



Obecność bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanek w badaniach przesiewowych przednowotworowych zmian jamy ustnej w praktyce ogólnej

Kevin Huff, DDS, MAGD • Paul C. Stark, ScD • Lynn W. Solomon, DDS, MS

Różne kliniki specjalistyczne i ośrodki badawcze przeprowadziły badania dotyczące bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkankowej jako techniki przesiewowej w przypadku przednowotworowych zmian jamy ustnej i wczesnego raka płaskonabłonkowego (OSCC). Skuteczność VELscope w prywatnym otoczeniu treningowym jest nieznana. To badanie pilotażowe jest pierwszym raportem oceniającym system VELscope jako pomocniczą metodę badań przesiewowych wśród populacji o niskim ryzyku, którą widzi lekarz podstawowej opieki zdrowotnej w warunkach ogólnych. W badaniu tym dokonano retrospektywne porównania dwóch protokołów badań przesiewowych raka jamy ustnej przeprowadzonych na przypuszczalnie niskim ryzyku populacji pacjentów w prywatnej praktyce stomatologii ogólnej. Przez rok wszyscy pacjenci w wieku co najmniej 12 lat otrzymywali badania doustne zgodnie ze standardowym protokołem przesiewowym raka jamy ustnej. W następnym roku tę samą populację zbadano zgodnie z tym samym protokołem z dodaniem bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanki przy użyciu VELscope.

Badanie przesiewowe za pomocą światła żarowego wykazało 0,83% występowania nieprawidłowości śluzówki, z których żadna nie była przednowotworowa. Badanie przesiewowe pod białym światłem w połączeniu z bezpośrednią wizualizacją fluorescencji tkanek spowodowało 1,3% rozpowszechnienia nieprawidłowości w śluzówce; na podstawie biopsji chirurgicznej i badania histopatologicznego, 83% z nich stanowiło potencjalnie przednowotworową dysplazję nabłonka.

Otrzymano dnia: 22 lipca 2008

Przyjęto dnia: 21 sierpnia 2008

Każdego roku diagnozuje się 34 000 przypadków ustnego raka płaskonabłonkowego (OSCC) w jamie ustnej i gardła. Taki wysoki odsetek choroby przyczynia się do ponad 8 000 zgonów rocznie.¹ Rak jamy ustnej jest jedną z najbardziej uleczalnych postaci raka, pod warunkiem, że jest wcześnie zdiagnozowany. Przy odpowiedniej wczesnej interwencji wskaźniki powodzenia są większe od 90%, co określono na podstawie pięcioletnich przeżyć. Wczesne wykrycie przednowotworowych zmian śluzówki jamy ustnej i OSCC jest pożądane, ponieważ wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie zmniejsza zachorowalność pacjentów i poprawia przeżywalność.²

Kliniczne objawy przednowotworowych zmian i wczesnego OSCC są zróżnicowane i mogą być błędnie zdiagnozowane jako inne stany, w tym zapalenie błony śluzowej, nadmierne rogowacenie lub traumatyczne owrzodzenie, z których wszystkie są łagodne. OSCC na ogół nie wykazuje objawów we wczesnym stadium.

Szeroki zakres normalnych łagodnych zaburzeń - takich jak morsicatio buccarum (zgryz policzka), melanotyczna plama, tatuaże amalgamatowe, leukodemia i tak dalej - może być mylony jako procesy chorobowe.

Przez wiele lat badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej były ograniczone do żarowego oświetlenia w celu wizualnej kontroli i ręcznego badania palpacyjnego. Niedawno wprowadzone technologie wspomagania badania przesiewowego mogą umożliwić lekarzom wykrycie wczesnej dysplazji nabłonka i OSCC.³

Jednakże nie można zamienić żadnego wspomagającego urządzenia do badań przesiewowych, aby poprawić zdolność rozpoznawania podstawowych ustnych objawów patologicznych i normalnych zmian w wyglądzie tkanek jamy ustnej. Jedną z wyrafinowanych, ale łatwych w użyciu metod przesiewowych jest VELscope (LED Dental, White Rock, Kolumbia Brytyjska, Kanada; 888.541.4614), nieinwazyjna, bezpośrednia technologia wizualizacji fluorescencyjnej tkanki (wydzielająca wąskie pasmo światła). To urządzenie emituje określoną długość fali i natężenie światła,

które oświetla błony śluzowe jamy ustnej i pobudza naturalne fluorofory w tkance. Tkanki emitują fluorescencję, która jest wizualizowana poprzez filtr przez człowieka-obserwatora.⁴

Przylączenie nowych technologii przesiewowych do prywatnej praktyki może być wyzwaniem. Wraz z rozwojem nowych technologii lekarze pierwszego kontaktu muszą zdecydować, czy zastosować takie pomocnicze środki kontroli, opierając swoje decyzje na aktualnej literaturze.^{5,6} To retrospektywne badanie pilotażowe porównywało skuteczność włączenia bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanki do standardowego protokołu przesiewowego raka jamy ustnej wykonanego w prywatnej praktyce stomatologii ogólnej.

