

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Dokładność autofluorescencji w diagnozowaniu raka jamy ustnej płaskonabłonkowego i potencjalnie złośliwych zmian jamy ustnej: studium porównawcze ze zmianami układu pokarmowego.

Xiaobo Luo^{1,*}, Hao Xu^{1,*}, Mingjing He¹, Qi Han¹, Hui Wang², Chongkui Sun¹, Jing Li¹, Lu Jiang¹, Yu Zhou¹, Hongxia Dan¹, Xiaodong Feng¹, Xin Zeng¹ & Qianming Chen¹

Obecnie różne badania testują dokładność autofluorescencji w diagnostyce raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC) oraz potencjalnie złośliwe zmiany jamy ustnej (OPMD) na podstawie kilku konkluzji wynikających z owych badań. Celem niniejszego badania jest dokładność OSCC i OPMD oraz zbadanie jego zastosowania w ogólnej stomatologii. Po odnalezieniu odpowiednich artykułów naukowych przeprowadzono metaanalizę do kalkulacji puli wskaźników diagnostycznych w autofluorescencji zmian przedrakowych (PML) i złośliwych zmian (ML) jamy ustnej, płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego. Ponadto komputerowo wykonano analizę do obliczenia wskaźników do wykrywania OSCC, wspomaganą przez algorytmy. Poza tym przeprowadzono test u. Dwadzieścia cztery badania na OSCC i OPMD wykryły 2761 zmian. To udowodniło, że całkowita autofluorescencja OSCC i OPMD była lepsza od badań PML i ML płuc, przełyku i żołądka, nieco gorsza od badań jelita grubego. Dodatkowo pomiar czułości i swoistości na OSCC i OPMD wyniósł następująco: 0,89 i 0,8. Oprócz tego specyfika może być zadziwiająco poprawna przez dodatkowe algorytmy. Dość duża dokładność autofluorescencji może potencjalnie być wykorzystana jako uzupełnienie dla wczesnej diagnostyki OSCC i OPMD. Ponadto, pomoc diagnostyczną w postaci algorytmów mogą zwiększyć jej specyfiki, aby zapewnić skuteczność w podstawowej opiece zdrowotnej.

Globalna częstość występowania raka jamy ustnej wynosi 8,2 na 100 000 przypadków rocznie u mężczyzn, a u kobiet 2,8 na 100 000 przypadków rocznie [1]. Ponad 90% nowotworów jamy ustnej to nowotwory płaskonabłonkowe (OSCC), które są jednymi z najczęstszych nowotworów złośliwych; najczęściej występują w Azji Południowo-Wschodniej i Europie Środkowo-Wschodniej [1, 2]. Ponieważ OSCC jest niewidoczny w początkowej fazie choroby i opóźnionej diagnostyce [3, 4], ma on tendencję do wykrywalności dopiero w zaawansowanym stadium, wraz z wysokim odsetkiem śmiertelności (ok. 300 000 przypadków OSCC i 145 000 ofiar śmiertelnych w 2012 r. [2]). Pomimo osiągnięć leczenia liczba pacjentów chorujących na OSCC z 5-letnim przeżyciem była niewielka w ciągu trzech ostatnich dziesięcioleci [5]. Jednak jeśli zdiagnozuje się wcześniej OSCC (w I-II fazie) i przepisze się skuteczne leczenie, to odsetek 5-letniego przeżycia wyniesie ok. 80%. Jest to możliwe do uzyskania w porównaniu do 20% wyniku odpowiadającego za wykrycie zmiany w zaawansowanych stadiach (fazy III-IV) [5]. W związku z tym wczesne wykrycie zmian jest istotne, aby pomóc zwiększyć wskaźnik przeżycia na OSCC [6].

Pacjenci początkowo są zwykle obecni na ogólnym leczeniu stomatologicznym, kiedy czują dyskomfort w jamie ustnej. Tak więc pracownicy służby zdrowia niższego stopnia, ogólni dentyści, ponoszą odpowiedzialność za wczesne badania przesiewowe zmian [6]. Ponadto dentyści odgrywają istotną rolę w podejmowaniu właściwych decyzji dotyczących zmian, dzięki temu można uniknąć niepotrzebnych lub opóźnionych skierowań i wskaźnik śmiertelności OSCC może znacznie się zmniejszyć [5, 7, 8]. W większości przypadków OSCC jest poprzedzony przez potencjalnie złośliwe zmiany jamy ustnej (OPMD), tj.: leukoplakia jamy ustnej czy zwłóknienia podśluzowo-ustne [9, 10]. Tak więc wczesne wykrycie i zarządzanie dysplazją nabłonka w OPMD jest ważnym krokiem zapobiegawczym przy złośliwych zmianach [11]. Co więcej – odkąd zmiany dysplastyczne i nowotworowe jamy ustnej są łatwo dostępne, a zmiany śluzówki często widoczne, OSCC oraz dysplazja są również obiecujące przy rutynowych badaniach przesiewowych [5].

¹State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China. ²Department of Oral Medicine, School of Stomatology, Capital Medical University, Beijing 100050, China. *These authors contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to X.Z. (email: zengxin22@163.com) or Q.C. (email: qmchen@scu.edu.cn)

Według jednego dużego badania populacyjnego w Indiach okresowe badania wizualne jamy ustnej przyczyniły się do zmniejszenia się wskaźnika śmiertelności o 32% w ciągu 9 lat. W związku z tym zachęca się dentystów do badań OSCC w rutynowej praktyce [12].

Aktualne wytyczne do wykrywania OSCC i OPMD zalecają konwencjonalne badania jamy ustnej (COE), które polegają na oględzinach i przyciskaniu wyczuwalnych zmian pod białym światłem [11]. W przeglądzie Cochrane'a stwierdzono, że zaproponowano niewystarczające dowody na stosowanie COE w programach badań przesiewowych OSCC u pacjentów z niskim ryzykiem [13]; ogólnoustrojowe przeglądy także ilustrują nieskuteczność COE w wykrywaniu dysplazji i OSCC [14]. Jednym z głównych ograniczeń jest możliwa niemożność w odnalezieniu różnic między zmianami łagodnymi a tymi z wysokim ryzykiem, odkąd wczesny etap zaawansowanych zmian nie może ujawnić swoich typowych cech [7]. Oprócz COE biopsja tkanek jest tylko sugerowana w stosunku do klinicznie podejrzanych zmian [15]. Chociaż histologiczna biopsja jest rozpoznawana jako złoty środek w diagnostyce OSCC i dysplazji w OPMD, jest ona inwazyjna, czasochłonna i bolesna [16].

Biorąc pod uwagę obawy dotyczące COE i biopsji, należy opracować zastępcze metody dla wczesnej identyfikacji OSCC i OPMD, szczególnie dla podstawowej opieki zdrowotnej [5, 17]. Jak poinformowano, szerokie zastosowanie cytologii, służącej do wczesnej diagnostyki raka szyjki macicy, znacznie zmniejszyło wskaźnik śmiertelności [18]. Mamy nadzieję, że analogiczne narzędzia do wczesnej diagnostyki z lepszą dokładnością mogą być wykorzystane do złagodzenia globalnego ciężaru choroby OSCC. Obecnie pojawiły się różne nieinwazyjne metody diagnostyczne [8]. System autofluorescencji to nowatorskie podejście do wczesnej diagnozy raka i przedstawiciel badania opartego na wykrywaniu zmian za pomocą światła; poza tym znajduje się w nieinwazyjnym, wygodnym i nowoczesnym urządzeniu [16, 19].

W celu zastosowania autofluorescencji w inspekcji zmian przedrakowych (PML) oraz złośliwych zmian patologicznych (ML) niewątpliwie istotne jest zrozumienie biologicznych podstaw autofluorescencji. W skrócie: diagnostyczny potencjał autofluorescencji polega na zdolności do badania zmian w strukturze tkanek i metabolizmu, który występuje podczas rozwoju raka [10]. Kiedy oświetla się zdrowe tkanki przez pobudzające światło o określonej długości fali (tj. niektóre cząstki w tkance, zwane fluoroforami) to tkanki te absorbują fotony i emitują ich słabszą energię, mogącą zostać wykrytą pod fluorescencją z powierzchni śluzówki [20]. Natomiast dominujące fluorofory, odpowiedzialne za sygnały autofluorescencji, obejmują zmniejszoną ilość dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) oraz dinukleotydu flawinoadeninowego (FAD) w nabłonku, wraz z kolagenem i elastyną w stromie [20]. Jednak mogą być też obecne PML i ML, utrata bądź osłabienie fluorescencji, głównie z powodu rozpadu kolagenu, elastyny, a także zmieniony metabolizm (dający spadek NADH i FAD) podczas procesu choroby nowotworowej [10]. Oprócz tego inne metaboliczne lub strukturalne zmiany w PML i ML związane są z utratą lub modyfikacją autofluorescencji. W szczególności zgromadzone porfiryny mogą prowadzić do zwiększenia czerwonej autofluorescencji oprócz zmian pod zielonym światłem [autofluorescencyjnym] [20]. Poza tym przytłaczające hemy, składające się z porfiryn i zmian strukturalnych (tj. zgrubienie nabłonka, zwiększona objętość jąder, hiperchromatyna, zwiększone mikrounaczynienie) mogą przyczynić się do zwiększonej absorpcji i/lub rozpraszania światła, ostatecznie zmniejszając wykrywanie autofluorescencji [10, 19, 21].

W ciągu trzech ostatnich dziesięcioleci dokładność autofluorescencji była powszechnie stosowana w diagnostyce OSCC, raka płuc (np. rak oskrzeli), przełyku, żołądka, jelita grubego oraz PML [16, 22–25], gdzie PML przedstawiało zmiany dysplastyczne lub nowotworowe [21, 26, 27]. Po potwierdzeniu jej niezawodności technologia autofluorescencji, jak np. LIFE, była zastosowana do rutynowych badań endoskopijnych [28]. Osiągnięto natomiast sprzeczne wnioski w różnych badaniach stosowania rozmaitych technik autofluorescencji.

