego najczęstszego nowotworu, gdzie w 2008 roku przypisano odsetek ok. 263,900 nowych przypadków i 128,000 zgonów [1]. 90% nowotworów jamy ustnej są wyznaczone jako rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (w skrócie: OSCC) [2]. Pomimo tego, że nasza wiedza na temat tej choroby jest coraz bardziej rozległa, odnotowano, że w ciągu ostatnich trzech lat wskaźnik przeżycia 5 lat utrzymuje się w 50% [2]. Nieprawidłowe rokowanie nowotworów jamy ustnej jest w dużej mierze związane z opóźnionym rozpoznaniem umiejscowienia choroby, gdzie szanse przeżycia są na pograniczu 83%, w porównaniu do 32%, gdy nowotwór jest w przerzutach [3,4]. Niemal połowa obecnych nowotworów jamy ustnej są w zaawansowanym stadium, mimo że jama ustna to obszar, który można łatwo zobrazować przez lekarzy ogólnych i stomatologów [5]. Ponadto, znaczna część OSCC są poprzedzone przez widoczne zmiany błony jamy ustnej [3].

[†] Corresponding author. Address: The Australian Centre for Oral Oncology Research and Education (ACORE), PO Box 88, Royal Brisbane & Women's Hospital, Herston, QLD 4029, Australia. Tel.: +61 7 3012 8760; fax: +61 7 3012 7960.

E-mail address: camile@oralmedpath.com.au (C.S. Farah).

Badania wzrokowe stanowią bieżącą normę do wykrycia potencjalnie złośliwych zaburzeń jamy ustnej (w skrócie OPMD) i OSCC [6]. Białe, czerwone, lub połączenie tych kolorów z wzmocnieniem i utrwaleniem dwuznacznie wykazują choroby nowotworowe [6]. Jednak obecnie 10–20.5% populacji ma uszkodzenia, z których większość stanowią łagodne przypadki [7–9]. Konwencjonalne badania ustne (zwane COE) są słabe w różnicowaniu łagodnych zmian od OPMD i nowotworów [10]. Następnie, histologicznie potwierdzona dysplazja i rak mikro-inwazyjny były klinicznie odkryte w zdrowej błonie śluzowej i najwidoczniej będą pominięte przez COE [11]. Mając to na uwadze, opracowano nowe technologie, które podkreślają OPMD, aby pomóc lekarzom w wykrywaniu i leczeniu tych zmian na wczesnym etapie [12–15].

VELscope™ (LED Medical Diagnostics Inc., Barnaby, Kanada) to nieinwazyjne, przenośne urządzenie przeznaczone do wizualizacji wczesnych zmian błony śluzowej oparte na zasadach auto-fluorescencji tkanek [16,17]. VELscope™ emituje światło w 400–460 nm, które pobudza wewnętrzne tkanki błony śluzowej jamy ustnej. W rezultacie, nabiera błąd zielonego koloru w trybie auto-fluorescencji [16,18]. Zaburzona tkanka wiąże się z utratą auto-fluorescencji (LAF) i jest ona ciemna, w przeciwieństwie do otaczających tkanek (patrz rys. 1) [19]. Proponuje się, że dysplazja jest związana ze zmianami przedrakowymi, powodując LAF [18].

Zmiany chorobowe, które całkowicie się blanszują pod ciśnieniem i wracają do neutralnego wzoru fluorescencji, należy uznać za negatywne LAF [16]. Powyższe zjawisko jest nazywane diaskopijną fluorescencją.

VELscope™ jest sprzedawany do ogólnych praktyk stomatologicznych lub medycznych do użytku jako dodatek do COE, który ma wykryć nieprawidłowości błony śluzowej jamy ustnej. Poprzednie artykuły odnotowały, że to urządzenie będzie skuteczne w określaniu granic guza, które wykraczają poza klinicznie widoczny margines uszkodzeń podczas usuwania nowotworów jamy ustnej [19]. To także skuteczne urządzenie do wykrycia dysplazji u pacjentów z OSCC [20].

Wykazano, że VELscope™ jest bardzo czuły w zakresie wykrywania ciężkiej dysplazji i OSCC. Jednakże, jego zdolność do wykrywania dysplazji na wczesnym etapie został zakwestionowany z powodu wielu fałszywych negatywnych wyników [16,21–24]. Autorzy mają również obawy, że VELscope™ ma tendencję do przecenienia nieprawidłowości z szeregiem łagodnych zmian pod LAF [16,21–26]. Farah i inni podkreślali ważność klinicznej interpretacji zmian po badaniach VELscope™, a nie opierając się na samych ustaleniach LAF. Również podkreślali wartość diaskopijnej fluorescencji [16]. Badania wykorzystujące VELscope™ na rutynowych badaniach wykazały wzrost wskaźników wykrywania dysplazji nabłonka, lecz wiele przypadków były fałszywymi alarmami [22,27,28]. Podczas przeglądu zmian z LAF, może ona ograniczyć liczbę fałszywych alarmów. Do tej pory żadne badania nie oceniały znaczenia diaskopijnej fluorescencji w ogólnej praktyce [29].

Celem tego badania było podkreślenie wartości VELscope™ jako uzupełnienie COE dla dentystów (GDP). Głównym celem była ocena modelu na rutynowych badaniach ustnej śluzówki pacjentów, zarówno COE, jak i VELscope™, a także do podjęcia właściwej decyzji do protokołu dla skierowania pacjenta. Wtórny celem było ocena czułości i swoistości COE, VELscope™ i połączonych badań na wykrycie OPMDs i OSCC w gabinecie lekarskim.

Materiały i metody

Rekrutacja pacjentów

Na potrzeby badań zaproszono pacjentów na uczestnictwie w ogólnych leczeniach stomatologicznych prowadzonych w Szkole Stomatologii

University of Queensland. Przyjęto trzystu pięciu uczestników w badaniu od maja 2012r. do grudnia 2013r. Jedynie wykluczono pacjentów poniżej 18 roku życia i tych, którzy nie chcieli brać udziału lub nie wyrazili zgody. Wszyscy pacjenci byli badani tylko przez jednego lekarza stomatologicznego (autor NB). Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi ludzkiej etyki, zatwierdzonej przez Szkołę Stomatologiczną University of Queensland (nr projektu: 1204), i został opatentowany zgodnie z wytycznymi STARD [30].

