

Barbara Popek

Przydatność biologicznej endoskopii z zastosowaniem wąskiej wiązki obrazowania w ocenie zmian rozrostowych w krtani

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Wioletta Pietruszewska

I Katedra Otolaryngologii

Klinika Otolaryngologii, Onkologii Głowy i Szyi

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: Dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Wioletta Pietruszewska

Łódź 2019

Streszczenie

Wprowadzenie: Zmiany patologiczne krtani są niejednokrotnie trudne do oceny lusterkiem krtaniowym w badaniu laryngologicznym. Laryngoskopia bezpośrednia w znieczuleniu ogólnym umożliwia bezpośrednią ocenę zmiany z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Trwają jednak poszukiwania metody badawczej, która umożliwiłaby ocenę zmian w krtani ze wstępnym różnicowaniem w czasie badania chorego w ambulatorium. W ostatnich latach rozwój technik endoskopowych znacznie poszerzył możliwości diagnostyczne tego trudnego do oceny narządu. Pojęcie biologicznej endoskopii obejmuje różne techniki endoskopowe, które w porównaniu do klasycznej endoskopii umożliwiają wizualizację zmian niewykrywalnych w świetle białym (ang. *white light endoscopy*, WLE). W ostatnich latach do coraz powszechniej stosowanych endoskopów wprowadza się możliwość obrazowania wąską wiązką światła (NBI). Technologia NBI opiera się na wykorzystaniu różnic we właściwościach pochłaniania światła przez krew i błonę śluzową. Obrazowanie z zastosowaniem NBI pozwala na ocenę unaczynienia zmiany patologicznej, co z uwagi na charakterystyczne nasilenie waskularyzacji w guzie, umożliwia wykrycie nieprawidłowości na bardzo wczesnym etapie rozrostu nowotworowego. Badanie jest nieinwazyjne i nie wiąże się z ryzykiem dla pacjentów poddawanych tej procedurze.

Powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej skalą systematyzującą obrazy nieprawidłowej architektury naczyń błony śluzowej krtani, uwidocznione dzięki zastosowaniu technologii NBI, jest klasyfikacja endoskopowa opracowana przez Ni i wsp. (2011).

Celami pracy były:

1. Ocena przydatności obrazowania w wąskiej wiązce światła w rozpoznawaniu oraz określaniu rozległości zmian patologicznych błony śluzowej krtani.
2. Określenie użyteczności wąskowidmowej endoskopii biologicznej w różnicowaniu zmian patologicznych błony śluzowej krtani.
3. Porównanie wartości diagnostycznej endoskopii w świetle białym (ang. *white light endoscopy*, WLE) oraz w jego wąskiej wiązce (NBI) w ocenie zmian patologicznych błony śluzowej krtani w odniesieniu do badania histopatologicznego.

Material i metody: Trzystu trzydziestu trzech pacjentów ze zmianami w krtani diagnozowanych w Klinice Otolaryngologii, Onkologii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od stycznia 2015r. do kwietnia 2017r. poddano ocenie w

świetle białym oraz przy użyciu NBI. Zmiany patologiczne krtani w NBI zaklasyfikowano według skali Ni i wsp. (2011). Porównano wyniki oceny zmian patologicznych krtani w świetle białym oraz w jego wąskiej wiązce z wynikami badań histopatologicznych. Obliczono czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną (ang. *positiv eprredictive values*, PPV) oraz ujemną wartość predykcyjną (ang. *negative predictive values*, NPV) u chorych ze zmianami patologicznymi w obrębie błony śluzowej krtani. Wartość diagnostyczną badania w świetle białym i wąskiej wiązce światła oceniono odpowiednio dla założeń, że wynik pozytywny stanowi:

1. dysplazja średniego stopnia, dysplazja dużego stopnia i rak (jak w najnowszych założeniach z WHO 2017r.)
2. dysplazja dużego stopnia i rak
3. tylko rak