W poprzednich badaniach Lane i inni osiągnęli stosunkowo wysoką, diagnostyczną dokładność autofluorescencji, przy użyciu prostego urządzenia do wizualizacji fluorescencji jamy ustnej [21], chociaż Farah i inni uzyskali odwrotny wynik wspomagany przez urządzenie autofluorescencji, znane jako VELscope (LED Dental, Vancouver, BC, Kanada) [29]. Co ciekawe Roblyer i inni opracowali algorytm autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD z doskonałą czułością i swoistością, podkreślając jego potencjalną rolę dodatkowego algorytmu dla poprawy dokładności autofluorescencji [20]. Jeden przegląd systemowy na użycie autofluorescencji do zdiagnozowania OPMD i OSCC zasugerował, że bardziej nadawałaby się on do specjalistycznych klinik niż do podstawowej opieki zdrowotnej [30]. Ponadto najnowszy przegląd Cochrane'a ocenił dokładność diagnostyczną do wykrywania OPMD i OSCC pod światłem, a skala jego czułości i swoistości były szacowane odpowiednio: 0,91 i 0,58. Oprócz tego lekarze zgłosili, że nie było dowodów na poparcie zastąpienia histologicznej biopsji przez wykrycie zmian pod światłem w połączeniu z COE [31]. Jednak tylko tych pięć badań poddano autofluorescencji i ich kryteria różniły się od naszych badań.

Do tej pory, chociaż stowarzyszenia stomatologiczne mają większą potrzebę zdobycia narzędzia do badań przesiewowych OSCC i OPMD, przeprowadzono ograniczoną liczbę badań oceny autofluorescencji w rutynowych badaniach kontrolnych, w oparciu o liczbę pacjentów. Huff i inni [2] jako pierwsi ocenili skuteczność autofluorescencji w badaniach przesiewowych w ogólnej praktyce. Oprócz tego wykazali, że było znacznie większe wydobywanie zmian błony śluzowej pod VELscope niż pod COE. A 83% tych nieprawidłowości, wykrytych pod VELscope, było dysplazją nabłonka. W kontraście McNamara i inni [33] stwierdzili, że COE był istotniejszy od ustaleń FL VELscope, pozostawiając obawy w ogólnej praktyce. Niemniej jednak kilka badań wykazało skuteczność autofluorescencji w rozróżnianiu OSCC lub zmian dysplastycznych, z klinicznie niegroźnymi zmianami, pominiętymi przez COE [29, 34]. Ponadto dwa badania, zmierzające do przezwyciężenia niskiej specyficzności autofluorescencji, zintegrowały się z autofluorescencją do podjęcia właściwej decyzji do protokołów stomatologów z ogólnej praktyki, przynosząc pozytywne przyjęcie badań [17, 35].

Odrębne wnioski są wprowadzane przez liczne badania dokładności autofluorescencji dla OSCC i OPMD, a jego zastosowanie w ogólnej praktyce wymaga dogłębnych testów. W tym badaniu, oparte na metaanalizie i metodzie testu u, porównano uzyskane wyniki z innymi, np. z wynikami układu pokarmowego PML i ML, a także przekalkulowano pulę diagnostycznych wyników autofluorescencji dla 5 wyżej wymienionych części badań. Staraliśmy się ocenić tę dokładność w trybie autofluorescencji dla OSCC i OPMD, a także omówiliśmy jego zastosowanie w ogólnej praktyce stomatologicznej. Następnie przeprowadzono ocenę wpływu dodatkowego algorytmu przy pomocy kontrastu samej autofluorescencji lub z odpowiednimi algorytmami dla OSCC i OPMD. Zgodnie z naszymi wiadomościami, nie przeprowadzono wcześniej żadnych badań.

Materiały i metody

Strategia poszukiwań i wybór badań. Dwóch badaczy (X. Luo i H. Xu) niezależnie prowadziło poszukiwania w artykułach za pomocą elektronicznych baz danych PubMed, Ovid Medline oraz Embase (ostatnia aktualizacja: 18 listopada 2015 r.). Nie było żadnych barier językowych i głównie skupiliśmy się na literaturze anglojęzycznej. Poniżej znajduje się lista tematów niezbędnych do badań: „autofluorescencja”, „spektrometria, fluorescencja”, „VELscope” i „leukoplakia, jama ustna”, „stany przedrakowe”, „rak płuc”, „rak żołądka”, „nowotwór przełyku” i „nowotwór jelita grubego”. Również szukano listy odniesień zawartych w badaniach, aby posłużyły jako materiał pomocniczy. Kryteria włączenia odpowiednich artykułów potrzebnych do wyników naszych badań podano poniżej: (1) przyjęcie VELscope lub innych przyrządów autofluorescencji, z algorytmami lub bez, jako narzędzia diagnostycznego OPMD i OSCC; oraz korzystanie z narzędzi autofluorescencji do rozpoznania PML i ML płuc, przełyku, żołądka lub jelita grubego; (2) rozpoznanie zmian u pacjentów odbywających badania kliniczne jako PML lub podejrzanego ML jamy ustnej, płuc, przełyku, żołądka lub jelita grubego; (3) histologiczne wyniki są złotymi środkami w diagnostyce, a te pozytywne powinny zawierać łagodną lub umiarkowaną dysplazję lub raka miejscowego słabego/wyższego stopnia czy nowotwór złośliwy błony śluzowej. W przeciwnym razie wyniki te powinny być zdefiniowane jako negatywne histologiczne; (4) zapewnienie tylko danych wystarczających do stworzenia tabeli (2 x 2) do obliczenia czułości i swoistości.

Ocena pochodzenia i jakość danych. Wyodrębnianie danych zostało wykonane niezależnie od samych autorów badań (X. Luo i H. Xu). Rozwiązano wszelkie rozbieżności przez dyskusję z trzecim autorem (Q. Chen). Poniższe dane z każdego badania zawierały: imię pierwszego autora badań, kraj, typ guza, rozmiar próbki, prawdziwą dodatnią wartość (TP), fałszywą dodatnią wartość (FP), fałszywie negatywną (FN), prawdziwie negatywną (TN), czułość i swoistość. Początkowo standardy sprawozdawczości diagnostycznej (w skrócie: STARD) były stosowane do oceny jakości metodologicznej zawartej w badaniach [36, 37]. Ponadto ocena jakości i dokładności diagnostycznej narzędzi badań (QUADAS-2), jako kolejne potężne narzędzie do oceny jakości, zastosowano do oceny ryzyka stronniczości i stosowalności obaw tych badań, gdzie miały 4 główne dziedziny podziału pacjentów, wskaźnik testu, wzorzec odniesienia i przepływu czasu [38, 39].

Analizy statystyczne. Standardowe metody statystyczne (zalecane dla metaanalizy ocen testu diagnostycznego) były wykorzystane do oceny dokładności autofluorescencji wykrywania PML i ML jamy ustnej, płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego. Poza tym oceniano dokładność przy użyciu autofluorescencji z algorytmami lub bez dla OSCC i OPMD. Wykorzystano wyniki z TP, FP, FN, TN, pochodzące z każdego badania, do utworzenia wskaźników dotyczących dokładności diagnostycznej autofluorescencji PML i ML w pewnych obszarach ciała. Poza tym obliczono dane według następujących badań: czułość (Sen), specyficzność (Spe), pozytywny współczynnik prawdopodobieństwa (PLR), negatywny współczynnik prawdopodobieństwa (NLR) oraz diagnostyczny współczynnik prawdopodobieństwa (DOR) [40]. Potem skupiono się na zbiorczym oszacowaniu czułości i swoistości, wraz z ich 95% przedziałami ufności (CI), a także przedstawiono czułości i swoistości bardziej intuicyjnie; wykreślono powierzchnie, każdy segment reprezentujący wielkość wpływu i przedziały ufności każdego badania we współrzędnych systemu [40]. Podobnie zebrane wyniki PLR, NLR i DOR zostały obliczone przez bazę danych. Efekt proggu, zwykle powstały podczas odcięcia różnych punktów, jest stosowany do definiowania pozytywnych wyników testów diagnostycznych. Efekt proggu, zwykle powstały podczas różnych punktów odcięcia, jest stosowany do definiowania pozytywnych wyników testów diagnostycznych. Wśród badań odkryto ten efekt dzięki współczynnikowi korelacji Spearmana, który jest oparty na wyżej wymienionej czułości i swoistości, gdzie $p < 0,05$ wskazuje obecność efektu proggu [40]. Jeśli efekt proggu jest domniemany, hierarchiczne podsumowanie działania odbiornika w postaci krzyżownicy (HSROC) (złożona z czułości i swoistości autofluorescencji każdego miejsca) może być obecna, aby scharakteryzować ogólne diagnostyki wydajności autofluorescencji dla każdego umiejscowienia poprzez obliczanie pola pod krzyżownicą (AUC) [41]. Co więcej zakrzywienie wzrosło (często stosowany termin w meteorologii), co oznacza punkt odniesienia mający odzwierciedlić ogólną dokładność autofluorescencji w PML i ML jamy ustnej, i obliczono powyżej 4 inne czynniki intuicyjne, mające 6 wskaźników (Sen, Spe, PLR, NLR, DOR i AUC). Poza tym maksymalne wartości 6 wskaźników zostały znormalizowane do średniej liczby, aby ułatwić zrozumienie tych uzyskanych wyników. W szczególności pod względem każdego diagnostycznego wskaźnika, z wyjątkiem NLR, który jest oddalony od środkowej wartości dokładności, niebędącej typową dla NLR. Wykonano test u, aby odróżnić wskaźnik autofluorescencji wśród PML i ML pochodzących z 5 części ciała i porównać diagnostyczny wskaźnik stosowania autofluorescencji z algorytmami lub bez [42]. Następnie przyjęto Bonferroni jako korektę do zmniejszenia błędu I typu, a poziom kontroli miał odpowiednie wskaźniki 0.0125 i 0.05 [43].

