

Wydano: październik 2006, Opublikowane dnia: 11/1/2006

Wykrywanie raka jamy ustnej: Nowa technika i opisy przypadków zmian w jamie ustnej

John C. Kois, DMD, MSD, and Edmond Truelove, DDS, MSD

Do tej pory trudno było określić, które nienormalne tkanki jamy ustnej są powodem do niepokoju. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że w 2005 r. było 29 370 nowych przypadków raka jamy ustnej i 7 320 związanych z nimi zgonów. Stany chorobowe są bezpośrednio związane z etapem raka w chwili rozpoznania. W związku z tym wczesne wykrycie wpływa na śmiertelność choroby i ułatwia minimalnie inwazyjne procedury leczenia. Uważa się, że ustny rak płaskonabłonkowy (SCC) rozwija się od doustnych zmian przednowotworowych (OPL) do hiperplazji, zwiększając dysplazję (łagodną, umiarkowaną i ciężką) do raka in situ (CIS), a ostatecznie do inwazyjnej SCC (od I do IV stadium). Niestety, 5-letnie przeżycie pozostaje bardzo słabe, z niewielką poprawą w ciągu ostatnich 30 lat (<50%), głównie dlatego, że znaczna część tych nowotworów jest nadal diagnozowana późno (w III i IV stadium). Amerykańskie Stowarzyszenie Stomatologiczne (American Dental Association) twierdzi, że 60% populacji USA każdego roku odwiedza dentystę. To oczywiście zapewnia możliwość włączenia badań przesiewowych w kierunku raka i wykrywania raka jamy ustnej we wczesnym stadium. Niestety, opublikowane badania wskazują, że obecnie mniej niż 15% pacjentów, którzy odwiedzają dentystę regularnie, zgłasza, że przeprowadziło badanie przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej. Obecnie powszechnym jest, że kobiety otrzymują roczny wymaz z PAP na raka szyjki macicy lub mammografię, aby sprawdzić raka piersi. Ponadto wielu mężczyzn narażonych na ryzyko otrzymuje roczny test antygeny specyficznego dla prostaty (PSA) i badanie w kierunku raka prostaty. Działania te były możliwe dzięki świadomości społecznej na temat ryzyka zachorowania na nowotwory w ich najwcześniejszych formach oraz skutecznym technologiom przeprowadzania badań. Rak jamy ustnej nie różni się pod tym względem. W rzeczywistości łatwiej jest uzyskać zgodność pacjenta, ponieważ w przeciwieństwie do wielu innych procedur badań przesiewowych w kierunku raka, nie jest wymagana żadna inwazyjna technika, nie ma dyskomfortu ani bólu i może to być bardzo opłacalne. W związku z tym nasze badania stomatologiczne, jeśli są prawidłowo wykonywane i obejmują badania przesiewowe na raka jamy ustnej, uratują życie. Występowała tendencja do kontrolowania tych zmian w dłuższym okresie czasu, co może umożliwić wzrost SCC w późnym stadium choroby, które prowadzi do gorszego rokowania i zwiększonej chorobowości. Dlatego istnieją dwie odrębne kwestie: wykrywanie i diagnoza. Detekcja jest wynikiem dokładnych badań wzrokowych i manualnych wszystkich tkanek miękkich jamy ustnej. Obejmuje to ręczne wyprostowanie języka w celu zbadania jego podstawy, dwukanałowe wyczuwanie dna jamy ustnej oraz cyfrowe badanie granic języka i węzłów chłonnych otaczających jamę ustną i szyjkę. Na rynku pojawiły się nowe pomoce detekcyjne, w tym światła, barwniki i inne techniki.

LED Medical Diagnostics (LED MD) to firma medyczna z Vancouver, która opracowała urządzenie obrazujące, pomagające dentystom w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnych zmian tkanek (OPL), które mogą prowadzić do raka. We współpracy z naukowcami z British Columbia Cancer Agency (BCCA) firma LED MD wspólnie opracowała VELscope ([rysunek 1](#)). VELscope integruje 4 kluczowe elementy: oświetlenie, zaawansowane filtrowanie, naturalne fluorofory tkanek i moc ludzkiej fizjologii optycznej i nerwowej. VELscope może potencjalnie pokonać wiele przeszkód wynikających z konwencjonalnych metod badań przesiewowych oraz pomóc w wykrywaniu nieprawidłowości w śluzówce, w tym zmian przednowotworowych i nowotworowych. VELscope

oświetla badaną tkankę o określonej długości fali światła, która oddziałuje o metabolizmie i biochemii na temat komórek oraz o tym, co się znajduje pod powierzchnią. Daje to lekarzom możliwość wczesnych zmian biochemicznych, zanim staną się bardziej oczywiste, a zatem wcześniej wykrywają zmiany w procesie chorobowym. Zgodnie ze standardami BCCA, korzystanie z historii choroby stanowi standardową procedurę, powoduje zwiększenie pracy urządzenia, w tym czułość do 98% oraz swoistość do 100%. W rezultacie, urządzenie odróżnia zdrowe tkanki od ciężkiej dysplazji / miejscowego raka lub raka inwazyjnego.