Czułość i swoistość między WLE i NBI zostały porównane przy użyciu testu McNemara. Aby ocenić zgodność wyników endoskopii w świetle białym oraz NBI z wynikami histopatologicznymi, obliczono wartość współczynnika Kappa Cohena. Do analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie Statistica 13.1 (Statsoft, Tulsa). Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki: Wykazano, że NBI cechuje się lepszymi parametrami diagnostycznymi niż WLE w diagnostyce raka oraz zmian przedrakowych. Czułość, swoistość, PPV, NPV dla dysplazji średniego stopnia, dysplazji dużego stopnia i raka wynosiły 92,8%, 85,1%, 81,5%, 94,3% dla WLE i 94,2%, 99,0%, 98,5%, 96,0% dla NBI. Czułość, swoistość, PPV, NPV dla dysplazji dużego stopnia i raka wynosiły odpowiednio 95,4%, 84,2%, 79,6%, 96,6% dla WLE i 98,5%, 98,5%, 97,7%, 99,0% dla NBI. Z kolei czułość, swoistość, PPV, NPV dla raka wynosiły odpowiednio 97,4%, 79,3%, 72,6%, 98,2% dla WLE i 100,0%, 93,5%, 89,4%, 100,0% dla NBI. W przypadku wszystkich wariantów wykazano, że czułość, PPV i NPV były wyższe dla NBI w porównaniu do WLE. We wszystkich założeniach stwierdzono znamienne wyższą swoistość NBI w porównaniu do WLE w różnicowaniu zmian patologicznych błony śluzowej krtani ($p < 0,001$). Porównując trzy założenia obserwowano wzrost czułości wraz z zawężaniem grupy wyników pozytywnych. Osiągnięto 100% czułości dla wariantu, że wynikiem pozytywnym jest rak. Z kolei najwyższą swoistość (99%) metody obserwowano w przypadku założenia, że wynikiem dodatnim są dysplazja średniego i dużego stopnia oraz rak. Porównanie wyników obu sposobów obrazowania i badania histopatologicznego ujawniło nieliczne przypadki fałszywie dodatnie. Ocena zmian błony śluzowej z wykorzystaniem technologii NBI pozwoliło na zmniejszenie ilości wyników fałszywie dodatnich z 3 do 2. Co

szczególnie istotne dzięki zastosowaniu NBI zmniejszyła się ilość wyników fałszywie ujemnych z 6 do 1, w którym rozpoznano dysplazję dużego stopnia.

Wnioski:

1. Endoskopowe badanie krtani z dodatkowym obrazowaniem w wąskim paśmie światła (ang. Narrow Band Imaging; NBI) umożliwia **rozpoznanie** zmian patologicznych w krtani, niewidocznych w świetle białym.
2. Zastosowanie metody NBI pozwala na dokładniejszą **ocenę rozległości** zmian patologicznych w krtani, zwłaszcza dotyczy to zmian przedrakowych oraz raka, z uwagi na występujące w ich obrębie patologiczne unaczynienie.
3. Wykazano większą przydatność badania NBI w porównaniu do światła białego w **różnicowaniu zmian łagodnych od nowotworowych** błony śluzowej krtani. Stwierdzono istotnie wyższą swoistość dla obrazowania w wąskim paśmie światła w porównaniu do światła białego w ocenie tych patologii.
4. Badanie endoskopowe, szczególnie wzmocnione techniką NBI jest **metodą nieinwazyjną, powtarzalną i pozostaje wysoce przydatnym narzędziem** w codziennej diagnostyce pacjentów ze zmianami rozrostowymi w krtani. Mimo rozwoju technik biologicznej endoskopii, badaniem decydującym w postępowaniu u chorych ze zmianami patologicznymi w krtani pozostaje badanie histopatologiczne.