Materiały i metody

W ciągu dwóch lat lekarz stomatolog przeprowadził badania przesiewowe raka jamy ustnej u wszystkich pacjentów w wieku od 12 roku życia. Ta sama baza pacjentów była obserwowana przez tego samego praktyka, przy użyciu jednego z dwóch protokołów do wykrywania klinicznie nieprawidłowych obszarów. Wszyscy badani pacjenci byli ambulatoryjni i należeli do American Society of Anesthesiologists (ASA) klasy III lub mniej.

Dzieci w wieku 12 lat zostały uwzględnione z powodu ostatnich doniesień, że OSCC występuje w młodszych populacjach bez czynników ryzyka.⁷ Inne niedawne doniesienia powiązały OSCC z czynnikami ryzyka obejmującymi infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), używanie marihuany i chorób przyzębia, a także długotrwałe skojarzenia z używaniem tytoniu i alkoholu oraz predyspozycjami genetycznymi. Założono, że wszyscy pacjenci dorośli są narażeni na ryzyko rozwoju zmian przednowotworowych.

Badania przesiewowe raka jamy ustnej wykonywano podczas wszystkich okresowych (D0120) i kompleksowych badań doustnych (D0150 i D0180) dla każdego pacjenta w wieku co najmniej 12 lat.¹² Do wykonania standardowego badania przesiewowego raka jamy ustnej zastosowano udokumentowaną technikę badania klinicznego z tradycyjnym oświetleniem, oględzinami i palpacją.¹³

Standardowe badanie przesiewowe raka jamy ustnej

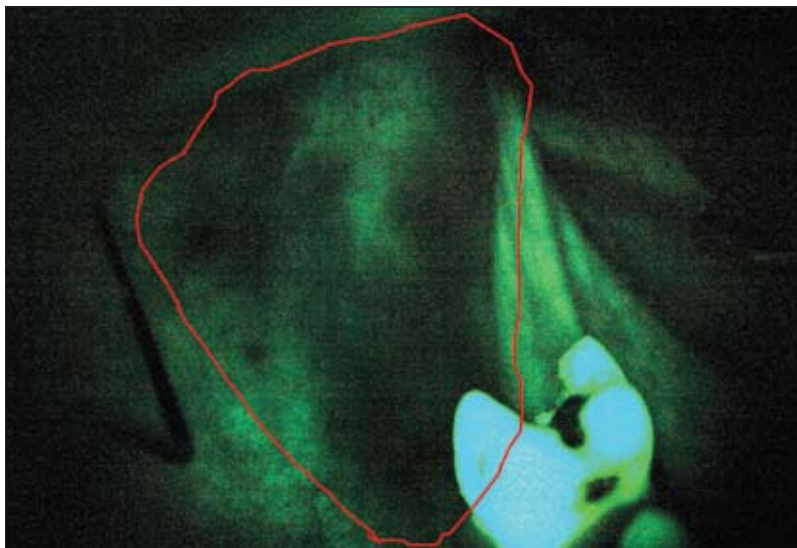
Od 1 grudnia 2005 r. do 30 listopada 2006 r. 959 pacjentów otrzymało standardowe badanie przesiewowe raka jamy ustnej z użyciem tradycyjnego światła. Każde badanie przeprowadzono tak, jakby pacjent był nowym pacjentem, który nie był wcześniej badany przez tego samego lekarza. Zgodnie z komputerową analizą praktyki w tym 12-miesięcznym okresie ogólna praktyka stomatologiczna obejmowała 2133 aktywnych pacjentów w wieku od 12 do 99 lat, ze średnią wieku 55 lat. Z tej bazy pacjentów było 1006 mężczyzn i 1127 kobiet.