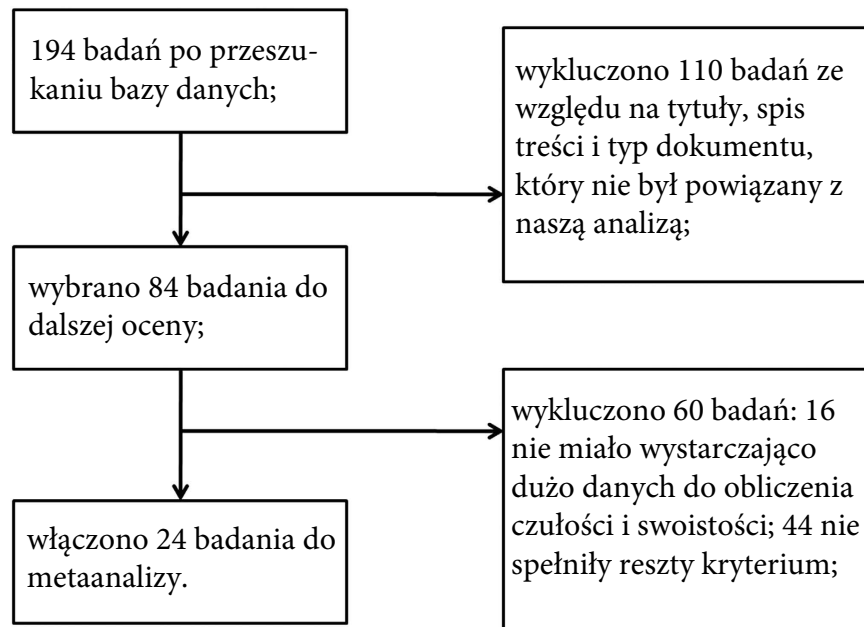
Wykorzystano z testu statystycznego Q oraz niespójny wskaźnik przetwornika obrazu (I2) do obliczenia niejednorodności między badaniami [44, 45]. Różnorodność wśród badań byłaby zasugerowana, jeśli test Q byłby znaczący ($p < 0,05$), a $I^2 > 50\%$; potem efekty losowe modelu (metoda DerSimonian–Laird’a) zostałyby wybrane do przeprowadzenia metaanalizy. W przeciwnym razie dokonano by selekcji odpowiedniego modelu badań [44, 45]. Następnie wykonano metaregresję do zbadania źródła obserwowanej tej różnorodności [40].

Oprócz tego korzystano z wykresu Beggs’a w postaci lejka i testu Egger’a do badania stronniczości publikacji i każdy krąg w wykresie w kształcie lejka oznacza jedno badanie, a symetrycznie odwrócony lejek prezentuje brak stronniczości publikacji. Symetryczne zaś oznaczają jedną stronniczość publikacji [46, 47].

Wszystkie analizy dokonano przy pomocy następujących programów statystycznych: STATA 11.0 (Statacorp, Texas, USA) i Revman 5.0 (The Cochrane Collaboration). Wszystkie testy wykonano dwukrotnie, a $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotny.

Wyniki

Jakość sprawozdawczości i właściwości badań. Odnaleziono w artykułach o następujących numerach: 194, 197, 61, 46 i 117, gdzie zbadano stosowanie autofluorescencji do diagnostyki OSCC, raka płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego, wraz z dostępnym PML. Po identyfikacji tytułów i streszczeń, oceny całego tekstu i ścisłego filtrowania wg kryteriów otrzymano odpowiednie numery artykułów na potrzeby badań.



Rys. 1. Diagram przepływu pokazuje proces wyboru kwalifikowanych artykułów tego zastosowania autofluorescencji do zdiagnozowania OSCC i OPMD. OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.

Tymi numerami były: 24, 16, 19–21, 29, 48–66 25, 22, 67–90, 12, 23, 91–101 9, 24, 102–109 i 19, 25, 110–127. Procesy poszukiwań i wybory zostały opisane w postaci diagramu przepływu (rys. 1) i jego wartości (rys. S1). Podsumowanie głównych cech zawartych w badaniach przedstawiono w tabeli 1, a jego wartości zapisano w tabeli S1. Wszystkie badania, które stosowały autofluorescencję na OSCC i OPMD, były badaniami potencjalnymi, podczas gdy wykonano pojedyncze badania na wykrycie PML i ML płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego, a 1 badanie okazało się retrospektywne [90, 99, 105, 125]. Większość badań traktowało utratę lub zmianę barwy autofluorescencji jako wynik pozytywny, a badania 8, 5, 4, i 9 na wykrycie PML i ML jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelita grubego korzystały z algorytmów do odróżnienia pozytywnych i negatywnych wyników.

Jeśli chodzi o jakość raportowania wyników badań diagnostycznych STARD na odpowiadające im badania (tj. 24, 25, 12, 9 i 19), wszystkie miały wartość ≥ 17 i przypisano im stosunkowo wysoką jakość. Miało to na celu wykonanie dalszej oceny jakości badań diagnostycznych, użyto przyrządu QUADAS-2. Na podstawie tych badań, każdy z 7 elementów sklasyfikowano jako: „stronniczość z niskim ryzykiem” (LR), „niejasne ryzyko stronniczości” (UR), „stronniczość z wysokim ryzykiem” (HR) oraz „niewielkie obawy” (LC), „wysokie obawy” (HC), a także „niejasne obawy” (UC). Wśród 24 badań na OSCC i OPMD uzyskano wyniki HR w selekcji pacjentów w 8 badaniach, gdzie 6 na 8 raportów odnotowało pacjentów z wysokim ryzykiem choroby, które rozpoznano histologicznie jako OSCC [16, 21, 50, 53, 57, 60]. Jeśli chodzi o pozostałe elementy na OSCC i OPMD, odtworzono LR, UR, LC oraz UC. Ogólnie rzecz biorąc, cechy tych zmian były pokazywane w tabeli 2, a jej wartości znajdowały się w tabeli S2.

Diagnostyczna dokładność autofluorescencji na OSCC i OPMD. Aby ocenić dokładność autofluorescencji OSCC, raka płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego, a także ich PML, rys. 2 i jego wartości w Fig. S2 pokazały rozgałęzienie czułości i specyficzności w badaniach o numerach 24, 25, 12, 9, i 19; ponadto rozgałęzienie czułości i swoistości z użyciem autofluorescencji z algorytmami lub bez na OSCC i OPMD również opisano na rys. S3 i S4. Analogicznie rzecz biorąc, osiągnięto zbiór PLR, NLR i DOR dzięki tej samej metodzie.

Kompleksowa ocena wyników diagnostycznych autofluorescencji na OSCC i OPMD.

Po wykonaniu obliczeń współczynnika korelacji Spearmana na czułość i swoistość wg badań istnieje efekt progu ($p < 0.05$), który się ujawnił w badaniach diagnostycznych w 5 różnych częściach ciała. Tak więc krzyżowy HSROC opisano na rys. 3, a ich wartości na rys. S5. Wskaźnik krzyżowy HSROC (o nazwie AUC), odnoszący się do dokładności ogólnej diagnostyki autofluorescencji dla różnych części ciała, został obliczony na podstawie krzyżown.

Potem przedstawiono w tabeli 3 pule szacunków 5 wskaźników (tj. Sen, Spe, PLR, NLR i DOR) oraz AUC tych badań dotyczących wykorzystania autofluorescencji w wykrywaniu PML i ML w 5 częściach ciała. Ponadto 6 wskaźników na stosowanie autofluorescencji z algorytmami lub bez na OSCC i OPMD zapisano oddzielnie w tabeli 4.

Aby odnaleźć kompleksową ocenę tych 6 wskaźników, które określają diagnostyczną wartość autofluorescencji PML i ML z 5 części ciała z innej perspektywy, przedstawiono rosnący schemat zakrzywienia (wartości opisane na rys. S6).

Pierwszy autor	Rok	Państwo	Rozmiar próbki	TP	FP	FN	TN
Onizawa K ⁴⁸	1996	Japonia	32	14	1	2	15
Gillenwater A ⁴⁹	1998	USA	28	16	0	1	11
Wang CY ⁵⁰	1999	Chiny	32	13	1	3	15
Onizawa K ⁵¹	1999	Japonia	124	75	2	5	42
van Staveren HJ ⁵²	2000	Holandia	28	19	0	3	6
Wang CY ⁵³	2003	Chiny	97	21	3	5	68
Muller MG ⁵⁴	2003	USA	74	27	1	2	44
Majumder SK ⁵⁵	2003	Indie	325	78	9	5	233
Svistun E ⁵⁶	2004	USA	23	15	1	1	6
Majumder SK ⁵⁷	2005	India	325	74	16	9	146
Poh CF ¹⁶	2006	Kanada	122	52	4	1	65
Lane PM ²¹	2006	Kanada	50	43	0	1	6
Jayaprakash V ⁵⁸	2009	USA	249	123	40	47	39
Roblyer D ²⁰	2009	USA	159	69	5	2	83
Koch FP ⁵⁹	2010	Niemcy	78	31	37	2	8
Mehrotra R ⁶⁰	2010	Indie	156	6	88	6	56
Awan K.H. ¹⁹	2011	Wielka Brytania	116	37	61	7	11
Scheer M ⁶¹	2011	Niemcy	64	12	10	0	42
Matsumoto K ⁶²	2011	Japonia	74	39	8	25	2
Farah CS ²⁹	2012	Australia	118	8	34	19	57
Hanken H ⁶³	2013	Niemcy	60	47	8	1	4
Jayaprakash V ⁶⁴	2013	USA	255	164	59	20	12
Piazza C ⁶⁵	2013	Włochy	116	66	13	18	19
Petruzzi M ⁶⁶	2014	Włochy	56	21	11	9	15

Tabela 1. Podsumowanie głównych elementów badań, które zastosowały autofluorescencję do zdiagnozowania OSCC i OPMD. TP: prawdziwie pozytywny; FP: fałszywie pozytywny; FN: fałszywie negatywny; TN: prawdziwie negatywny; OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.