To opłacalne, łatwe w użyciu, bezpośrednie podejście do obrazowania pozwala dentystom, pielęgniarkom i dostawcom usług medycznych wykryć zmiany, które mogą być słabo widoczne przy normalnym świetle białym, poprawiając tym samym jakość opieki nad pacjentami. Kiedy VELscope jest używany podczas rutynowych badań stomatologicznych, badania przesiewowe chorób nowotworowych mogą być dostarczane w skuteczny sposób (rysunek 2). Procedura trwa od 2 do 4 minut, co ułatwia włączenie do zwykłych protokołów (rys. 3 do 6).

Opisy przypadków



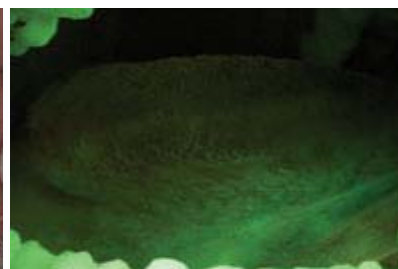
Rys. 1. Zestaw VELscope



Rys. 2. VELscope stosowany w klinice



Rys. 3. Zdjęcie zdrowego języka. (Ryciny 3 do 6 za zgodą British Columbia Cancer Agency)



Rys. 4. Zdrowy język, który pojawia się pod VELscope



Rys. 5. Obszar wyglądający normalnie w świetle białym



Rys. 6. Rycina 5 widoczna pod VELscope. Ciemny obszar jest pozytywny pod względem VELscope, co zostało potwierdzone przez biopsję jako miejscowy rak

W ciągu ostatnich kilku lat wydział medycyny jamy ustnej Uniwersytetu Waszyngtońskiego prowadził klinikę na badanie ustnej dysplazji. Klinika leczenia dysplazji jamy ustnej otrzymuje skierowania od lekarzy i dentystów leczących pacjentów ze zmianami w jamie ustnej, które mają lub mogą mieć potencjał progresji do SCC. Celem kliniki jest leczenie takich pacjentów i okresowe obserwowanie w celu ustalenia, czy zmiany w błonie śluzowej zostały przekształcone w agresywną lub złośliwą chorobę.

Zadanie okresowej oceny pacjentów z nietypowymi zmianami śluzówki jamy ustnej z potencjalnymi zmianami złośliwymi jest trudne i wymaga osądów oceniających naturę obserwowanych zmian. Niepowodzenie w identyfikacji złośliwej transformacji może skutkować znacznie bardziej ryzykownym lub ciężkim rokowaniem. Podejmowanie decyzji o tym, czy zmiana stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia, najlepiej opisuje się jako podejmowanie decyzji w obliczu niepewności. Takie sytuacje wymagają ulepszonych metod oceny zmian, aby decyzje kliniczne miały największe prawdopodobieństwo poprawności.

Przez ostatnie 2 lata dane nam było mieć dostęp do prototypowej jednostki VELscope, a przez ostatnie 4 miesiące używaliśmy najnowszej wersji zakresu w naszej klinice. VELscope był bardzo pomocny w ulepszaniu naszej oceny pacjentów z przewlekłymi zmianami w tkankach ustnych i przy podejmowaniu decyzji, czy zmiany tkanek obserwowane przy użyciu kontroli wzrokowej są ważne, czy też obniżają ryzyko wystąpienia chorób złośliwych. VELscope nie obiecuje, że wszystkie kliniczne decyzje dotyczące potencjalnie złośliwych zmian ustnych są pomyślne. Natomiast doprowadziło ono do rozpoznania choroby nowotworowej lub bardzo agresywnej dysplazji w wielu przypadkach, które zostałyby ocenione klinicznie jako negatywne w sytuacji niebezpiecznych zmian. Spośród tych przypadków szczególnie 4 przychodzą na myśl, ilustrując wartość VELscope w ocenie i obserwacji pacjentów, u których występują zmiany w jamie ustnej.