Standardowe badanie przesiewowe raka jamy ustnej i bezpośrednia wizualizacja fluorescencji tkanki

Od 1 grudnia 2006 r. do 30 listopada 2007 r. 905 pacjentów otrzymało standardowe badanie przesiewowe raka jamy ustnej z użyciem tradycyjnego światła; dodatkowo, przeprowadzono wizualne badania przesiewowe z użyciem VELscope do bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanki. Każde badanie przeprowadzono tak, jakby pacjent był nowym pacjentem, który nie był wcześniej badany przez tego samego lekarza. Jednak pacjenci, którzy weszli do praktyki jako nowi pacjenci w drugim roku badania, zostali wyłączeni ze zgłoszonych danych, aby można było porównać podobną populację pacjentów. Według komputerowej analizy praktyki dla tego 12-miesięcznego okresu ogólna praktyka stomatologiczna składała się z 2029 aktywnych pacjentów w wieku od 12 do 100 lat, ze średnią wieku 55 lat. Z tej bazy pacjentów 947 było mężczyznami, a 1082 kobietami.



Ryc. 1 Badanie pod białym światłem ujawnia rumieniową zmianę prawej błony śluzowej jamy ustnej, zgodną z niewielkim urazem tarcia od złamania pierwszego zęba trzonowego prawego żuchwy.



Ryc. 2 Badanie VELscope wykazuje utratę fluorescencji w zaznaczonym obszarze retromolarnym, który nie blednie z ciśnieniem. W raporcie histologicznym z chirurgicznej biopsji szpikowej zdiagnozowano łagodną dysplazję nabłonka.

Ponowna wizyta

Obszary jamy ustnej zidentyfikowane klinicznie i uznane za nieprawidłowe, udokumentowano dla obu grup, a pacjentów zaplanowano na badanie kontrolne 14 dni później, po usunięciu wszelkich podejrzanych czynników etiologicznych. Nie zanotowano różnic w prawidłowej zmienności tkanek, takich jak tatuaże amalgamatowe, żyłaki, drobne naczyniaki krwionośne, ciągle zgryzy policzków i tym podobne, ponieważ uznano je za niepatologiczne. Protokół ten został ustanowiony w celu zminimalizowania liczby fałszywych alarmów wywołanych przez zapalenie.

Zidentyfikowane zmiany, które utrzymywały się po 14 dniach, zostały przebyte przy użyciu jednej z dwóch metod pobierania próbek: testu szczotczkowego CDx (CDx Laboratories, Inc., Suffern, NY; 877.672.5722) lub cytologii pędzelkowej (BD SurePath, BD Diagnostics, Burlington, NC, 800.426.2176). Próbkę pobraną przez doustne CDx zostały przesłane do CDx Laboratories, Inc. do analizy przez cytopatologa. Próbkę pobraną do cytologii pędzelkowej zostały umieszczone w rozwiązaniu SurePath i przesłane do Tufts Oral Pathology Services w Bostonie aby zmodyfikować wybarwienia Papanicolaou i badania mikroskopowego przez patologa jamy ustnej.

Wyniki

Tradycyjne badanie przesiewowe raka jamy ustnej

Od 1 grudnia 2005 r. do 30 listopada 2006 r. 8 z 959 zbadanych pacjentów miało klinicznie nieprawidłowe obszary jamy ustnej utrzymujące się przez 14 dni lub dłużej. Pobrano i zbadano próbki szczotek od tych pacjentów. Sześć próbek miało wynik braku nienormalności, podczas gdy pozostałe dwie próbki zostały zdiagnozowane jako łagodna atypia, a dalsze badania były uzasadnione. Dwie nietypowe próbki zostały skierowane do biopsji chirurgicznej; diagnozy histologiczne dla obu były łagodne. Jeden przypadek został zdiagnozowany jako pigmentacja z powodu egzogenego materiału; drugim była reaktywna hiperkeratoza z prawidłową morfologią komórkową.

Tradycyjne badanie przesiewowe raka jamy ustnej oraz bezpośrednia wizualizacja fluorescencji tkanek

Od 1 grudnia 2006 r. do 30 listopada 2007 r. 12 z 905 zbadanych pacjentów miało klinicznie nieprawidłowe obszary jamy ustnej utrzymujące się przez 14 dni lub dłużej (ryc. 1 i 2). Pobrano i zbadano próbki szczotek od tych pacjentów. Analiza szczotkowanych próbek wykazała nienormalne wyniki we wszystkich przypadkach; te próbki zostały skierowane do biopsji chirurgicznej. Dwa przypadki były histologicznie łagodne; jeden z nich został zdiagnozowany jako zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, a drugi jako brodawczak płaskonabłonkowy. Pozostałe 10 przypadków zostało zdiagnozowane jako dysplazja nabłonka, potencjalnie przednowotworowa zmiana.