Wskazane jest to, że AUC z PML i ML pochodzące z 5 obszarów były stosunkowo wysokie, wśród których ogólna dokładność autofluorescencji OSCC i OPMD była nieco słabsza od raka jelita grubego, wraz z jego PML. Lecz ta dokładność była silniejsza od PML i ML z 3 innych obszarów; mając na uwadze wartości innych wskaźników, wartości będą zróżnicowane pod względem PML i ML z różnych miejsc. Szczególnie zaproponowano optymalną specyficzność i PLR, kiedy zastosowano autofluorescencję do wykrywania OSCC i OPMD.

Test U 6 wskaźników diagnostycznych. Przeprowadzono test *u* z 6 wskaźników (zbiór: Sen, Spe, PLR, NLR, DOR i AUC), który wyznacza dokładność diagnostyczną autofluorescencji w PML i ML 5 obszarów. Ten test uwydatnia, że istotność statystyczna jest tylko zależna od porównania AUC z wykryciem PML i ML w jamie ustnej i przełyku. W rezultacie przeprowadzono kolejny test *u*, który uwydatnił istotną różnicę między Spe, PLR, DOR i AUC (tabela 4), gdzie można osiągnąć lepszą dokładność w wykryciu OSCC i OPMD przy pomocy algorytmów wspomagających autofluorescencję.

Test niejednorodności. Korzystano z autofluorescencji do diagnozowania PML i ML w 5 obszarach anatomicznych. Tak więc podzieliliśmy to badanie na 5 sekcji. Przetwornik obrazu 6 wskaźników, zawierający Sen, Spe, PLR, NLR, DOR i AUC z wszystkich 5 sekcji, był silniejszy w 50%, a wszystkie wyniki badań Q miały wartość $p < 0,05$, co udowodniło znaczną różnorodność w zestawie badań dla wszystkich 5 sekcji. Wybrano losowy model do obliczenia 6 wskaźników zbiorczych. Przeprowadzono analizę metaregresji do zidentyfikowania możliwych przyczyn różnorodności wg następujących właściwości badań: charakterystyka pacjentów, projekt badań, rozmiar próbki, efekt prognozy i brak zasłonięcia. Jednak żadne z powyższych czynników poddanych analizie znacząco się nie różniły ($p > 0,05$).

Ocena stroniczości publikacji. Wybrano wykres Begga w kształcie lejka i badanie Egger'a do zbadania stroniczości publikacji 5 obszarów. Wszystkie wyniki badań Egger'a miały wartość $p > 0,05$, gdzie każda powierzchnia lejka pojawiła się asymetrycznie. Analizy tych badań wykazały stroniczość publikacji (rys. 4, a wartości opisano na rys. S7).

Omówienie

Obecnie wczesna diagnoza ma poprawić wynik OSCC przez lekarzy stomatologów. Podczas COE jest dostępną metodą diagnostyczną, wydaje się być ona bezużyteczna, szczególnie u niedoświadczonych lekarzy stomatologicznych [128]. Tym samym wspomagające metody diagnostyczne są pilnie potrzebne pracownikom podstawowej opieki zdrowotnej, aby ułatwić wczesne wykrycie OSCC oraz dysplazji. W ciągu trzech ostatnich dziesięcioleci wydajność diagnostyki autofluorescencji była zbadana na OSCC i OPMD w kilku badaniach, dając sprzeczne wyniki, wliczając również 4 typowe zmiany układu pokarmowego [59–61]. W związku z tym przeprowadzono nasze badanie do dalszego przetestowania jego ogólnej dokładności i omówienia stabilności w 5 częściach ciała w nadziei, że można polecić tę metodę diagnostyczną w ogólnej praktyce stomatologicznej. Po obliczeniu puli wskaźników diagnostycznych autofluorescencji na OSCC i OPMD, wliczając również PML i ML

Badania	Ryzyko stronnictwo				Możliwości zastosowania		
	Wybór Pacjenta	Indeks Testu	Standart Odniesienia	Przepływ i czas	Wybór Pacjenta	Indeks Testu	Standart Odniesienia
Onizawa K-1996	UR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Gillenwater A-1998	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Wang CY-1999	HR	UR	LR	LR	UC	UC	LC
Onizawa K-1999	UR	UR	HR	UR	LC	LC	LC
Van Staveren HJ-2000	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Wang CY-2003	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Muller MG-2003	HR	LR	LR	HR	UC	UC	LC
Majumder SK-2003	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Svistun E-2004	UR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Majumder SK-2005	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Poh CF-2006	HR	LR	LR	LR	UC	LC	LC
Lane PM-2006	HR	LR	LR	LR	UC	LC	LC
Jayaprakash V-2009	HR	LR	LR	LR	UC	LC	LC
Roblyer D-2009	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Koch FP-2010	UR	UR	LR	LR	LC	LC	LC
Mehrotra R-2010	HR	LR	LR	UR	UC	LC	LC
Awan K.H. -2011	LR	UR	UR	HR	LC	LC	LC
Scheer M-2011	HR	UR	LR	LR	UC	LC	LC
Matsumoto K-2011	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Farah CS-2012	HR	LR	LR	UR	UC	LC	LC
Hanken H-2013	LR	LR	LR	LR	LC	LC	LC
Jayaprakash V-2013	UR	UR	LR	LR	LC	LC	LC
Piazza C-2013	UR	UR	LR	LR	LC	LC	LC
Petruzzi M-2014	LR	LR	LR	UR	LC	LC	LC

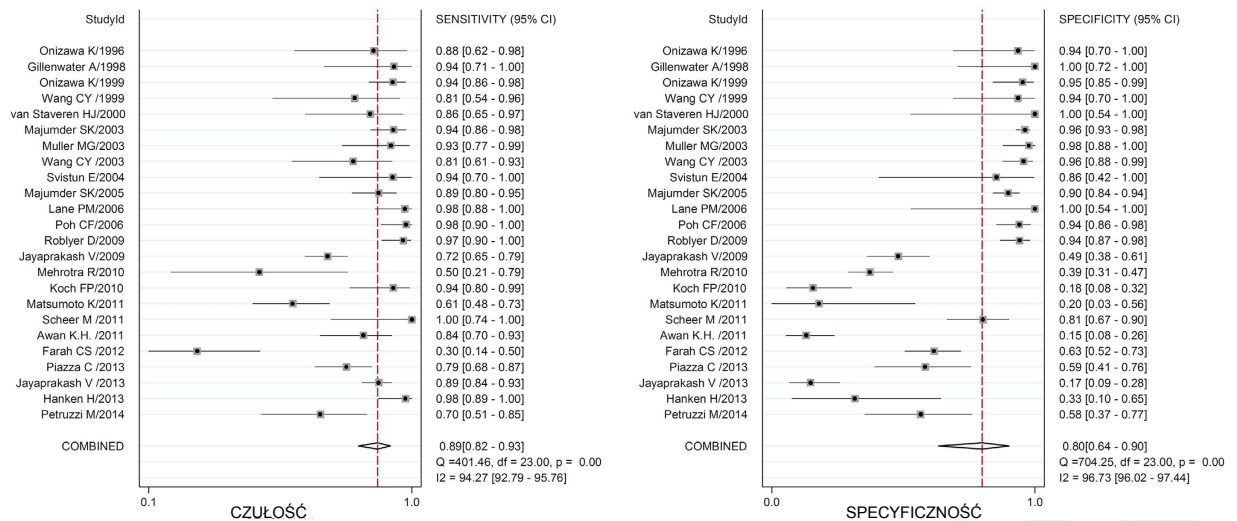
Tabela 2. Podsumowanie metodologicznej jakości w zestawie badań, który przyjmuje autofluorescencję do identyfikacji OSCC i OPMD wg kryteriów QUADAS-2. LR: niskie ryzyko; HR: wysokie ryzyko; UR: niejasne ryzyko; LC: niewielkie obawy; HC: wielkie obawy; UC: niejasne obawy; OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej; QUADAS-2: ocena jakości i dokładności diagnostycznej.

raka płuc, przełyku, żołądka i jelita grubego, wskazano ogólną dokładność autofluorescencji na wykrycie OSCC i OPMD. W tym zbiorze wyznaczono wartość czułości i swoistości, tj. 0,89 i 0,80. Ponadto stosunkowo lepsza dokładność autofluorescencji w 5 obszarach anatomicznych podkreśla jej ważność i potencjał w podstawowej opiece zdrowotnej. Kiedy nasze badania były zasadniczo oparte na ustaleniach podstawowej opieki, autofluorescencja jest obecnie bardziej odpowiednia dla specjalistów. Jednak opierając się na naszych badaniach, odpowiednie algorytmy mogą być łączone z autofluorescencją do zwiększenia jej specyficzności do obiecującego zastosowania w podstawowej opiece zdrowotnej.