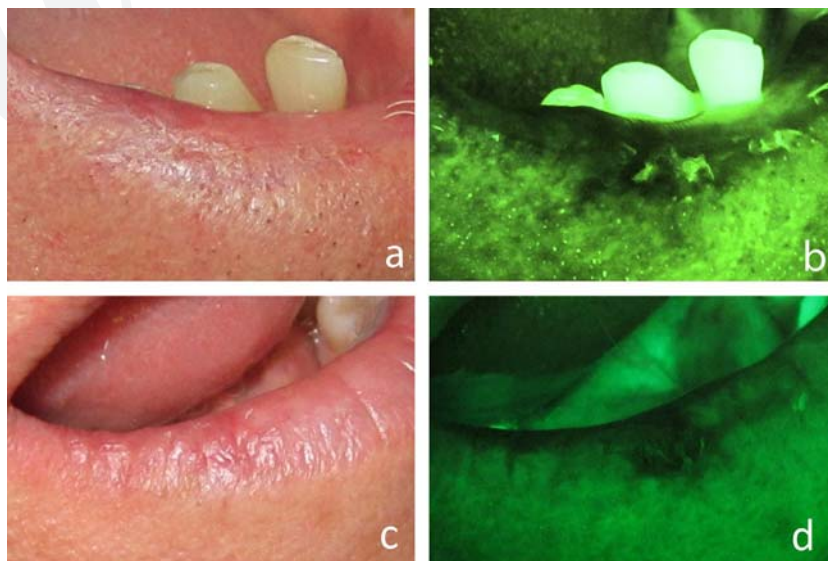
Protokół badań klinicznych

Zbadano pacjentów za pomocą podjęcia decyzji odpowiedniego protokołu, który był specjalnie opatentowany na potrzeby tego badania (patrz rys. 3).

Krok 1. Podstawowe informacje: Wszystkich pacjentów odnotowano pod względem: wieku, płci, historii palenia tytoniowego, spożycia alkoholowego, stosowania płynu do płukania ust i rocznego dochodu gospodarstwa domowego.

Krok 2. COE: Wykonano COE pod żarówką lampy zabiegowej i szczegóły dotyczyły wszelkich uszkodzeń ustnej błony śluzowej. Obserwacje były notowane. Jak wcześniej wspomniano, zarejestrowano lokalizację, rozmiar, łatwość widoczności i odrębności granicy zmian [16]. Przegrupowano wszystkie zmiany wg klinicznego opisu, a następnie podzielono je na cztery kliniczne kategorie [16]: jednorodna leukoplakia, niejednorodna leukoplakia, zmiany liszajowate i „inne”. Decyzja została podjęta wg klinicznych objawów i cech, czy dane zmiany wymagały przeglądu lub skierowania OMS na potrzeby dalszej oceny. Niejednorodne zmiany były uznane za podejrzane dla dysplazji i oznaczone przez ogólnego lekarza stomatologicznego. Fotografowano uszkodzenia przy pomocy aparatu Canon A2200.

Krok 3. Badanie VELscope™: Ponownie wykonano badanie klinicznie, tym razem z VELscope Vx™ i wszystkie uszkodzenia z LAF oceniano przez diaskopijną fluorescencję. Szczegóły dotyczące wszystkich zmian widoczne pod VELscope™ zostały nagrane, by następnie ponownie je sfotografować przy użyciu aparatu Canon A2200 z VELscope™. Kiedy tkanki chorobowe potwierdziły LAF bez blanszowania, poproszono o skierowanie do OMS, w oparciu o odkrycia VELscope™. Natomiast zmiany chorobowe, które miały LAF i były w pełni blanszowane, zalecano do przeglądu w oparciu o odkrycia VELscope™.



Rys. 1. Zmiany chorobowe na dolnej wardze (a); te same zmiany pod VELscope™, gdzie widoczna jest utrata (ciemny obszar) i zysk (jaśniejszy obszar) fluorescencji (b). Rozpoznanie histopatologiczne: OSCC. Zmiana z słabą wizualizacją z COE na dolnej wardze (c); ta sama zmiana pod VELscope™, gdzie widoczna jest utrata fluorescencji (d). Rozpoznanie histopatologiczne: zapalenie czerwieni warg.

Częściowo blanszowane zmiany chorobowe były zalecane dla przeglądu przez lekarza, jak i skierowania na podstawie obserwacji VELscope™.

Oprócz klinicznej oceny i decyzji, zarejestrowano odpowiedzi na poniższe pytania: (1) Czy VELscope™ mógł wykryć dodatkowe zmiany chorobowe?, (2) Czy VELscope™ polepszył widoczność?, (3) Czy VELscope™ zmienił kategorię diagnozy tymczasowej/klinicznej?

Krok 4 Połączone badania: Po badaniu VELscope™, obszary z LAF były ponownie ocenione klinicznie podczas tej samej wizyty lekarskiej. Podjęto dalszą decyzję dla wszystkich zmian z badań zarówno klinicznych i odkryć VELscope™ oraz rozważano przeprowadzenie przeglądów. Tam, gdzie udało się wykryć LAF na podstawie opinii klinicznej (np.: pigmentacja czy unaczynienia), nie dokonano żadnych dalszych badań. Oznaczono również zmiany, które były podejrzane dysplazją w oparciu na COE i były skierowane do OMS przez lekarza ogólnego. Natomiast zmiany niepodejrzane dysplazją w oparciu na COE, lecz na LAF, nie mogły być sądzone z klinicznych przyczyn i były przekazane do obserwacji przez lekarza ogólnego. Pacjenci, którzy musieli poddać się przeglądowi, zostali ponownie wezwani po upływie 14 dni, aby umożliwić gojenie lub rozpoznanie zmian w przypadku możliwych urazów. Przesłano zdjęcia do bezpiecznego przechowywania danych w „chmurze” (Dropbox; Dropbox Inc., San Francisco, CA, USA) i ocenione przez lekarza stomatologicznego (autor CSF), który ma ogromne doświadczenie w stosowaniu VELscope™. Ta procedura jest określana jako żądanie telemedycyny.