Zakładając stałą częstość przednowotworowych i złośliwych zaburzeń nabłonkowych z roku na rok w tej stabilnej populacji pacjentów, badanie pod białym światłem dało 0,83% powtarzalności występowania nieprawidłowości w śluzówce. Natomiast wyniki nie wykazały zmian przednowotworowych. Badanie pod tradycyjnym światłem i bezpośredniej fluorescencji tkanek spowodowało 1,3% występowania nieprawidłowości śluzówkowych, z których 83% było potencjalnie przednowotworowymi.

Omówienie

Standard praktyki wymaga od lekarzy regularnych klinicznych badań przesiewowych pozaustrojowych głowy i szyi oraz tkanek miękkich w jamie ustnej.¹³ Badanie przesiewowe ma na celu rozpoznanie nieprawidłowości w tkankach i wykonanie wstępnej diagnostyki klinicznej oraz podjęcie decyzji o odpowiednim leczeniu.¹⁴

Badania przesiewowe pod kątem choroby obejmują testowanie osób, które najwyraźniej nie wykazują objawów choroby, w celu rozróżnienia między tymi, którzy prawdopodobnie chorują, a tymi, którzy prawdopodobnie nie chorują.³ Zazwyczaj narzędzia przesiewowe są bardzo czułe, ale nie są specyficzne; ponadto mogą mieć wysoki odsetek fałszywych alarmów. Taki wynik występuje, gdy kliniczne rozpoznanie nieprawidłowości jest badane za pomocą biopsji chirurgicznej, ale tkanka jest histopatologicznie zdrowa.³ Technika przesiewowa nie zapewnia diagnozy. Biopsja chirurgiczna z badaniem mikroskopowym przez patologa pozostaje standardem w diagnozowaniu chorób błony śluzowej jamy ustnej.¹⁴

VELscope jest formą bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanek, która wykorzystuje utratę naturalnej fluorescencyjnej charakterystyki pośredników metabolicznych do identyfikacji aktywności dysplastycznej i hipermetabolicznej.^{15,16} Zapalenie może mieć podobny wygląd do wczesnej dysplazji; jednak prawidłowo przeprowadzona diaskopia może być przydatna do interpretacji wyników niefluorescencyjnych w czasie badania przesiewowego.¹⁷ Niezależnie od wyników badań diaskopijnych, wszystkie nieprawidłowe wyniki powinny być ponownie ocenione w ciągu 14 dni, a wszelkie trwałe zmiany powinny być badane za pomocą biopsji, nawet jeśli odpowiadają na diaskopię.

Gdy badania przesiewowe identyfikują wczesne lub okultystyczne zmiany na błonie śluzowej, lekarze ogólni mogą stosować techniki minimalnie inwazyjnego gromadzenia komórek nabłonka, takie jak wyszukiwanie przypadków i narzędzia edukacyjne dla pacjentów. Te testy można wykorzystać do określenia, czy wskazana jest chirurgiczna biopsja przy pomocy skalpela. W niedawnym przeglądzie Patton i inni podkreślili, że cytologia szczoteczkowa nie jest odpowiednia do pobierania próbek widocznych długotrwałych zmian rozwojowych lub podśluzówkowych.¹⁸ W przeglądzie podkreślono również, że cytologia szczoteczkowa nie jest zalecana do oceny klinicznie podejrzanych zmian, dla których lekarz zwykle wykonywałby skalpel lub biopsję uderzeniową. Jeśli ocena kliniczna wskazuje, że biopsja chirurgiczna jest odpowiednia dla nieprawidłowości wykrytych podczas badania przesiewowego, biopsję należy wykonać bez cytologii.

Dentyści mają etyczne i prawne zobowiązania, aby być aktywnymi w wykrywaniu chorób jamy ustnej.¹⁹ Obecny standard opieki wykorzystuje bezpośrednią wizualizację odbijanego białego światła z powierzchni błony śluzowej w celu wykrycia nieprawidłowości w tkankach, chociaż samo odbicie może nie identyfikować wczesnej dysplazji nabłonka. Rośnie przekonanie, że niektóre zmiany przednowotworowe i wczesno nowotworowe mogą być trudne do wykrycia gołym okiem. Konieczne są dodatkowe badania kliniczne w celu potwierdzenia zgłaszanej czułości, swoistości i dodatnich wartości prognostycznych technik wspomagającego przesiewania stosowanych w wykrywaniu przedoperacyjnych zmian przednowotworowych i nowotworowych.^{38,18}

Do dnia dzisiejszego wszystkie poddane przeglądowi badania VELscope przeprowadzono na pacjentach ze stwierdzoną dysplazją jamy ustnej lub potwierdzono metodą OSCC przez biopsję.^{4,22-24} Rutynowe stosowanie VELscope zostało zakwestionowane przez spostrzeżenie, że aktualna literatura dotycząca tego konkretnego urządzenia nie obsługuje wszystkich zasad podejmowania decyzji opartych na dowodach.⁵ Laronde i inni podkreślili potrzebę przeszkolenia dentyстів w zakresie korzystania z urządzenia.