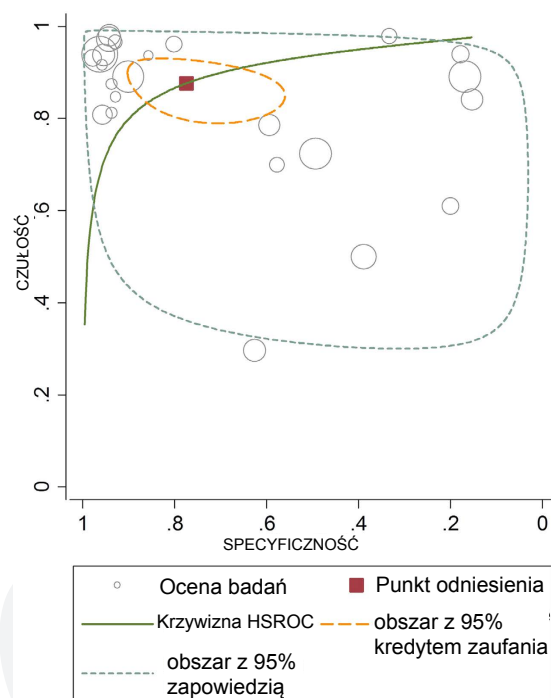
Zmierając do początkowej oceny dokładności autofluorescencji OSCC i OPMD, obliczyliśmy jego zbiory w Sen, Spe, PLR, NLR i DOR. Według schematu rozgałęzienia wartość czułości autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD jest wysoka, mierzy ona 0,89. Jest ona silniejsza od PML i ML przełyku, żołądka, nieco słabsza od jelita grubego i równa PML i ML płuc. Chociaż nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic między nimi. Ponadto wartość specyfiki autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD wyniosła 0,8, chociaż nie była ona wystarczająco silna do przekroczenia statystycznej istotności (optymalna wśród 5 badanych obszarów). Poza tym gdy wartość czułości i swoistości stosowania autofluorescencji z algorytmami lub bez była wskazana, obliczono oddzielnie wyniki, dając odpowiednie wartości: 0,88 i 0,62, 0,92 i 0,95.

PLR i NLR są bardziej klinicznie znaczące i praktyczne do pomiaru dokładności diagnostycznej. W tym badaniu wartości PLR i NLR na wykrycie OSCC i OPMD wyniosły 4,54 i 0,14. To sugeruje, że pacjenci z OSCC lub zmianami dysplastycznymi mają 4,54 razy większą szansę uzyskania dodatniej autofluorescencji w przeciwieństwie do pacjentów, których szanse na obecności ryzyka OSCC lub zmian dysplastycznych z negatywną autofluorescencją wynosiły 14%. PLR autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD jest optymalna, chociaż nie jest statystycznie istotna. NLR autofluorescencji na wykrycie OSCC i OPMD jest silniejsza od PML i ML płuc, przełyku i żołądka oraz nieco słabsza od jelita grubego, bez istotności statystycznej. DOR połączył czułość ze specyficznością do jednego wyniku, gdzie wyższe wartości prezentują silniejsze działanie diagnostyczne [129]. W naszym badaniu DOR na wykrycie OSCC i OPMD wynosi 32,37 z dobrą dokładnością, nieco słabsza od PML i ML jelita grubego i silniejsza w trzech pozostałych obszarach. Co więcej można zaobserwować znaczny wzrost PLR, DOR autofluorescencji do wykrycia OSCC i OPMD dzięki odpowiednim algorytmom, wyświetlając wartości: 17,28 i 194,11..

Na podstawie wartości AUC na krzyżownie HSROC ujawniono silniejszą dokładność ogólnej diagnostyki autofluorescencji na wykrycie PML i ML w jamie ustnej i jelita grubego w porównaniu do płuc, przełyku i żołądka, statystycznie różniąc się tylko w jamie ustnej i przełyku. Mimo że dokładność diagnostyczna autofluorescencji dla OSCC i OPMD była nieco słabsza od jelita grubego i jego PML, AUC były również



Rys. 2. Rozgałęzienia badań czułości i swoistości, które wykorzystują autofluorescencję do diagnostyki OSCC i OPMD. Ciemniejsze koła wskazują szacunki czułości i specyficzności każdego badania, a rozmiar każdego koła prezentuje rozmiar próbki każdego badania. Słupki błędów stanowią 95% przedziału ufności. OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.



Rys. 3. Hierarchiczne podsumowanie działania odbiornika w postaci krzywnicy badań (HSROC) wykorzystujące autofluorescencję do wykrywania OSCC i OPMD.

Każdy pusty krąg odpowiada za każde badanie, a rozmiar koła wskazuje wielkość próbki każdego badania. OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.

silniejsze od wartości 0,9, która stanowi stosunkowo dobrą diagnostykę. Ponadto oszacowanie AUT w stosowaniu autofluorescencji z algorytmami lub bez daje następujące rezultaty: 0,85 i 0,98 z istotnością statystyczną..

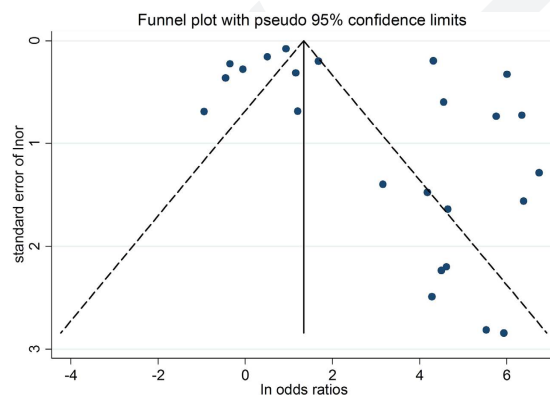
Zmierzając do zrozumienia naszych wyników bardziej obrazowo, nakreślono wskaźnik na diagramie, udowadniając, iż ogólna dokładność autofluorescencji OSCC i OPMD jest silniejsza od PML i ML płuc, przełyku i żołądka, z wyjątkiem jelita grubego. Ponadto wartości czułości i swoistości dla 5 części wahały się między 0,78 do 0,91 i 0,63–0,80. Stabilna i stosunkowo wysoka dokładność autofluorescencji w 5 obszarach

Test	Ilość badań	Ilość próbek	czułość	Pule szacunków (95% CI)				
				specyficzność	PLR	NLR	DOR	AUC
Jama ustna	24	2761	0.89 (0.82–0.93)	0.80 (0.64–0.90)	4.54 (2.28–9.04)	0.14 (0.08–0.24)	32.37 (10.47–100.12)	0.92 (0.89–0.94)
Płuca	25	4384	0.89 (0.86–0.92)	0.63 (0.52–0.73)	2.43 (1.82–3.24)	0.17 (0.13–0.22)	14.52 (9.25–22.81)	0.89 (0.86–0.91)
Przelyk	12	2514	0.78 (0.57–0.91)	0.77 (0.58–0.89)	3.43 (1.81–6.50)	0.28 (0.14–0.58)	12.17 (4.32–34.27)	0.85 (0.81–0.87)
Żołądek	9	2115	0.88 (0.76–0.94)	0.73 (0.50–0.88)	3.28 (1.52–7.08)	0.17 (0.07–0.39)	19.31 (4.49–83.05)	0.89 (0.86–0.92)
Odbyt	19	2904	0.91 (0.86–0.94)	0.78 (0.64–0.88)	4.15 (2.40–7.17)	0.11 (0.07–0.19)	36.27 (14.20–92.63)	0.93 (0.91–0.95)

Tabela 3. Pule diagnostycznych szacunków indeksów dot. dokładności autofluorescencji PML i ML jamy ustnej, płuc, przelyku, żołądka i odbytu. PML: zmiany przedrakowe; ML: zmiany złośliwe; CI: przedział ufności; PLR: pozytywny współczynnik prawdopodobieństwa; NLR: negatywny współczynnik prawdopodobieństwa; DOR: diagnostyczny stosunek sprzeczności; AUC: obszar pod krzywną.

Test	Ilość badań	Ilość próbek	czułość	Pule szacunków (95% CI)				
				specyficzność	PLR	NLR	DOR	AUC
tylko (A) AF	16	1693	0.88 (0.77–0.94)	0.62 (0.41–0.79)	2.31 (1.31–4.09)	0.20 (0.09–0.46)	11.52 (3.10–42.87)	0.85 (0.82–0.88)
z algorytmami (B) AF	8	1068	0.92 (0.88–0.94)	0.95 (0.92–0.97)	17.28 (10.96–27.22)	0.09 (0.06–0.13)	194.11 (94.27–399.71)	0.98 (0.96–0.99)
test μ dla A i B	—	—	NS	*	*	NS	*	*

Tabela 4. Pula diagnostycznych szacunków indeksów dot. dokładności przy użyciu autofluorescencji z algorytmami lub bez na wykrycie OSCC i OPMD. OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej; CI: przedział ufności; PLR: pozytywny współczynnik prawdopodobieństwa; NLR: negatywny współczynnik prawdopodobieństwa; DOR: diagnostyczny stosunek sprzeczności; AUC: obszar pod krzywną; AF: autofluorescencja; NS: nieistotne ($p > 0.05$); * $p < 0.05$.



Rys. 4. Lejek Begg'a dla oceny potencjalnych stronniczości publikacji badań tego zastosowania autofluorescencji do diagnozowania OSCC i OPMD. Każde kółko określa jedno z badań; OSCC: rak kolczystokomórkowy skóry jamy ustnej; OPMD: potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.

potwierdza jej skuteczność w różnych warunkach, co sugeruje jego potencjalna rola w podstawowej opiece zdrowotnej.