Krok 5. Spotkanie przeglądowe: Podczas spotkania przeglądowego (14 dni po wstępnej konsultacji), powtórzono połączone badanie. Jeśli zmiany były wyleczone, nie podjęto się żadnych kolejnych obserwacji (rys. 2). Uszkodzenia, które nie uległy zmianom lub nie dało się ich udokumentować jako stany łagodne, zapisane przez lekarza ogólnego (określone jako skierowanie lekarskie) (Fig. 3). Poprzedzając to, lekarz ogólny zażądał telemedycyny, która jest poddana przeglądowi lekarskiej, a pacjentów określono zgodnie z ustaleniami OMS (autor CSF).

Krok 6. Termin odwołania: oceniono wszystkich badanych pacjentów ich uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej przez OMS (autor CSF) i przeprowadzono biopsję skalpelem przy miejscowym znieczuleniu. Ze względów etycznych, poddano biopsji jedynie klinicznie podejrzane

zmiany (tj. złośliwości czy dysplazji), lub tych rejonów badane pod VELscope™ sugerujące obecność nowotworu lub dysplazji.

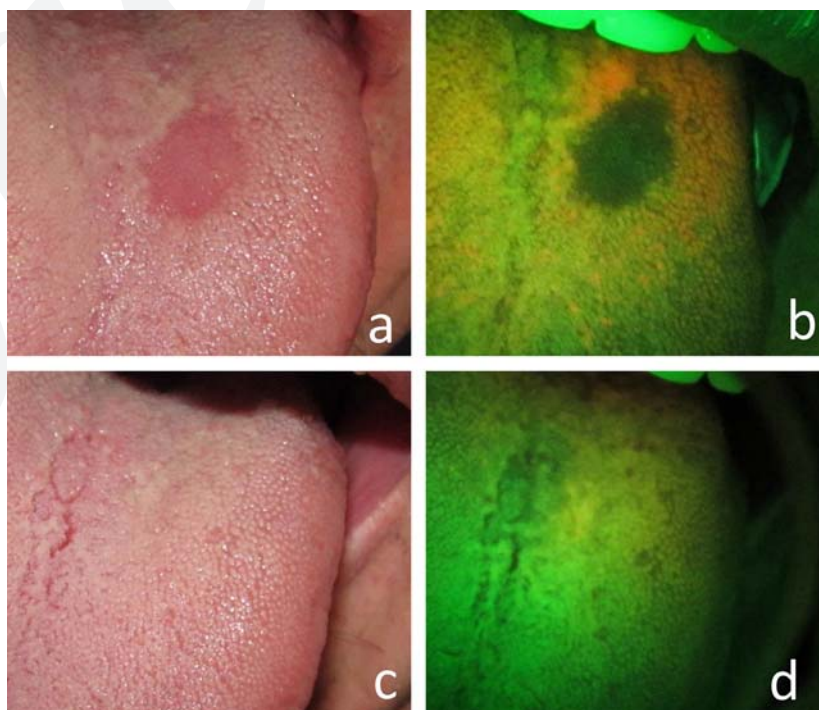
Analiza statystyczna

Wprowadzono dane do bazy danych przy użyciu programu Microsoft Access 2010 (Microsoft, Waszyngton, USA) i eksportowano do programu Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Waszyngton, USA) do dalszej analizy za pomocą programowania R (www.r-project.org). Kalkulowano związki między kategoriami LAF, klinicznymi, referencyjnymi i wzory leczenia korzystając z dokładnego testu Fisher'a z korektami do wielu testów. Uznano wartość $p < 0.05$ jako znaczącą. Wykonano test post hoc za pomocą parowania dokładnych testów Fisher'a. Kalkulowano czułość, swoistość, wartości pozytywne i negatywne COE, badanie VELscope™ oraz połączone badanie w przeglądzie. Decyzję, którą skierowano do pacjenta wykazała pozytywny wynik. Żądanie telemedycyny było priorytetem ze wskazaniem, że wymagana była konsultacja jako pozytywny wynik – to jest określone jako skierowanie OMS. Również istotne było rozpoznanie histopatologiczne, która była zalecana do zmian biopsji. Ponadto, przeprowadzono analizę na VELscope™ odnośnie częstotliwości wykrycia nowych zmian chorobowych lub zmian tymczasowej diagnozy klinicznej.

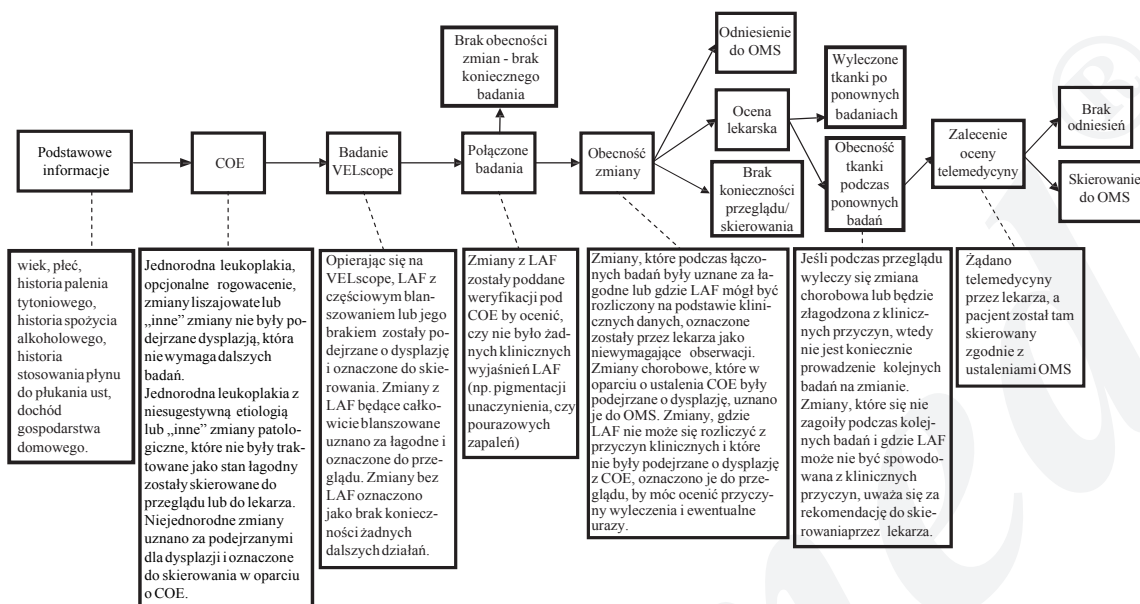
Wyniki

Zbadano 305 pacjentów za pomocą decyzji protokołu. Dane demograficzne pacjentów są podsumowane w tabeli 1.

