

Lek. dent. Tomasz Kamiński

**Ocena kliniczna zgodności metod wizualizacyjnych we wczesnej
diagnostyce onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Wojtowicz

Zakład Chirurgii Stomatologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscyplin Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

Tomasz Kamiński

Lek. dent. Tomasz Kamiński

Ocena kliniczna zgodności metod wizualizacyjnych we wczesnej diagnostyce onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej

WSTĘP

Obszar głowy i szyi to szósta najczęstsza lokalizacja nowotworów złośliwych w ujęciu globalnym. Zapadalność na nowotwory wargi, jamy ustnej i gardła w Polsce wzrasta stale od 1980 r. Pomimo coraz lepszego stanu wiedzy na temat raka jamy ustnej oraz dostępności coraz bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych, 5-letnie przeżycia dla tej choroby pozostają na niskim, niespełna 50% poziomie.

Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych stwierdzono, że część przypadków raka jamy ustnej rozwija się na obszarach błony śluzowej, które wcześniej mają charakterystyczny, zmieniony wygląd. Obecny stan wiedzy wskazuje na to, że błona śluzowa mająca obraz kliniczny tkanki zdrowej, znajdująca się nawet po stronie przeciwległej do zmiany przednowotworowej, może być siedliskiem dysplazji lub specyficznych zaburzeń molekularnych mogących zapoczątkować rozwój raka. W 2005 r. grupa robocza WHO opracowała w ramach warsztatu nowy konsensus dotyczący terminologii, definicji i klasyfikacji zmian przedrakowych jamy ustnej, czego owocem było powstanie terminu potencjalnie złośliwych zaburzeń jamy ustnej (OPMD).

W obecnych wytycznych różnych organizacji zalecaną metodą wykrywania raka jamy ustnej i OPMD jest badanie wzrokowe i palpacyjne zewnętrzne i wewnętrzne przy pomocy białego światła. Samo konwencjonalne badanie jamy ustnej w świetle lampy stomatologicznej (COE, ang. *conventional oral examination*) umożliwia identyfikację zmian patologicznych, ale nie dostarcza wystarczających informacji, aby odpowiednio zaplanować leczenie. Dlatego poszukiwane są dodatkowe metody diagnostyczne wspomagających kliniczną diagnostykę OPMD. Do takich metod należą metody wizualizacyjne, które odgrywają uzupełniającą rolę dla COE i w czasie rzeczywistym dostarczają lekarzowi dodatkowych informacji o błonie śluzowej jamy ustnej. Należą do nich m. in. barwienie błękitem toluidyny, badanie autofluorescencji, obrazowanie refleksyjne.

CEL PRACY

Ocena zgodności trzech metod wizualizacyjnych - autofluorescencji, obrazowania refleksyjnego i barwienia błękitem toluidyny – w ocenie potencjalnie złośliwych zmian błony śluzowej jamy ustnej i wczesnych zmian OSCC w oparciu o wynik badania histopatologicznego.