Przeglądając zebrane artykuły naukowe, czułość autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD waha się od 30% do 100%; wysoka czułość została wykazana w większości badań, z wyjątkiem niskiej wartości w 3 badaniach [29, 60, 62]. I odwrotnie – niska specyficzność waha się między 15,3% a 63% i była poddana 10 badaniom (wliczając też i nasze przeprowadzone w latach 2009–2014) [9, 29, 58–60, 62–66]. Inne badania również odnotowały niską specyficzność, podkreślając jego niezdolność do rozróżniania łagodnych zmian złośliwych lub stany przedrakowe śluzówki, a także wysoki wskaźnik fałszywych wyników pozytywnych [11, 63, 130]. Tymczasem Balevi i inni stwierdzili, że przyjęcie autofluorescencji jako narzędzi do badań przesiewowych raka jamy ustnej było przedwczesne dla stomatologów ogólnych [131]. Ponadto wszystkie nasze badania dotyczące identyfikacji OSCC i OPMD są oparte na ustaleniach podstawowej opieki zdrowotnej [16, 21, 50, 53, 57, 60], 6 z tych badań są oparte na pacjentach z wysokim ryzykiem, który był zdiagnozowany jako OSCC w klinikach nowotworowych. Ekstrapolacja samej autofluorescencji do opieki zdrowotnej pozostaje z obawami i koniecznie

musi być przeprowadzona przez doświadczonych specjalistów większości badań [30–31, 131]. W klinikach specjalistycznych Poh i inni wykorzystali ową identyfikację marginesów guza podczas operacji [16]. Kois i inni zasugerowali, że autofluorescencja może pomóc w podejmowaniu decyzji o najodpowiedniejszym miejscu na wykonaniu biopsji [130]. Jednakże takie narzędzie jest skuteczniejsze dla dentystów do wykrycia wczesnych OSCC i dysplazji w klinicznie niewinnych zmianach [6].

Chociaż powszechność stosowania autofluorescencji w klinikach stomatologicznych jest znikoma (głównie z powodu jej niskiej specyficzności), na szczęście niektóre dostępne sposoby mogą być z nią połączone, aby ułatwić jego zastosowanie w środowisku podstawowej opieki zdrowotnej. Z 24 badań dotyczących stosowania autofluorescencji w diagnostyce OSCC i OPMD 8 włączyło odpowiednie algorytmy do analizy autofluorescencji [20, 49, 50, 52–55, 57], razem ze zbiorem czułości i swoistości o szacowanych wartościach: 0,92 i 0,95. Jednak po osobnym obliczeniu diagnostycznych wskaźników pozostałych 16 badań – czułość i swoistość okazały się mieć wartości: 0,88 i 0,62. Tym samym metoda łączenia algorytmów z autofluorescencją może być uogólniona do grupy ryzyka, aby zwiększyć skuteczność. Potrzebne są także dalsze badania, podobne do tych poprzednich, wg ustaleń gabinetów stomatologicznych, aby zagwarantować ich skuteczność.

Chociaż przedstawiono w naszych badaniach niespójność czułości i swoistości autofluorescencji dla OSCC i OPMD, przede wszystkim (w zależności od różnych pobudzeń, emisji właściwości materiałów i zróżnicowanych możliwości PML i ML w odróżnieniu od zdrowych tkanek w oparciu na długości fali pobudzającej/emitujejącej oraz algorytmów) uzyskano optymalną dokładność diagnostyczną w niektórych naszych nadaniach za pomocą autofluorescencji z algorytmami lub bez. Tak więc badanie wskazuje możliwość poszukiwania bardziej odpowiednich fal wzbudzenia/emisji światła i algorytmów, w tym indywidualnych metod w diagnostyce łagodnych i złośliwych zmian dysplastycznych w jamie ustnej. Na podstawie tych badań znacznie zwiększono dokładność autofluorescencji do wykrywania OSCC i OPMD. Na przykład Pavlova i inni zaproponowali, że w swoich badaniach długości fal wzbudzenia w zakresie UV może poprawić dokładną diagnostykę PML i ML jamy ustnej [132].

Ponadto, Laronde i inni (którzy jako pierwsi wprowadzili autofluorescencję do gabinetów stomatologicznych) opracowali etapy protokołu, w tym historię choroby pacjenta, wizualne badania przesiewowe, ocenę ryzyka zmian chorobowych i bezpośrednią fluorescencję, aby poprowadzić 18 lekarzy stomatologów (ogólnych) do przyjęcia autofluorescencji w swoich gabinetach. Co ważniejsze, badacze zauważyli, że wyniki FP podczas ponownej oceny w ciągu trzech tygodni były stosunkowo niższe od wstępnych badań lekarskich. Można podkreślić, że kombinacja niniejszego protokołu z autofluorescencją znacznie ułatwi lekarzom podejmowanie rozsądnych decyzji [17]. Następnie przeprowadzono podobne badanie prospektywne przez Bhatia i innych w ogólnej praktyce, w której opatentowano bardziej szczegółowy protokół do podjęcia odpowiedniej decyzji, tło informacji, COE, badania autofluorescencji, połączone badania, przegląd powołania i odwołania terminu badań. W związku z tym połączenie autofluorescencji z COE może osiągnąć dramatyczny wzrost w czułości i swoistości w porównaniu do samej autofluorescencji, gdzie ich wartości są w 73,9% i 97,9% niż 64% i 54,3%. Jednak jeśli przeprowadzono tylko jedno badanie, wielośrodkowe badania na tym protokole wymagałyby kolejnych działań do dalszej weryfikacji jego potencjału [35].

Co więcej – diaskopijna fluorescencja osłabiła wyniki FP z powodu stanów zapalnych w poprzednich badaniach [29]. Farah i inni odkryli całkowite blanszowanie, które się pojawiło w 10 zmianach dysplastycznych i w 1 przypadku OSCC, lecz ciśnienie i narzędzie tutaj zawiniły [29]. Natomiast w badaniu Bhatia najpierw korzystano z diaskopijnej fluorescencji w ogólnej praktyce, a potem zasugerowano, że tylna część przyzębia lub sierpu sondy mogą być skuteczniejsze podczas badań, a częściowo zblanszowane zmiany będą miały większą ilość skierowań do specjalisty [35].

Wymieniono ograniczenia tego badania. Po pierwsze, nieuwzględnienie listów do redaktorów i wyników dalszych badań może doprowadzić do stroniczości publikacji. Po drugie, nasze badania zawierające zastosowanie autofluorescencji w diagnostyce OSCC i OPMD były oparte na pacjentach specjalistycznych klinik, a nie tych z podstawowej opieki zdrowotnej, dając bardzo mylne szacowania dokładności jej wyników. Lepiej wyposażone badania kliniczne, które dotyczyły jego zastosowania w ogólnej praktyce, są zdecydowanie zachęcające do wsparcia jego użycia przez ogólnych stomatologów. Po trzecie, ze względu na brak niezbędnych danych w naszych badaniach wliczonych w cenę, nie byliśmy w stanie wykonać analizę podgrup o takie czynniki, jak: wiek czy rasa. To była kolejna możliwa przyczyna różnorodności badań. Poza tym, wraz z pojawieniem się wielu nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych, w tym chemiluminescencji, szczotki biopsyjnej Cdx, niebieskiej toluidyny i wąskiego pasma obrazowania (NBI), były one wykorzystane w klinikach jamy ustnej na OSCC i OPMD [10]. Korzystanie z tych podejść, wybieranie skutecznych narzędzi diagnostycznych na OSCC i OPMD może być dla nas konieczne w przyszłości dla porównania dokładności autofluorescencji

Podsumowując, autofluorescencja to obiecujące narzędzie nieinwazyjne ze stosunkowo wysoką dokładnością przy wczesnej diagnostyce OSCC i OPMD. Prezentuje również dobrą stabilność aplikacji do wykrywania zmian w 5 częściach ciała. W świetle jego średnia swoistość jest stosowana samodzielnie, jest bardziej niezawodna w obsłudze jako uzupełnienie dla specjalistów jamy ustnej. Jednakże w celu ułatwienia jego wykorzystania w podstawowej opiece zdrowotnej do poprawy przeżycia z OSCC, można przyjąć kilka obiecujących prób, w tym jego zastosowanie w połączeniu z odpowiednimi algorytmami.