Przypadek nr. 1

48-letnia kobieta bez historii palenia tytoniu lub innych czynników ryzyka związanych z rakiem jamy ustnej prezentowana w Klinice Dysplazji Ustnej po skierowaniu od specjalisty nowotworów głowy i szyi. U pacjentki dokonano wycięcia zmiany zapalnej o wymiarach 4x8 mm na prawym bocznym przejściu języka, które zostało wykryte mikroskopowo, wykazując umiarkowaną do ciężkiej dysplazję z miejscowym rakiem. W momencie skierowania pacjentka była wolna od jakiegokolwiek wykrywalnej wzrokowo zmiany błony śluzowej jamy ustnej. Była obserwowana podczas 2 wizyt kontrolnych w odstępie 3 miesięcy, a tkanki jamy ustnej i języka pozostawały wolne od zmian wizualnych. Podczas drugiej wizyty kontrolnej zgłosiła niewielki dyskomfort w obszarze pierwotnego wycięcia zmiany i uważano, że przyczyną może być szczątkowy efekt neurologiczny po operacji. W badaniu klinicznym nie udało się zidentyfikować żadnej zmiany tkanki, ale dokładne sprawdzenie prawej bocznej granicy języka za pomocą VELscope wykazało obszar o intensywności absorpcji światła 2x4 mm, o wyglądzie ciemnofioletowym, wskazującym na możliwe komórki dysplastyczne lub złośliwe.

Chirurg został wezwany do kliniki, aby obserwować region zmiany tkanki za pomocą urządzenia VELscope. Zalecił biopsję z usunięciem obszaru absorpcji światła wraz z odpowiednimi marginesami. Wszyscy eksperci kliniczni, którzy obserwowali obszar, zgodzili się, że gdyby zakres nie dostarczył pozytywnego wyniku, obszar nie byłby brany pod uwagę przy usuwaniu, a jej objawy byłyby przypisywane pooperacyjnym uszkodzeniom neurologicznym. Brak wcześniejszych czynników ryzyka dla raka jamy ustnej i brak ostatecznego uszkodzenia klinicznego spowodowały, że na naszej liście umieściliśmy dysplazję lub raka na niższym poziomie niż miało to miejsce w innym przypadku. Pozytywne wyniki z użyciem VELscope zaowocowały decyzją o biopsji, co doprowadziło do odkrycia zmian agresywnych tkanek na wiele miesięcy przed tym, zanim staną się oczywiste klinicznie.

Przypadek nr. 2

62-letni mężczyzna z historią nadużywania alkoholu i intensywnego używania tytoniu przez 30 lat, w celu obserwacji zmian w jamie ustnej po prawej stronie tylnej części języka. Wcześniejsza biopsja wykryła obecność umiarkowanej dysplazji. Pacjenta obserwowano klinicznie przez okres 9 miesięcy w 3-miesięcznych odstępach, stosując bardzo staranną kontrolę wzrokową regionu wcześniejszej zmiany komórkowej. Tkanki zostały dotknięte palcami, a pacjent został ostrzeżony, aby powrócić wcześniej niż rutynowa data wycofania, jeśli zauważy jakiegokolwiek zmiany w tkankach lub inne objawy. Badanie kliniczne języka podczas każdej wizyty przypominającej wykazało słabą leukoplakię, która nie uległa zmianie w wyglądzie lub palpacji. Podczas trzeciej wizyty badanie VELscope ujawniło obszar gęstej absorpcji światła o wymiarach 3x4 mm w strefie za regionem leukoplakii. Obszar był normalny do oględzin przy użyciu światła egzaminacyjnego, a badanie palpacyjne nie wykryło zmian dotykowych sugerujących zgrubienie tkanki.

Lekarz głowy i szyi, który skierował go do Kliniki Dysplazji Ustnej, został poinformowany o tym odkryciu i przybył do kliniki, aby wykorzystać ten zakres do określenia dokładnego regionu, który był dodatni pod względem VELscope. Obszar ten został usunięty z szerokimi marginesami, a badanie mikroskopowe wykazało raka z wyraźnymi marginesami, które wykazywały łagodną schorowaną komórkę w jednym regionie. Zastosowanie zakresu umożliwiło identyfikację regionu złośliwej transformacji odległego od pierwotnego miejsca zmiany, a nie obszaru leukoplakii, który był pod ścisłą obserwacją.