Przedstawiono stu czterdziestu sześciu pacjentów (47.9%) z co najmniej jedną zmianą śluzówki jamy ustnej i w sumie wykryto 222 zmian. Większość z nich wystąpiło na śluzówce jamy ustnej, po niej następuje zewnętrzna część wargi (tabela 2). Ujawniono COE 161 zmian, z których 91 wyświetliło LAF. Wykryto kolejne 161 zmian przy użyciu VELscope™, 58 z nich wyświetliło LAF; natomiast wyświetlono 3 przyrosty fluorescencji nie związanych



Rys. 2. Język geograficzny na grzbietowej części języka (a); ta sama zmiana pod VELscope™, gdzie widoczna jest utrata fluorescencji (b); ten sam obszar widoczny pod COE po dwóch tygodniach, gdzie została wyleczona zmiana (c); ten sam obszar na ponownych badaniach, tym razem pod VELscope™ z normalnym wzorcem fluorescencji (d).



Rys. 3. Podsumowanie decyzji protokołu.

Tabela 1.

Demografia pacjentów (n = 305)

Cechy charakterystyczne	Mężczyzna (n = 147)	Kobieta (n = 158)	W sumie (n = 305)
Wiek, tj.	49.3 ± 16.0	50.1 ± 13.8	49.7 ± 14.9
Obecni/byli palacze	77 (52.4%)	68 (43.0%)	145 (47.5%)
Wskaźnik palenia tytoniu (tj. paczka rocznie)	16.6 ± 2.2	15.0 ± 2.0	15.9 ± 1.3
Obecni/byli konsumenci wyrobów alkoholowych	116 (78.9%)	96 (60.8%)	212 (69.5%)
Obecny palacz i konsument wyrobów alkoholowych	23 (15.6%)	18 (11.4%)	41 (13.4%)

Tabela 2.

Umiejscowienie zmian chorobowych (n = 222).

Lokalizacja zmiany	Częstotliwość, n (%)
Błona śluzowa jamy ustnej	80 (36.0%)
Zewnętrzna strona warg	36 (16.2%)
Podniebienie twarde	33 (14.9%)
Język	23 (10.4%)
Grzbiet wypustkowy	15 (6.8%)
Poduszeczka tłuszczowa zatronkowcowa	9 (4.0%)
Śluzówka	9 (4.0%)
Przedsionek	7 (3.2%)
Dno jamy ustnej	5 (2.2%)
Dziąsła	4 (1.8%)
Podniebienie miękkie	1 (0.5%)

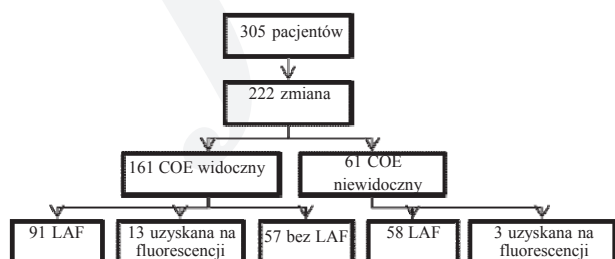
Tabela 3.

Opis zmiany na COE (n = 161).

Opis zmiany	Frequency, n (%)
jednorodna	55 (34.2%)
barwnikowa	21 (13.0%)
kresa biała	15 (9.3%)
naczyniowa	14 (8.7%)
urazowa	11 (6.8%)
wrzodowa	11 (6.8%)
niejednorodna	8 (5.0%)
wybroczyny	2 (1.3%)
inne	24 (14.9%)

W rys. 5 podsumowano działania zmian następnych. Nie było tam istotnego związku między obecnością zmiany śluzówki w jamie ustnej pod względem palenia tytoniowego, spożycia alkoholu, stosowania płynu do płukania ust, dochodu gospodarstwa domowego, czy płci. Jednak, odsetek pacjentów powyżej 45 roku życia miał wysokie prawdopodobieństwo do posiadania zmian chorobowych błony śluzowej jamy ustnej w porównaniu do tych, co ukończyli równe lub mniej niż 45 lat ($p = 0.044$).

VELscope™ ulepszył wykrywanie zmian u 61 pacjentów (20.0%) i wykryło kolejne zmiany u 49 pacjentów (16.0%). VELscope™ zmienił również wstępne rozpoznanie choroby u 39 pacjentów (12.8%). Wśród 161 wykrytych zmian z COE, VELscope™ zwiększył widoczność 16 (9.9%) zmian, które 7 (4.3%) z nich były bardziej widoczne pod COE. Granica widoczności również zwiększyła się w 21 zmianach (13.0%) dzięki VELscope™, podczas gdy COE zapewniło większą odrębność granicy 7 zmian (4.3%).



Rys. 4. Wizualizacja zmian pod COE i VELscope™.