Summary

Introduction: Pathological changes in the larynx are often difficult to assess with the laryngeal mirror in the ENT examination. Direct laryngoscopy under general anesthesia allows us to sample the tissue from the region of the laryngeal lesion for histopathological examination. An optimal method of diagnosis of the head and neck region, allowing an accurate preoperatively evaluation of laryngeal lesions in the early stages, is constantly sought. In recent years, the development of endoscopic techniques has significantly expanded the diagnostic capabilities of this difficult to evaluate organ. The concept of biological endoscopy includes various endoscopic techniques that, compared to classic endoscopy, enable the visualization of changes undetectable in white light (WLE). Lately, the possibility of imaging in NBI-mode has been introduced to more commonly used endoscopes. NBI technology is based on the usage of differences between the properties of light absorption by blood and mucous membrane. NBI enables us to detect specific patterns of pathological angiogenesis suggestive of premalignant or neoplastic lesions. Commonly used in clinical practice is the endoscopic classification according to Ni et al. (2011).

The aim of the study was :

1. Evaluation of the value of NBI in the diagnosis and assessment of the extent of pathological changes of the larynx
2. Assessment of the value of NBI in differentiation of benign and malignant laryngeal lesions
3. Comparison of the diagnostic value of WLE and NBI in imaging the pathological changes of the laryngeal mucosa in relation to histopathological examination

Material and methods: Between January 2015 and April 2017 patients with laryngeal lesions underwent endoscopic evaluation in WLE and NBI. Endoscopic NBI findings were classified into five types according to the Ni classification of vascular change from 2011. The endoscopic evaluation of the lesions on WLE and the NBI were compared with the histopathological results. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of WLE and NBI were calculated. The diagnostic value of the test in WLE and NBI was evaluated accordingly for the assumptions that the positive result is:

1. moderate dysplasia, severe dysplasia and cancer (according to the WHO 2017)
2. severe dysplasia and cancer
3. only cancer

The diagnostic parameters of the WL and NBI tests were compared using the McNemar test. To assess the compliance of results in WLE, NBI and with histopathological results, the

kappa value was calculated. Statistica 13.1 software (Statsoft, Tulsa) was used for statistical analysis. Statistically significant values of $p < 0.05$ were assumed.

Results: Three hundred and thirty-three patients met the inclusion criteria and underwent evaluation using WLE and NBI. NBI is characterized by better diagnostic parameters than WLE in diagnosis of laryngeal lesions.

Sensitivity, specificity, PPV, NPV for moderate dysplasia, severe dysplasia and cancer were 92.8%, 85.1%, 81.5%, 94.3% in WLE and 94.2%, 99.0%, 98.5%, 96.0% in NBI, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV for severe dysplasia and cancer were 95.4%, 84.2%, 79.6%, 96.6% in WLE and 98.5%, 98.5%, 97.7%, 99.0% in NBI, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV for cancer were 97.4%, 79.3%, 72.6%, 98.2% in WLE and 100.0%, 93.5%, 89.4%, 100.0% in NBI, respectively.

For all variants sensitivity, PPV and NPV were higher for the NBI compared to WLE. What is more in all assumptions, specificity for differentiating pathological changes of the larynx in NBI was statistically higher than in case of WLE ($p < 0.001$). The highest sensitivity was observed for the third assumption (only cancer is the positive result), while the highest specificity was recorded for the first assumption (the positive result is medium and high grade dysplasia and cancer). Assessment of laryngeal lesions in NBI allowed to reduce the number of false positives from 3 to 2 and the number of false negatives from 6 to 1.

Specificity was significantly higher for NBI than for WLE ($p > 0.001$).

Conclusions:

1. Narrow Band Imaging (NBI) endoscopy enables us to detect lesions, which are invisible in white light endoscopy (WLE).
2. Narrow band imaging endoscopy improves assessment of tumor extent of pathological lesions, especially in case of precancerous lesions and cancer due to their pathological vascularization.
3. NBI is more useful than WLE in distinguishing nonmalignant from malignant lesions. Specificity was significantly higher for NBI than for WLE ($p > 0.001$).
4. NBI endoscopy is a non-invasive, repeatable method and remains a highly useful tool in the daily practice and diagnosis of patients with pathological lesions in the larynx. Histopathologic examination remains "the gold standard" for definition of the nature of lesions.