References

- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**, 74–108 (2005).
- Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**, E359–86 (2015).
- Grant, E., Silver, K., Bauld, L., Day, R. & Warnakulasuriya, S. The experiences of young oral cancer patients in Scotland: symptom recognition and delays in seeking professional help. *Br Dent J* **208**, 465–71 (2010).
- Cleveland, J. L. & Thornton-Evans, G. Total diagnostic delay in oral cancer may be related to advanced disease stage at diagnosis. *J Evid Based Dent Pract* **12**, 84–6 (2012).
- Poh, C. F. Heads up!—A call for dentists to screen for oral cancer. *J Can Dent Assoc* **72**, 413–6 (2006).
- Rhodus, N. L. Oral cancer and precancer: improving outcomes. *Compendium of continuing education in dentistry* **30**, 486–8 (2009).
- Lingen, M. W., Kalmar, J. R., Karrison, T. & Speight, P. M. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* **44**, 10–22 (2008).
- Scully, C., Bagan, J. V., Hopper, C. & Epstein, J. B. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* **21**, 199–209 (2008).
-
- Messadi, D. V. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci* **5**, 59–65 (2013).
- Mehanna, H. M., Rattay, T., Smith, J. & McConkey, C. C. Treatment and follow-up of oral dysplasia—a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* **31**, 1600–9 (2009).
- Sankaranarayanan, R. *et al.* Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* **365**, 1927–33 (2005).
- Brocklehurst, P. *et al.* Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, CD004150 (2013).
- Epstein, J. B., Guneri, P., Boyacioglu, H. & Abt, E. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Journal of the American Dental Association (1939)* **143**, 1332–42 (2012).
- Natarajan, E. & Eisenberg, E. Contemporary concepts in the diagnosis of oral cancer and precancer. *Dent Clin North Am* **55**, 63–88 (2011).
- Poh, C. F. *et al.* Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* **12**, 6716–22 (2006).
- Laronde, D. M. *et al.* Influence of fluorescence on screening decisions for oral mucosal lesions in community dental practices. *J Oral Pathol Med* **43**, 7–13 (2014).
- Walsh, M. J. *et al.* IR microspectroscopy: potential applications in cervical cancer screening. *Cancer Lett* **246**, 1–11 (2007).
- Awan, K. H., Morgan, P. R. & Warnakulasuriya, S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncology* **47**, 274–7 (2011).
- Roblyer, D. *et al.* Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* **2**, 423–31 (2009).
- Lane, P. M. *et al.* Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* **11**, 024006 (2006).
- Divisi, D., Di, T. S., De Vico, A. & Crisci, R. Early diagnosis of lung cancer using a SAFE-3000 autofluorescence bronchoscopy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **11**, 740–4 (2010).
- Mayinger, B. *et al.* Light-induced autofluorescence spectroscopy for the endoscopic detection of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* **54**, 195–201 (2001).
- Kato, M., Kaise, M., Yonezawa, J., Yoshida, Y. & Tajiri, H. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Endoscopy* **39**, 937–41 (2007).
- Mayinger, B. *et al.* Endoscopic light-induced autofluorescence spectroscopy for the diagnosis of colorectal cancer and adenoma. *J Photochem Photobiol B* **70**, 13–20 (2003).
- Lam, S. *et al.* Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* **113**, 696–702 (1998).
- Schlemper, R. J. *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*, **47**, 251–5 (2000).
- Takehana, S., Kaneko, M. & Mizuno, H. Endoscopic diagnostic system using autofluorescence. *Diagn Ther Endosc* **5**, 59–63 (1999).
- Farah, C. S., McIntosh, L., Georgiou, A. & McCullough, M. J. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* **34**, 856–62 (2012).
- Rashid, A. & Warnakulasuriya, S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med* **44**, 307–28 (2014).
- Macey, R. *et al.* Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev* **5**, CD010276 (2015).
- Huff, K., Stark, P. C. & Solomon, L. W. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. *Gen Dent*, **57**, 34–8 (2009).
- McNamara, K. K., Martin, B. D., Evans, E. W. & Kalmar, J. R. 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* **114**, 636–43 (2012).
- Marzouki, H. Z. *et al.* Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* **41**, 164–8 (2012).
- Bhatia, N., Matias, M. A. & Farah, C. S. Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncol* **50**, 1012–9 (2014).
- Bossuyt, P. M. *et al.* Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem* **49**, 1–6 (2003).
- Bossuyt, P. M. *et al.* The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* **138**, W1–12 (2003).
- Whiting, P., Rutjes, A. W., Reitsma, J. B., Bossuyt, P. M. & Kleijnen, J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* **3**, 25 (2003).
- Whiting, P. F. *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* **155**, 529–36 (2011).
- Zamora, J., Abraira, V., Muriel, A., Khan, K. & Coomarasamy, A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* **6**, 31 (2006).
- Irwig, L., Macaskill, P., Glasziou, P. & Fahey, M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* **48**, 119–30 (1995).
- Ruxton, G. D. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behav Ecol* **17**, 688–690 (2006).
- Hochberg, Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* **75**, 800–802 (1988).
- Deeks, J. J., Altman, D. G. & Bradburn, M. J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis in *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context* 2nd edn (eds Egger, M. *et al.*) 285–312 (BMJ Publishing Group, 2008).
- Higgins, J. P. & Thompson, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* **21**, 1539–58 (2002).
- Begg, C. B. & Mazumdar, M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* **50**, 1088–101 (1994).

47. Egger, M., Davey, S. G., Schneider, M. & Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)* **315**, 629–34 (1997).
48. Onizawa, K., Saginoya, H., Furuya, Y. & Yoshida, H. Fluorescence photography as a diagnostic method for oral cancer. *Cancer Lett* **108**, 61–6 (1996).
49. Gillenwater, A. *et al.* Noninvasive diagnosis of oral neoplasia based on fluorescence spectroscopy and native tissue autofluorescence. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* **124**, 1251–8 (1998).
50. Wang, C. Y. *et al.* Diagnosis of oral cancer by light-induced autofluorescence spectroscopy using double excitation wavelengths. *Oral Oncol* **35**, 144–50 (1999).
51. Onizawa, K., Saginoya, H., Furuya, Y., Yoshida, H. & Fukuda, H. Usefulness of fluorescence photography for diagnosis of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* **28**, 206–10 (1999).
52. van Staveren, H. J. *et al.* Classification of clinical autofluorescence spectra of oral leukoplakia using an artificial neural network: a pilot study. *Oral Oncol* **36**, 286–93 (2000).
53. Wang, C. Y., Tsai, T., Chen, H. M., Chen, C. T. & Chiang, C. P. PLS-ANN based classification model for oral submucous fibrosis and oral carcinogenesis. *Lasers Surg Med* **32**, 318–26 (2003).
54. Muller, M. G. *et al.* Spectroscopic detection and evaluation of morphologic and biochemical changes in early human oral carcinoma. *Cancer* **97**, 1681–92 (2003).
55. Majumder, S. K., Ghosh, N., Kataria, S. & Gupta, P. K. Nonlinear pattern recognition for laser-induced fluorescence diagnosis of cancer. *Lasers Surg Med* **33**, 48–56 (2003).
56. Svistun, E. *et al.* Vision enhancement system for detection of oral cavity neoplasia based on autofluorescence. *Head Neck* **26**, 205–15 (2004).
57. Majumder, S. K., Ghosh, N. & Gupta, P. K. Relevance vector machine for optical diagnosis of cancer. *Lasers Surg Med* **36**, 323–33 (2005).
58. Jayaprakash, V. *et al.* Autofluorescence-guided surveillance for oral cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* **2**, 966–74 (2009).
59. Koch, F. P., Kaemmerer, P. W., Biesterfeld, S., Kunkel, M. & Wagner, W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions—a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig* **15**, 975–82 (2011).
60. Mehrotra, R. *et al.* A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *Journal of the American Dental Association (1939)* **141**, 151–6 (2010).
61. Scheer, M. *et al.* Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **111**, 568–77 (2011).
62. Matsumoto, K. Detection of potentially malignant and malignant lesions of oral cavity using autofluorescence visualization device. *The Journal of the Stomatological Society, Japan* **78**, 73–80 (2011).
63. Hanken, H. *et al.* The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope)—a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med* **9**, 23 (2013).
64. Jayaprakash, V. *et al.* Autofluorescence visualization for detecting potentially malignant white oral mucosal lesions. *Oral Oncology* **49**, S50 (2013).
65. Piazza, C., Del Bon, F., Mangili, S., Grazioli, P. & Nicolai, P. Optical biopsy by narrow band imaging and autofluorescence of oral and oropharyngeal erythro-leukoplakias. *Oral Oncology* **49**, S49–50 (2013).
66. Petrucci, M. *et al.* Evaluation of autofluorescence and toluidine blue in the differentiation of oral dysplastic and neoplastic lesions from non dysplastic and neoplastic lesions: a cross-sectional study. *J Biomed Opt* **19**, 76003 (2014).
67. Yokomise, H. *et al.* Clinical experience with lung-imaging fluorescence endoscope (LIFE) in patients with lung cancer. *J Bronchol* **4**, 205–8 (1997).
68. Vermynen, P. *et al.* Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy: a study about its ambulatory feasibility under local anaesthesia. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **25**, 161–8 (1999).
69. Masatoshi, K. *et al.* Early Detection of Bronchial Lesions Using System of Autofluorescence Endoscopy (SAFE) 1000. *Diagn Ther Endosc* **5**, 99–104 (1999).
70. Ikeda, N. *et al.* Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diagn Ther Endosc* **5**, 85–90 (1999).
71. Horvath, T. *et al.* Detection of Bronchial Neoplasia in Uranium Miners by Autofluorescence Endoscopy (SAFE-IO00). *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5**, 91–8 (1999).
72. Shibuya, K. *et al.* Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **32**, 19–25 (2001).
73. Ikeda, N. *et al.* Histopathological evaluation of fluorescence bronchoscopy using resected lungs in cases of lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **41**, 303–9 (2003).
74. Furukawa, K. *et al.* Is autofluorescence bronchoscopy needed to diagnose early bronchogenic carcinoma? Pro: Autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* **10**, 64–9 (2003).
75. Chhajed, P. N. *et al.* A comparison of video and autofluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. *The European respiratory journal* **25**, 951–5 (2005).
76. Chiyo, M. *et al.* Effective detection of bronchial preinvasive lesions by a new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **48**, 307–13 (2005).
77. Lang, S. M., Ebel, K., Hautmann, H., Stratakis, D. F. & Huber, R. M. Detection of cancerous endobronchial lesions by autofluorescence bronchoscopy combined with mutation analysis of p53. *Eur J Med Res* **10**, 273–7 (2005).
78. Fuso, L. *et al.* Autofluorescence bronchoscopy to identify pre-cancerous bronchial lesions. *Monaldi archives for chest disease* **63**, 124–8 (2005).
79. Jang, T. W., Oak, C. H., Chun, B. K. & Jung, M. H. Detection of pre-invasive endobronchial tumors with D-light/autofluorescence system. *J Korean Med Sci* **21**, 242–6 (2006).
80. Bard, M. P. *et al.* Optical spectroscopy for the classification of malignant lesions of the bronchial tree. *Chest* **129**, 995–1001 (2006).
81. Ikeda, N. *et al.* Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **52**, 21–7 (2006).
82. Lam, B. *et al.* The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for the diagnosis of lung cancer. *The European respiratory journal* **28**, 915–9 (2006).
83. Ueno, K. *et al.* Clinical experience with autofluorescence imaging system in patients with lung cancers and precancerous lesions. *Respiration* **74**, 304–8 (2007).
84. Nakanishi, K. *et al.* Color auto-fluorescence from cancer lesions: improved detection of central type lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* **58**, 214–9 (2007).
85. Zaric, B. *et al.* Autofluorescence videobronchoscopy (AFI) for the assessment of tumor extension in lung cancer. *Technol Cancer Res Treat* **8**, 79–84 (2009).
86. Li, Y. *et al.* Comparison of the autofluorescence bronchoscope and the white light bronchoscope in airway examination. *Chin J Cancer* **29**, 1018–22 (2010).
87. Cetti, E. J., Nicholson, A. G., Singh, S., Wells, A. U. & Shah, P. L. An evaluation of a videobronchoscopy-based autofluorescence system in lung cancer. *The European respiratory journal* **35**, 1185–7 (2010).