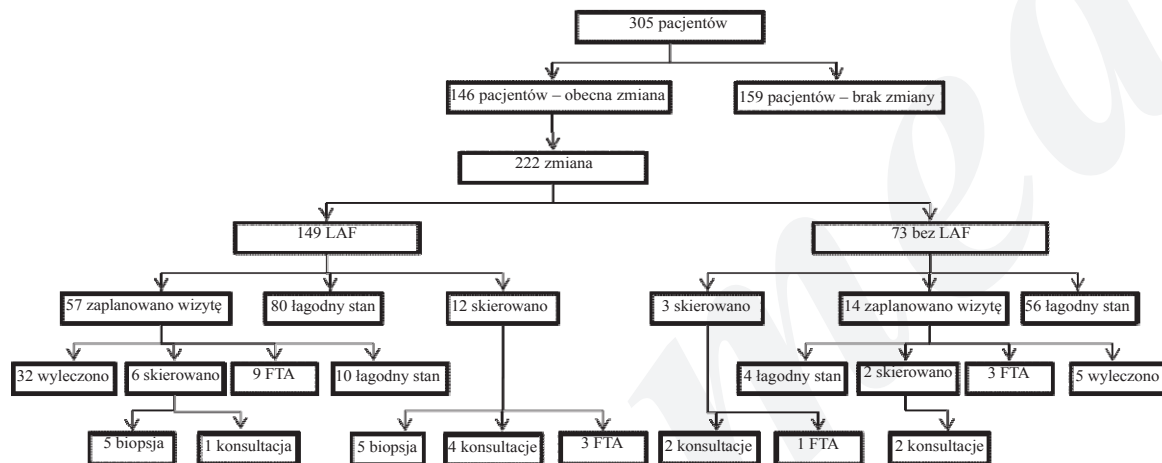
z LAF (rys. 4). Jednorodna leukoplakia był najczęstszą widoczną zmian, podczas gdy „inne” zmiany przedrakowe były najczęstszą kategorią kliniczną (tabela 3 i 4).

Wśród wykrytych 222 zmian, 71 poddano przeglądowi, natomiast 15 przekazane lekarzowi stomatologicznemu bez koniecznej oceny. Podczas wstępnych badań, określono trzynastu pacjentów z OMS, gdzie zmiany miały wskazania kliniczne, które są długotrwałe, lub pacjent odmówił

Tabela 4.

Cechy fluorescencji w stosunku do zmian klinicznych kategorii zgodnie z lekarskimi ustaleniami. (n, %).

Kliniczna kategoria	Bez LAF	LAF z całkowitym blanszowaniem	LAF z częściowym blanszowaniem	LAF bez blanszowania	W sumie
Jednorodna	41 (74.5%)	8 (14.5%)	6 (11.0%)	0 (0%)	55 (100%)
Niejednorodna	0 (0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	8 (100%)
Liszajowate	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Inne	29 (29.6%)	16 (16.3%)	6 (6.1%)	47 (48.0%)	98 (100%)
Klinicznie niewidoczne	3 (4.9%)	17 (27.9%)	14 (23.0%)	27 (44.2%)	61 (100%)
W sumie	73 (32.9%)	42 (18.9%)	30 (13.5%)	77 (34.7%)	222 (100%)



FTA = zakończone niepowodzeniem. Pacjenci nieobecni podczas umówionego spotkania

Rys. 5. Wyniki badań przesiewowych podczas ponownych badań i wyniki zmian odkrytych przy pomocy decyzji protokołu.

przeglądu z logistycznych powodów. A skierowanie uzasadniono podczas wstępnych badań. Nie stwierdzono żadnych związków między pacjentem a rozmiarem zmiany pod LAF (tabela 5). Nie było również istotnej relacji między zakresem leczenia, a kategorią LAF ($p = 0.12$) (tabela 6) czy kliniczną ($p = 0.08$). Chociaż uszkodzenia z LAF i nieblanszowane mają tendencję do wyższego wskaźnika podczas korygujących przeglądów. Określono w sumie 23 zmiany u 18 pacjentach. Wykonano dziesięć biopsji i podsumowano je w tabeli 7. Jeden pacjent zdecydował się przeprowadzić biopsję prywatnie ze względów logistycznych. Pod COE, oznaczono 13 zmian za poleceniem lekarza ogólnego, a pozostałe 9 zmian oznaczono do odesłanie sprawy zgodnie z decyzją protokołu. Wśród jednym z nich było zapalenie czerwieni warg z łagodną dysplazją. Ten przypadek nie został oznaczony do skierowania przez lekarza ogólnego, ale został przekazany na żądanie do telemedycyny OMS. Żądanie telemedycyny z zdjęciami było dostępne dla 152 zmian, w tym wszystkie zmiany, które zostały określone. Żądanie telemedycyny oparte na opisie klinicznym, był dostępny dla pozostałych 70 zmian.

Stwierdzono istotny związek między kategorią kliniczną a LAF ($p < 0.001$). Jednorodne zmiany były znacznie bliższe nie ujawniając LAF ($p < 0.001$), podczas gdy niejednorodne zmiany miały wzrost prawdopodobieństwa prezentując się z LAF. Chociaż wynik nie był istotny ($p = 0.055$). Stwierdzono związek między kategorią kliniczną a lekarskim skierowaniem GDP ($p < 0.001$) i skierowaniem OMS ($p < 0.001$). W obu przypadkach, niejednorodne zmiany były bardziej prawdopodobne do uzyskania referencji ($p < 0.001$), podczas gdy zmiany sklasyfikowane jako „inne” nie miały takiej możliwości ($p < 0.001$). Związano kategorię LAF z referencją lekarską ($p < 0.001$) i referencją OMS ($p < 0.004$). Powiązano zmiany z LAF z częściowym blanszowaniem i miały wyższe prawdopodobieństwo przekazania przez lekarza ogólnego ($p < 0.001$) i OMS ($p < 0.001$). Chociaż inne kategorie fluorescencji nie wykazały nic istotnego. Miejsce zmian również było istotnie związane ze skierowaniem przez lekarza

Tabela 5.

Związek między parametrami klinicznymi i demograficznymi a stanem LAF zmian chorobowych. (n = 222).

wartości	bez LAF	LAF	
pleć			$p = 0.57$
mężczyzna	41	73	
kobieta	32	76	
wiek			$p = 0.35$
645 lat	26	34	
>45 lat	47	115	
roczny dochód gospodarstwa (SAUD) (n = 217)			$p = 0.57$
<\$20,000	17	26	
\$20,000–40,000	19	46	
\$40,000–60,000	11	32	
\$60,000–80,000	16	21	
\$80,000–100,000	7	13	
>\$100,000	1	8	
palenie			$p = 0.57$
nigdy	38	72	
obecnie lub kiedyś	34	77	
spożycie alkoholu			$p = 0.57$
nigdy	30	49	
obecnie lub kiedyś	43	100	
korzystanie z płynu do płukania ust			$p = 0.57$
nigdy	43	101	
obecnie lub kiedyś	30	48	
rozmiar zmiany			$p = 0.35$
6200 mm ²	68	2	
>200 mm	81	10	

($p < 0.001$) i OMS ($p < 0.001$) ze zmianami na zewnętrznej stronie wargi, które mają większe prawdopodobieństwo na konieczne skierowania do obu lekarzy ($p < 0.001$).