Niedawny przegląd technik wspomagających badanie raka jamy ustnej wymagał dodatkowych badań nad VELscope jako dodatkiem w populacjach o niskim ryzyku i dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.¹⁸ Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym zastosowano VELscope jako pomocniczy środek do wykrywania utajonych nieprawidłowych wyników w błonie śluzowej w ogólnych praktykach lekarskich o niskim ryzyku. Rezultaty tego retrospektywnego, obserwacyjnego badania pilotażowego dostarczają danych do przyszłych badań w prywatnej praktyce.

Podsumowanie

W niniejszym badaniu rutynowe włączanie VELscope do protokołu badania u nastolatków i dorosłych mających zmiany niskiego ryzyka w ogólnej praktyce dentystycznej okazało się przydatne w identyfikacji niewidocznych, potencjalnie przednowotworowych zmian.

Informacje o autorach

Dr Huff jest instruktorem klinicznym, Department of Comprehensive Care, Case School of Dental Medicine, Cleveland, Ohio, a także prowadzi prywatną praktykę w Dover, OH. Dr Stark jest profesorem nadzwyczajnym, Centrum Badań Klinicznych i Naukowych, Tufts University School of Dental Medicine w Bostonie, Massachusetts, gdzie Dr Solomon jest profesorem nadzwyczajnym, Department of Oral and Maxillofacial Pathology.

Odniesienia [lista odniesień]

1. Oral cancer facts. Available at: <http://www.oralcancerfoundation.org/facts/index.htm>. Accessed October 2008.
2. Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008;58(1):32-53.
3. 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.
4. 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.
5. Balevi B. Evidence-based decision making: Should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc* 2007;73(7):603-606.
6. Laronde DM, Poh CF, Williams PM, Hislop TG, Zhang L, MacAulay C, Rosin MP. A magic wand for the community dental office? Observations from the British Columbia Oral Cancer Prevention Program. *J Can Dent Assoc* 2007;73(7):607-609.
7. Jepsen SA, Closmann JJ. The insidious nature and presentation of oral squamous cell carcinoma in the low-risk population. *Gen Dent* 2008; 56(1):78-82.
8. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: A case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004;33(9):525-532.
9. Syrjanen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007;356 (19):1993-1995.
10. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, Mack TM, Greenland S. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: Results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1829-1834.
11. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(5):450-454.
12. Current dental terminology. Chicago: American Dental Association;2006:3-4.
13. Horowitz AM, Alfano MC. Performing a deathdefying act. *J Am Dent Assoc* 2001;132 Suppl: 5S-6S.
14. Melrose RJ, Handlers JP, Kerpel S, Summerlin DJ, Tomich CJ; American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. The use of biopsy in dental practice. The position of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Gen Dent* 2007;55(5):457-461.
15. De Veld DC, Witjes MJ, Sterenborg HJ, Roodenburg JL. The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology. *Oral Oncol* 2005;41(2):117-131.
16. Gillenwater A, Jacob R, Richards-Kortum R. Fluorescence spectroscopy: A technique with potential to improve the early detection of aerodigestive tract neoplasia. *Head Neck* 1998;20(6):556-562.
17. Rudd M, Eversole R, Carpenter W. Diascopy: A clinical technique for the diagnosis of vascular lesions. *Gen Dent* 2001;49(2):206-209.
18. Patton 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.
19. Lydiatt DD. Medical malpractice and head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(2):71-75.
20. Thomson PJ. Field change and oral cancer: New evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(3):262-266.
21. Lingen MW. Oral cancer screening aids: Where is the science? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(2):153-154.

22. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, Williams PM, Zhang L, Rosin MP, MacAulay CE. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. J Biomed Opt 2006;11(2):024006.
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. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: A new technique and case reports. Dent Today 2006; 25 (10):94-97.

Published with permission by the Academy of General Dentistry. © Copyright 2009 by the Academy of General Dentistry. All rights reserved.
38 January/