88. Zaric, B. *et al.* Autofluorescence imaging videobronchoscopy improves assessment of tumor margins and affects therapeutic strategy in central lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* **40**, 139–45 (2010).
89. Zaric, B. *et al.* Combination of narrow band imaging (NBI) and autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in endoscopic imaging of lung cancer extension. *Medical oncology (Northwood, London, England)* **29**, 1638–42 (2012).
90. Zhu, L. Y., Xu, Y. J., Liang, D. & Chen, P. The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for the diagnosis of lung cancer. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* **35**, 419–22 (2012).
91. Panjehpour, M. *et al.* Endoscopic fluorescence detection of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* **111**, 93–101 (1996).
92. Bourg-Heckly, G. *et al.* Endoscopic ultraviolet-induced autofluorescence spectroscopy of the esophagus: tissue characterization and potential for early cancer diagnosis. *Endoscopy* **32**, 756–65 (2000).
93. Egger, K. *et al.* Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut* **52**, 18–23 (2003).
94. Kara, M. A. *et al.* Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* **61**, 679–85 (2005).
95. Borovicka, J. *et al.* Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: a multicenter randomized trial on diagnostic efficacy. *Endoscopy* **38**, 867–72 (2006).
96. Kara, M. A., Peters, F. P., Fockens, P., ten, K. F. J. & Bergman, J. J. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* **64**, 176–85 (2006).
97. Curvers, W. L. *et al.* Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* **57**, 167–72 (2008).
98. Stefanova, M. Z. M., Zavada, F. S. S., Tuckova, I. H. P. & Martinek, J. No benefit of autofluorescence in a diagnosis of low grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Ceska a Slovenska Gastroenterologie a Hepatologie* **65**, 249–54 (2011).
99. Sieron-Stoltny, K. *et al.* Autofluorescence endoscopy with “real-time” digital image processing in differential diagnostics of selected benign and malignant lesions in the oesophagus. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **9**, 5–10 (2012).
100. Ishihara, R. *et al.* Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study. *J Gastroenterol Hepatol* **27**, 86–90 (2012).
101. Holz, J. A. *et al.* Optimized endoscopic autofluorescence spectroscopy for the identification of premalignant lesions in Barrett's oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **25**, 1442–9 (2013).
102. Chen, W., He, B. & Wei, G. Ultraviolet laser-induced fluorescence spectroscopy diagnosis of human stomach malignant tissues. *Lasers in Medical Science* **13**, 209–13 (1998).
103. Kobayashi, M. *et al.* Detection of early gastric cancer by a real-time autofluorescence imaging system. *Cancer Lett* **165**, 155–9 (2001).
104. Mayinger, B. *et al.* Evaluation of *in vivo* endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer. *Gastrointest Endosc* **59**, 191–8 (2004).
105. Ohkawa, A. *et al.* Diagnostic performance of light-induced fluorescence endoscopy for gastric neoplasms. *Endoscopy* **36**, 515–21 (2004).
106. Shi, X. F. *et al.* Applying partial least-squares discriminant analysis on autofluorescence spectra to identify gastric cancer. *Guang pu xue yu guang pu fen xi* **26**, 295–8 (2006).
107. Kato, M. *et al.* Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* **70**, 899–906 (2009).
108. Bergholt, M. S. *et al.* Combining near-infrared-excited autofluorescence and Raman spectroscopy improves *in vivo* diagnosis of gastric cancer. *Biosens Bioelectron* **26**, 4104–10 (2011).
109. Krauss, E. *et al.* Normalized autofluorescence imaging diagnostics in upper GI tract: a new method to improve specificity in neoplasia detection. *Int J Clin Exp Pathol* **5**, 956–64 (2012).
110. Wang, C. Y., Lin, J. K., Chen, B. F. & Chiang, H. K. Autofluorescence spectroscopic differentiation between normal and cancerous colorectal tissues by means of a two-peak ratio algorithm. *J Formos Med Assoc* **98**, 837–43 (1999).
111. Eker, C. *et al.* Clinical spectral characterisation of colonic mucosal lesions using autofluorescence and delta aminolevulinic acid sensitisation. *Gut* **44**, 511–8 (1999).
112. Chu, S. C., Hsiao, T. C., Lin, J. K., Wang, C. Y. & Chiang, H. K. Comparison of the performance of linear multivariate analysis methods for normal and dysplasia tissues differentiation using autofluorescence spectroscopy. *IEEE Trans Biomed Eng* **53**, 2265–73 (2006).
113. Mashiko, T. I. H. & Saito, S. Novel autofluorescence imaging system is useful for detecting colorectal neoplastic lesions. *Tokyo Jikeikai Medical Journal* **122**, 143–53 (2007).
114. van den Broek, F. J. *et al.* Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* **57**, 1083–9 (2008).
115. Boparai, K. S., van den Broek, F. J., van Eeden, S., Fockens, P. & Dekker, E. Hyperplastic polyposis syndrome: a pilot study for the differentiation of polyps by using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging, and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* **70**, 947–55 (2009).
116. Kamath, S. D. & Mahato, K. K. Principal component analysis (PCA)-based k-nearest neighbor (k-NN) analysis of colonic mucosal tissue fluorescence spectra. *Photomed Laser Surg* **27**, 659–68 (2009).
117. van den Broek, F. J. *et al.* Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonic polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**, 288–95 (2009).
118. Matsumoto, T., Nakamura, S., Moriyama, T., Hirahashi, M. & Iida, M. Autofluorescence imaging colonoscopy for the detection of dysplastic lesions in ulcerative colitis: a pilot study. *Colorectal Dis* **12**, e291–7 (2010).
119. Ramsoekh, D. *et al.* A back-to-back comparison of white light video endoscopy with autofluorescence endoscopy for adenoma detection in high-risk subjects. *Gut* **59**, 785–93 (2010).
120. Arita, K. *et al.* Quantitative analysis of colorectal mucosal lesions by autofluorescence endoscopy: discrimination of carcinomas from other lesions. *Oncol Rep* **26**, 43–8 (2011).
121. Shao, X., Zheng, W. & Huang, Z. *In vivo* diagnosis of colonic precancer and cancer using near-infrared autofluorescence spectroscopy and biochemical modeling. *J Biomed Opt* **16**, 67005 (2011).
122. Kuiper, T. *et al.* Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy. *Gastroenterology* **140**, 1887–94 (2011).
123. Sato, R. *et al.* The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma. *Endoscopy* **43**, 862–8 (2011).
124. Ignjatovic, A. *et al.* What is the most reliable imaging modality for small colonic polyp characterization? Study of white-light, autofluorescence, and narrow-band imaging. *Endoscopy* **43**, 94–9 (2011).
125. Odagaki, T. *et al.* What is the accuracy of autofluorescence imaging in identifying non-polypoid colorectal neoplastic lesions when reviewed by trainees? A pilot study. *Dig Endosc* **25**, 428–33 (2013).
126. Aihara, H. *et al.* Computer-aided diagnosis of neoplastic colorectal lesions using ‘real-time’ numerical color analysis during autofluorescence endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **25**, 488–94 (2013).
127. Liu, L. *et al.* Pattern recognition of multiple excitation autofluorescence spectra for colon tissue classification. *Photodiagnosis*

- Photodyn Ther* **10**, 111–9 (2013).
128. Thomson, P. J. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* **31**, 262–6 (2002).
 129. Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J. & Bossuyt, P. M. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* **56**, 1129–35 (2003).
 130. Kois, J. C. & Truelove, E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today* **25**, 94–7 (2006).
 131. 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* **73**, 603–6 (2007).
 132. 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* **14**, 2396–2404 (2008).

Podziękowania

Dziękujemy wszystkim autorom oryginalnych badań zawartych w naszym badaniu. To badanie było wspierane przez dotacje Nonprofit Industry Research Specific Fund z National Health and Family Planning Commission of China (Nr. 201502018) oraz przez National Natural Science Foundations of China (Nr. 81321002).

Wkłady autorskie

Koncepcja i projekt: X. L., H. X. i Q. C. Rozwój metodologii: M. H., Q. H., H. W. i C. S. Nabycie danych: X. L. i H. X. Analiza i interpretacja danych: X. L., H. X., J. L., L. J., Y. Z. i H. D. Pisanie, przegląd z/bez zmiany rękopisu: X. L., H. X., X. F., Q. C. i X. Z. Wsparcie administracyjne, techniczne lub materialne: M. H., Q. H., H. W., C. S. i X. Z. Nadzór badań: X. F. i Q. C.

Dalsze informacje

Dodatkowe informacje tego dokumentu można znaleźć na stronie internetowej <http://www.nature.com/srep>

Konkurencyjne interesy finansowe: autorzy deklarują, iż nie ma żadnych konkurencyjnych interesów finansowych.

Jak cytować ten artykuł? Luo, X. i inni, Dokładność autofluorescencji w diagnozowaniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i potencjalnie złośliwych zmian jamy ustnej: studium porównawcze z zaburzeniami układu odpornościowego. *Sci. Rep.* **6**, 29943; doi: 10.1038/srep29943 (2016).



Niniejsza praca jest na licencji Creative Commons Attribution 4.0 International License. W artykule Creative Commons znajdują się zdjęcia lub inne materiały osób trzecich, chyba że zaznaczono inaczej w linii kredytowej. Jeżeli materiał nie jest uwzględniony w licencji Creative Commons, użytkownicy będą musieli uzyskać zezwolenie od posiadacza licencji, aby móc odtworzyć materiał. Aby zobaczyć kopię niniejszej licencji, odwiedź: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Przedstawiciel w Polsce



ul. Cienista 21, 80-046 Gdańsk
tel./fax. +48 583029925
e-mail: biuro@fach-med.pl
www.fach-med.pl