Tabela 6.

Przegląd i wzory skierowania oparte na kategorii LAF, określone przez lekarza.

kategoria LAF	w sumie	nie wymaga kontynuacji	oceniona	zmiany na przeglądzie	skierowanie lekarskie	skierowanie OMS
bez LAF	73	56 (76.7%)	11 (15.1%)	5 (6.8%)	3 (4.1%)	5 (6.8%)
LAF – całkowicie zblanszowane	42	27 (64.3%)	11 (26.2%)	6 (14.3%)	3 (7.1%)	4 (9.5%)
LAF – częściowo zblanszowane	30	8 (26.6%)	14 (46.7%)	8 (26.7%)	10 (33.3%)	11 (36.7%)
LAF – bez blanszowania	77	43 (55.8%)	26 (33.8%)	21 (27.3%)	5 (6.5%)	5 (6.5%)
w sumie	222	134 (60.4%)	79 (35.6%)	40 (18.0%)	21 (9.5%)	25 (11.3%)

Tabela 7.

Diagnozy histopatologiczne i kliniczne cechy zmian pod biopsją, określone przez lekarza ogólnego. (n = 10).

identyfikacja zmian	lokalizacja	kategoria COE	kategoria LAF	skierowanie COE	skierowanie lekarskie	histopatologia
124	dolna zewnętrzna warga	niejednorodna	częściowo zblanszowane	nie	nie	rogowacenie zapaleń czerwieni warg z łagodną dysplazją
127	blona śluzowa	niejednorodna	częściowo zblanszowane	tak	tak	reakcja liszajowatych
193	dolna zewnętrzna warga	jednorodna	częściowo zblanszowane	tak	tak	rogowacenie zapaleń czerwieni warg z łagodną dysplazją
107	dolna zewnętrzna warga	klinicznie niewidoczna	częściowo zblanszowane	nie	nie	rogowacenie zapaleń czerwieni warg
112	podniebienie twarde	jednorodna	częściowo zblanszowane	tak	tak	rozrost brodawkowaty
170	dolna zewnętrzna warga	jednorodna	całkowicie zblanszowane	tak	tak	rogowacenie zapaleń czerwieni warg
171	dolna zewnętrzna warga	niejednorodna	częściowo zblanszowane	tak	tak	OSCC
175	dolna zewnętrzna warga	klinicznie niewidoczna	całkowicie zblanszowane	nie	tak	rogowacenie zapaleń czerwieni warg z łagodną dysplazją
197	dolna zewnętrzna warga	niejednorodna	całkowicie zblanszowane	tak	tak	rogowacenie zapaleń czerwieni warg z łagodną dysplazją
219	dolna zewnętrzna warga	niejednorodna	bez blanszowania	tak	tak	umiarkowana dysplazja w rogowaceniu warg

Podsumowano czułość i swoistość COE i VELscope™ w tabeli 8. Przekalkulowano czułość i swoistość na połączonych badaniach korzystając z ustaleń COE i VELscope™. U pacjentów, gdzie zmiany uznano za stany łagodne i niewymagające przeglądu, lub odwołali jego wykonania, wykorzystano z połączonych wyników COE i LAF podczas wstępnych badań. Pacjenci, którzy nie wrócili do zaplanowanego badania, wykluczono ich z badań, pozostawiając 210 zmian. Wskaźnik czułości COE miał 44.0%, natomiast czułość badań VELscope™ miał 64.0%. Jednak czułość na połączone badania były większe niż osobne badania, tj. 73.9%. Miało to związek z małą kroplą swoistości od 99.0% dla scalonych wyników.

Dyskusja

Powszechnie uważa się, że wczesna diagnoza OPMD i aktywna interwencja może zapobiec rozwojowi choroby nowotworowej i zapewnia najwyższy standard opieki zdrowotnej [3,31]. W najnowszym badaniu pokazaliśmy, że jedna na pięć obecnych osób miało uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej [9]. Jednak często trudno odróżnić łagodne zmiany chorobowe od OPMD z COE [10]. Z tego powodu, opracowano wiele technik optycznych do asysty lekarskiej, aby wykryć uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej, a także odróżnić zmiany łagodne od OPMD. Auto-fluorescencja urządzeń wydała się być w tym zakresie obiecująca. Wśród urządzeń zawierających auto-fluorescencję do osłaniania błony śluzowej jamy ustnej, VELscope™ cieszy się największą ilością artykułów naukowych.

Większość badań związanych z VELscope™ ocenia diagnostyczny potencjał w gabinecie lekarskim [16,21,23,25,26, 32,33].

Tabela 8.

Czułość i swoistość COE, VELscope™ i połączonych badań po przeprowadzeniu protokołu. Skierowanie OMS opisane w drugich odsetkach (%; 95% CI).

	COE	VELscope	połączone
czułość	44.0% (24.4–65.1%)	64.0% (42.5–82.0%)	73.9% (51.6–89.7%)
swoistość	99.0% (96.4–99.9%)	54.3% (47.1–61.4%)	97.9% (94.6–99.4%)
PPV	84.6% (54.4–97.6%)	15.1% (8.9–23.4%)	81.0% (58.1–94.4%)
NPV	93.3% (89.0–96.3%)	92.2% (85.8–96.4%)	96.8% (93.2–98.8%)

Konsensus wydaje się, że kiedy VELscope™ jest skutecznym na podkreśleniu dysplazji, urządzenie samoistnie ocenia nieprawidłowości. Zgłaszane czułości i specyfiki do urządzenia w zakresie praktyki specjalisty jest w zakresie od 30% do 100% oraz od 15% do 81% [12]. Te wartości nie można ekstrapolować do ogólnej praktyki stomatologicznej, gdzie częstość występowania uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej jest znacznie niższa od wtórnego skierowania.