Przypadek nr. 3

55-letnia kobieta z historią SCC lewego tylnego grzbietu żębodołu górnego, który został wycięty z powodzeniem z wyraźnymi marginesami, została skierowana do Kliniki Ustnej Dysplazji do okresowej oceny. Skarżyła się na kserostomię i łagodny dyskomfort w jamie ustnej, który został uogólniony. Jej historia była negatywna w przypadku używania tytoniu lub alkoholu. Ocena kliniczna wykazała słaby uogólniony rumień błony śluzowej w większości obszarów jamy ustnej, ale bardziej dominujący po lewej stronie niż po prawej stronie, bez obecności jakichkolwiek określonych zmian w obrębie jamy ustnej. Uważa się, że rumień był związany z kserostomią, ale z powodu jej poprzednich doświadczeń z chorobami nowotworowymi, zakończono dokładną kontrolę wzrokową błony śluzowej, palpację tkanek i badanie VELscope. W badaniu klinicznym nie udało się zidentyfikować konkretnych obszarów budzących obawy i nie zidentyfikowano żadnych dyskretnych zmian w obrębie jamy ustnej. VELscope wykazał obecność zwiększonej absorpcji światła z powodu stanu zapalnego w regionie, ale połączenie podświetlenia VELscope i badania palpacyjnego ujawniło obszar absorpcji światła o wymiarach 4x5 mm (utrata współczynnika odbicia), który pozostał po pobudzeniu blanku palpacyjnym otaczających tkanek.

Chirurg, który wykonał swoją pierwszą operację usunięcia komórek rakowych, został wezwany do obserwacji wyników VELscope, a na podstawie naszej rekomendacji obszar został ponownie wycięty, co doprowadziło do znalezienia przez patologa ciężkiej dysplazji i wczesnego raka. Obecność uogólnionego rumienia prawdopodobnie ukryła zmiany, ale zastosowanie VELscope umożliwiło identyfikację zmiany przedrakowej i złośliwej tkanki z otaczającego rumienia związanego z kserostomią. Bez wykorzystania zakresu jest mało prawdopodobne, że obszar ten zostałby wykryty w ciągu miesięcy lub dopóki nie rozwinie się charakterystyka kliniczna wystarczająco różna od otaczającego zapalenia rumienia.

Przypadek nr. 4

86-letnia kobieta pochodzenia duńskiego zgłosiła się do kliniki z dolegliwościami bólowymi i pieczeniem tkanek jamy ustnej. Wcześniej zdiagnozowano ją, używając biopsji, jako mającą erozyjny liszaj płaski, który obejmował większość błony śluzowej jamy ustnej, w tym obustronną błonę śluzową jamy ustnej, przylegające dziąsło, wewnętrzne powierzchnie warg, wszystkie rejony języka, dno jamy ustnej i twarde podniebienie. Zmiany były mieszkanką leukoplakii, rumienia, owrzodzenia i złuszczenia. Palpacja ujawniła szorstkie powierzchnie, kruchość tkanki i krwotok. Jej historia była pozytywna dla regularnego spożywania alkoholu przez 40 lat, używania tytoniu przez 30 lat, ale żadnego przez ostatnie 30 lat. Jej stan uzębienia był doskonały z 28 nietkniętymi zębami, ale z postępującą chorobą przyzębia w obecności poważnego erozyjnego liszaju dziąseł. Ponieważ wcześniej przeszła biopsję oraz przypominała sobie wizytę wizualizacji zmian w wewnętrznej stronie dolnej wargi, pacjentka postanowiła poddać się biopsji schorowanego obszaru. Wykryto szeroki obszar ciężkiej dysplazji, oraz poddano ablacji laserem. Nadal była pod obserwacją, a wraz z nabyciem VELscope, przeszła badania razem z urządzeniem. Szczególnie zaobserwowano obszary z wcześniejszymi marginesami ablacji laserowej i języka, ale dostrzegli, że erupcyjny liszaj płaski błony śluzowej prawej policzków stał się bardziej poważny, tak że obszar ten był również intensywniej oceniany klinicznie. i przy użyciu VELscope. Region wykazał intensywne światło VELscope i został poddany biopsji wraz z kilkoma innymi obszarami jamy ustnej, które wykazały zwiększoną aktywność erozyjną, ale nie pobór światła przez VELscope. Biopsja błony śluzowej jamy ustnej ujawniła zróżnicowanego raka, nawet jeśli nie różniła się klinicznie od innych obszarów erozji od liszaju płaskiego. Zastosowanie tego zakresu pozwoliło nam wykryć złośliwe zmiany w dziedzinie zmian tkanek, które nie były złośliwe w tym czasie i bardziej celnie kierować nasze obserwacje. Od czasu pierwszego odkrycia przy pomocy VELscope obserwowaliśmy inny region pozytywny pod względem absorpcji światła VELscope, który również wykazał ciężką dysplazję i wczesny nowotwór. Pacjentka nadal jest obserwowana w odstępach dwumiesięcznych.