MATERIAŁ I METODY

Do badania kwalifikowano 49 pacjentów (z przedziału wiekowego 15-88 lat) zgłaszających się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu obecności 54 zmian na błonie śluzowej z grupy OPMD lub nieogójącego się owrzodzenia. Badanie każdego pacjenta obejmowało wywiad oraz stomatologiczne badanie przedmiotowe zewnątrzustne i wewnątrzustne, które przeprowadzano w warunkach gabinetu stomatologicznego na fotelu dentystycznym w oświetleniu lampy bezcieniowej przy użyciu lusterka płaskiego. Każdą zmianę fotografowano. Następnie przeprowadzano badanie trzema metodami wizualizacyjnymi w następującej kolejności: 1) metoda autofluorescencji (urządzenie Velscope, LED Medical Diagnostics Inc., Barnaby, Kanada), 2) obrazowanie refleksyjne (urządzenie Identafi, DentalEZ, Lancaster, PA, USA), oraz 3) barwienie błękitem toluidyny. Następnie z każdej zmiany pobierano wycinek wraz z marginesem zdrowych tkanek, materiał tkankowy przekazywano do badania histopatologicznego, a ranę zaopatrywano szwami. Badanie histopatologiczne było przeprowadzane w Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wśród dodatknych wyników badania histopatologicznego wystąpiło 9 zmian z oznakami dysplazji (6 dysplazji małego stopnia, 1 dysplazja średniego stopnia, 2 dysplazje dużego stopnia) oraz 13 raków płaskonabłonkowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Arkusze Google oraz Jupyter Notebook. Podstawowymi statystykami obliczonymi dla wszystkich metod diagnostycznych były czułość, swoistość oraz wartość predykcyjna dodatnia i ujemna. Przeprowadzono również testy na zgodność między wynikami metod wizualizacyjnych (kappa Cohena, korelacja Kendalla) i na zgodność wyników metod wizualizacyjnych z wynikami badania histopatologicznego (dokładny test Fishera).

WYNIKI

Czułość i swoistość dla metod autofluorescencji, obrazowania refleksyjnego i barwienia błękitem toluidyny wyniosły odpowiednio 100% i 56%, 92% i 93% oraz 83% i 80%. Korzyści z zastosowania kombinacji metod odnotowano przy stosowaniu wszystkich 3 metod, gdzie swoistość wyniosła 100%. Badania zbieżności ocen wykazały największą zgodność między autofluorescencją i obrazowaniem refleksyjnym, następnie dla badania refleksyjnego i błękitu toluidyny, a najniższą zgodność zaobserwowano dla pary autofluorescencja i błękit toluidyny. Test Fishera wykazał, że proporcja wystąpień choroby w podgrupie pacjentów z wynikiem dodatnim dla każdego z metod wizualizacyjnych jest istotnie wyższa. Dla wszystkich trzech par metod wizualizacyjnych podwójny wynik pozytywny dla obu wybranych metod cechował

się większą mocą diagnostyczną niż pojedynczy wynik pozytywny lub brak wyniku pozytywnego dla obu metod.

WNIOSKI

1. W populacji pacjentów ze zmianami o zróżnicowanym ryzyku zezłośliwienia, tj. łagodnymi, z dysplazją i OSCC, metoda autofluorescencji wykazuje najwyższą spośród badanych metod skuteczność identyfikacji zmian z rozpoznaniem dysplazji i OSCC w badaniu histopatologicznym. Jednocześnie względnie niskie wskaźniki swoistości odzwierciedlają istotną liczbę fałszywie dodatnich wyników.
2. Metoda obrazowania refleksyjnego stanowi dobre uzupełnienie dla metody fluorescencji dzięki wysokiemu wskaźnikowi swoistości, dzięki czemu umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody fluorescencji.
3. Metoda barwienia błękitem toluidyny wykazała wysokie wskaźniki czułości i swoistości w odniesieniu do OSCC, które były nieznacznie niższe w porównaniu z badaniem refleksyjnym, dzięki czemu również umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody fluorescencji. Ze względu na względnie umiarkowaną korelację między barwieniem błękitem toluidyny i obrazowaniem refleksyjnym, metody te należy uznać za wzajemnie uzupełniające się.
4. Analiza kombinacji par metod wykazuje, że podwójny wynik dodatni dla każdej z par badanych metod cechuje się większą mocą diagnostyczną niż pojedynczy dodatni wynik lub dwa wyniki ujemne. Zastosowana po raz pierwsza w niniejszej pracy kombinacja 3 metod wizualizacyjnych wykazała skuteczność diagnostyczną przewyższającą parametry metody stosowanych pojedynczo, umożliwiającą bezbłędną identyfikację wszystkich zmian łagodnych (100% swoistość).

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. S. W. T. U.', located at the bottom right of the page.