Ponadto wcześniejsze badania skupiały się na dokładności diagnostycznej VELscope™ i jego zdolności do wykrycia dysplazji. Jednak to urządzenie jest przeznaczone do bycia dodatkiem badań klinicznych, a nie jako autonomiczne narzędzie diagnostyczne [17]. Rolą lekarza ogólnego nie jest koniecznie diagnostyka dysplazji, gdzie pacjent może zostać poddany diagnozie i odpowiednio przebadany. Oznacza to, że trzeba odnieść się do zmian patologicznych, które wydają się być podejrzane. Jednak również warto wiedzieć, że nie można ich wykryć, aby utrzymać najwyższy standard opieki nad pacjentem. W związku z tym gabinet lekarski, podczas oceny zdolności do wykrycia dysplazji, może pokazać jeden wynik pomiaru, będącym ostatecznym celem badanie błony śluzowej jamy ustnej. Nie powinna ona wykryć dysplazji, lecz trzeba odpowiednio odnieść się do nieprawidłowości błony śluzowej jamy ustnej.

Z uwagi na niską specyfikę związaną z wykorzystaniem VELscope™, istnieje obawa, że spowodowałby on znaczny wzrost liczby skierowań specjalistycznych, które mogą prowadzić pacjenta do szkodliwych konsekwencji, tj. niepotrzebny stres, czy strata czasu i pieniędzy. Takie obawy były wyrażone przez McNamarę i innych, którzy przedstawili statystyki łagodnych zmian z LAF [22]. To jest w porozumieniu z ustaleniami bieżącego badania, w tym szereg zmian, które były klinicznie wyświetlane jako łagodne LAF. Okazało się, że kliniczna interpretacja jest niezwykle ważna podczas korzystania z VELscope™, opierając się na ustaleniach LAF. Zmiany barwnikowe, naczyniowe i zapalne mogą mieć szczególny wpływ na obecność LAF [16,29]. Częstym odkryciem tego badania była obecność obszarów LAF pod protezą w klinicznie zdrowych tkankach, wynik: zapalenie [34]. W przeciwieństwie do naszego protokołu, McNamara i inni poddali biopsji wszystkie zmiany z LAF, które nie zostały rozwiązane [22]. Jak widać w ostatnich badaniach, jest to nieuzasadnione.

Mając to na uwadze (podobne do obecnych badań), Laronde i inni wprowadzili trzy tygodniowy przegląd, aby umożliwić rozpoznawanie stanów zapalnych [29]. Barwa i tekstura zmiany okazały się być związane

z LAF, z uszkodzeniami czerwonymi lub czerwono-białymi, a także zmianami barwnikowymi, które bardziej wykazują LAF, w porównaniu do białych zmian. Jeśli uszkodzenia były jednoroczne czy niejednorodne, nie wykazały żadnych znaczących powiązań [29]. Jest to przeciwne do obecnych badań, gdzie niejednorodny wygląd miał związek z LAF, jak również z zwiększonym prawdopodobieństwem do skierowania. Wcześniej pokazaliśmy, że nie jednorodny wygląd wiąże się z dysplazją nabłonka jamy ustnej. I tak byłoby przyjąć, że niejednorodne zmiany również są związane z LAF[35].

Laronde i inni również odkryli, że trwałość zmian najlepiej przewidywano przy użyciu kombinacji badania klinicznego i wyników VELscope™ niż z obu badań przesiewowych [29]. Wynik powtórzono w bieżącym badaniu, gdzie połączone badania miały dokładniejszą ocenę. W obecnym badaniu korzystanie z podjęcia decyzji do protokołu na pięciu dodatkowych pacjentach zidentyfikowano na skierowanie poza COE. Jeden z tych pacjentów okazał się mieć łagodną dysplazję. Podczas gdy zaobserwowano niewielki spadek w specyfice tych uszkodzeń z 99.0% na 97.9%, nie było to tak znaczące jak wcześniejsze zgłoszenia podczas diagnostyki dysplazji[16,22]. W porównaniu do specyfiki VELscope™, połączony protokół usunął znaczną część nadmiernego skierowania. Wykorzystanie z decyzji protokołu jest również związane z zwiększoną czułością (z 44.0% do 73.9%), podczas gdy czułość VELscope™ była w 64.0%. Istotność COE nie mogła być zaniżona, ponieważ, jak stwierdzono, VELscope™ może nie wykryć wszystkich znaczących zmian, zupełnie jak w przypadku dysplazji pod LAF [16].

Kiedy poprzednie badania wykazały znaczenie diaskopijnej fluorescencji [16], nie oceniano znaczenia blanszowania w ogólnej praktyce. W obecnym badaniu przedstawiono zmiany patologiczne, które były częściowo blanszowane i związane z najwyższymi wynikami do skierowania. Wśród ocenianych zmian z LAF i nieblanszowanych, miały one tendencję do najwyższych wskaźników wyleczenia. Chociaż nie było to raczej istotne. To podkreśla znaczenie przeglądu pacjentów z LAF, a nie działania na wczesnych wynikach. Dysplazja nabłonka może być związana z zapaleniem i zmianami w naczyniach podstawowych, które mogą przyczynić się do problemu częściowego blanszowania [36]. Szybsze tempo gojenia wśród ocenianych zmian z blanszowania nie może być powiązana z obecności niewydolnej hemoglobiny po urazowym wydarzeniu, które jest częstym zjawiskiem jamy ustnej. Dokładne blanszowanie może sprawiać problemy w wykonaniu i jest wysoce zależne od wykonawcy; jednak stanowi istotną część oceny zmian za pomocą autofluorescencji. Blanszowanie łatwiej wykonano za pomocą tylnej sondy przyzębia lub sierpem, a nie tylną częścią lusterka dentystycznego, zwłaszcza przy mniejszych zmianach i obszarów trudno dostępnych.