Podsumowanie

VELscope jest ważnym urządzeniem wspomagającym w ocenie stanu choroby pacjenta, a po włączeniu go do procesu oceny klinicznej, który uwzględnia wiek pacjenta i czynniki ryzyka, tj. tytoń, alkohol i układ odpornościowy, zwiększa on zdolność lekarza do wykrywania zmian w jamie ustnej, np. stan przedrakowy lub złośliwe zmiany komórkowe. Falszywie dodatnie wyniki są możliwe w przypadku silnie podrażnionych zmian i prawdopodobne jest, że stosowanie samego urządzenia może doprowadzić do niepowodzenia w wykrywaniu obszarów dysplazji. Wiemy jednak z doświadczenia, że stosowanie VELscope poprawia kliniczne decyzje charakteru zmian w obrębie jamy ustnej i pomocy w podejmowaniu postanowień dotyczących biopsji wzbudzających obawy. Tam, gdzie zmiany tkanki są uogólnione lub obejmują znaczące obszary jamy ustnej, zastosowanie tego zakresu pozwoliło nam zidentyfikować najlepszy region do biopsji. Podobnie jak w przypadku wszystkich klinicznych czynności diagnostycznych, żaden pojedynczy system lub proces nie wystarcza, a wszystkim lekarzom zaleca się stosowanie dobrej praktyki klinicznej do oceny pacjentów. W przypadku zmian zależnych od VELscope i wchłaniania światła należy zachować szczególną ostrożność, a jeśli nie ustąpią w ciągu 2 tygodni, zaleca się dalszą ocenę i biopsję. Znacznie lepiej od czasu do czasu pobierać próbki tkanki, które okazują się łagodne, niż nie zdiagnozować zmian dysplastycznych lub złośliwych. .

W naszej walce o ochronę pacjentów przed rakiem, VELscope poprawia szanse na wczesne wykrycie. Mamy nadzieję, że przyczyni się do mniejszej ilości zgonów z powodu raka jamy ustnej.

Odniesienia

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2005. Available at: www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf.
 2. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114:806-816.
- Dr. Kois maintains a private practice limited to prosthodontics in Tacoma and Seattle, Wash, and is an affiliate professor in the

Dr Kois prowadzi prywatną praktykę, ograniczoną do protetyki stomatologicznej w Tacoma i Seattle w stanie Wash, a także jest profesorem stowarzyszonym w Graduate Restorative Program na University of Washington. Otrzymał tytuł DMD na University of Pennsylvania School of Dental Medicine oraz certyfikat z zakresu periodontologii stomatologicznej z tytułem MSD na University of Washington School of Dentistry. Kontynuuje wykłady w kraju i za granicą, jest recenzentem w *International Journal of Prosthodontics*, jest członkiem rady redakcyjnej *The Compendium of Continuing Education in Dentistry*. Dr Kois jest odbiorcą nagrody Saul Schluger Memorial Award za doskonałość kliniczną w diagnostyce i planowaniu leczenia. Jego członkostwo w organizacjach zawodowych obejmuje American Academy of Restorative Dentistry i American Academy of Esthetic Dentistry. Ponadto kontynuuje pracę z dentystami odtwórczymi w Kois Center, dydaktycznym i klinicznym programie nauczania. Można go znaleźć pod adresem (800) 457-9165 lub drkois@drkois.com lub odwiedzając stronę koiscenter.com.

Dr Truelove jest członkiem American Dental Association i członkiem American College of Dentists, International College of Dentists, American Academy of Oral Medicine, American Academy of Orofacial Pain oraz International Association for Dental Research. Posiada dyplom ze stomatologii i jest byłym przewodniczącym tej rady. Od 36 lat jest aktywnie zaangażowany w praktykę kliniczną poświęconą wyłącznie chorobom błony śluzowej jamy ustnej i bólu twarzy. Brał udział w wielu grantach finansowanych przez NIH i służył w panelach badawczych NIH, a także był aktywny w programach związanych z rakiem, sponsorowanych przez American Dental Association i American Cancer Society. Można go znaleźć na edmond@u.washington.edu.