Jedno z ograniczeń tego badania to pojedyncze centrum badania wykonane w jednolitej populacji. Znalezione wszystkie przypadki dysplazji podczas badań przesiewowych, które znajdowały się na dolnej wardze, które nie są niczym nieprzewidywalnym. Biorąc pod uwagę, że największa częstość występowania OSCC w tej populacji jest na dolnej wardze z powodu wysokiego napromieniowania słonecznego [37,38]. W innych populacjach, mające inne czynniki takie jak: korzystanie z używek odgrywają znaczącą rolę w rozwoju OSCC. Wyniki mogą się różnić i wzorce tkanek z LAF jak podśluzówkowego zwłóknienia muszą być brane pod uwagę. Niemniej jednak, wyniki naszego badania do podjęcia decyzji o protokole są uogólnione do innych populacji.

Możliwe jest, że znaczące uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej zostały pominięte, ponieważ nie u wszystkich pacjentów zaobserwowano u lekarza specjalisty. Jednak to bardziej ściśle symuluje środowisko rzeczywistego świata, gdzie tylko pacjenci ze zmianami, uznane za istotne przez lekarza ogólnego, są widoczne w centrum badań wtórnych. Dalsze badania niniejszej decyzji protokołu jest zobowiązane do potwierdzenia jego stosowania i zdolności generalizowania.

Zakończenie

Korzystanie z VELscope™ na pacjentach w rutynowych badaniach stomatologicznych, ujawnia nadmierne szacunki istotnych nieprawidłowości błony śluzowej jamy ustnej i może prowadzić do nadmiernego skierowania. W stosownych przypadkach, korzystanie z decyzji protokołu podczas tych badań (wraz ze szczególnym naciskiem na uważną interpretację kliniczną i ocenę zmian) może spowodować zmniejszenie liczby niepotrzebnych odwołań. Może to nastąpić w oparciu na sam LAF. Ponadto, VELscope™ może pomóc w wykryciu dysplazji, który nie może zostać odnaleziony przez COE. Przyszłe badania powinny koncentrować się na dużych ocenach wielo-środkowych jako dodatkowa korzyść, jaką technologia COE ma do zaoferowania.

Ocena konfliktu interesów

Brak deklaracji.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować personelowi UQ School of Dentistry, który wspomógł ten projekt, jak również pacjentom, którzy brali udział w tym badaniu. Autorzy również pragną podziękować Dr. Kim-Anh Lê Cao za pomoc w analizie statystycznej. Niniejsze badanie było wspierane przez darowiznę od Cancer Australia na CSF.

Odniesienia

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
- [2] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):309–16.
- [3] Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Lo Muzio L. Costs and effectiveness in the care of patients with oral and pharyngeal cancer: analysis of a paradox. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(3):205–8.
- [4] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
- [5] Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2009;117(5):541–6.
- [6] Farah CS, McCullough MJ. Oral cancer awareness for the general practitioner: new approaches to patient care. *Aust Dent J* 2008;53(1):2–10.
- [7] Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. *J Am Dent Assoc* 1986;112(1):50–7.
- [8] Al-Mobeerik A, Al-Dosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Ann Saudi Med* 2009;29(5):365–8.
- [9] Do L, Spencer A, Dost F, Farah C. Oral mucosal lesions: findings from the Australian National Survey of Adult Oral Health. *Aust Dent J* 2014.
- [10] Epstein JB, Guneri P, Boyacioglu H, Abt E. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *J Am Dent Assoc* 2012;143(12):1332–42.
- [11] Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(3):262–6.
- [12] Bhatia N, Lalla Y, Vu AN, Farah CS. Advances in optical adjunctive aids for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. *Int J Dent* 2013;2013:194029.
- [13] McCullough MJ, Prasad G, Farah CS. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2010;55:61–5.
- [14] Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44(1):10–22.
- [15] Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010;141(5):509–20.
- [16] Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 2012;34(6):856–62.
- [17] VELscope Vx: Enhanced Oral Assessment. LED Dental Inc. <<http://www.velscope.com/>> [accessed 25.10.13].
- [18] Pavlova I, Williams M, El-Naggar A, Richards-Kortum R, Gillenwater A. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2396–404.
- [19] Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(22):6716–22.

- [20] Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 2007;29(1):71–6.
- [21] Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol* 2011;47(4):274–7.
- [22] McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(5):636–43.
- [23] Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. 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):151–6.
- [24] Koch FP, Kaemmerer PW, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions – a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig* 2011;15(6):975–82.
- [25] Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011.
- [26] Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(5):460–6.
- [27] Truelove EL, Dean D, Maltby S, Griffith M, Huggins K, Griffith M, et al. Narrow band (light) imaging of oral mucosa in routine dental patients. Part I: Assessment of value in detection of mucosal changes. *Gen Dent* 2011;59(4):281–9. quiz 290–281, 319–220.
- [28] 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):34–8.
- [29] Laronde DM, Williams PM, Hislop TG, Poh C, Ng S, Bajdik C, et al. Influence of fluorescence on screening decisions for oral mucosal lesions in community dental practices. *J Oral Pathol Med* 2014;43(1):7–13.
- [30] STARD statement: STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies. <<http://www.stard-statement.org/>> [accessed 24.02.14].
- [31] Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52(4):195–215.
- [32] Marzouki HZ, Tuong Vi Vu T, Ywakim R, Chauvin P, Hanley J, Kost KM. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41(3):164–8.
- [33] Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* 2006;11(2):024006.
- [34] Sharma AK, Mirza FD. Palatal mucosa under dentures: a qualitative histologic and histochemical analysis. *J Prosthet Dent* 1986;56(5):574–82.
- [35] Dost F, Le Cao KA, Ford PJ, Farah CS. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(6):725–33.
- [36] Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. Angiogenesis in pre-malignant conditions. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1924–34.
- [37] Ariyawardana A, Johnson N. Trends of lip, oral cavity and oropharyngeal cancers in Australia 1982–2008: overall good news but with rising rates in the oropharynx. *BMC Cancer* 2013;13(1):333.
- [38] Farah C, Simanovic B, Dost F. Oral cancer in Australia 1982–2008: a growing need for opportunistic screening and prevention. *Aust Dent J* 2014;59. <http://dx.doi.org/10.1111/adj.12198> [in press].