

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Znaczenie obrazowania w wąskiej wiązce światła
w porównaniu do światła białego
w ocenie leukoplakii krtani**

lek. Agata Leduchowska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wioletta Pietruszewska

Łódź 2023

6. WNIOSKI

1. Analiza morfologii blaszki leukokeratycznej w świetle białym jest niezbędna do podjęcia decyzji terapeutycznych (leczenie zachowawcze vs leczenie operacyjne), a już samo uniesienie blaszki powyżej otaczających tkanek jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka (typ II i III w klasyfikacji wg Chen i wsp. 2019r.).
2. Zastosowanie klasyfikacji leukoplakii w świetle białym jest pomocnym narzędziem do wstępnego prognozowania wyniku histologicznego zmiany patologicznej.
3. Wyfiltrowanie patologicznego unaczynienia, z zastosowaniem obrazowania w wąskiej wiązce światła (NBI), zarówno w obrębie blaszki leukokeratycznej jak i jej obrzeża (typ IV-VI wg Ni i wsp. 2019 r.), zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka transformacji nowotworowej.
4. Wykazano istnienie zależności między czynnikami epidemiologicznymi i wynikami badań endoskopowych, w tym badania NBI, u chorych z leukoplakią fałdu głosowego, co umożliwiło określenie indywidualnej predyspozycji do rozwoju leukoplakii wysokiego ryzyka (IPLWR).
5. Połączenie wywiadu klinicznego, oceny w świetle białym, stroboskopowym i w wąskiej wiązce światła wydaje się niezbędne do jak najlepszego prognozowania ryzyka transformacji nowotworowej w obrębie leukoplakii fałdów głosowych.

7. STRESZCZENIE

Wprowadzenie:

Leukoplakia to rozpoznanie kliniczne, które z języka greckiego oznacza „białą płytkę”. Jest to jedna z najczęściej stwierdzanych zmian przednowotworowych fałdów głosowych. Pozostaje ona dużym problemem diagnostycznym, ponieważ w jej obrębie można stwierdzić całe spektrum rozpoznań histologicznych - od łagodnego rozrostu nabłonka do raka inwazyjnego. Trudno na etapie badania klinicznego ustalić, czy w obrębie ogniska leukoplakii występuje histologicznie zmiana niskiego, wysokiego ryzyka transformacji nowotworowej, czy już zmiana nowotworowa. Leukoplakia w badaniu klinicznym sprawia trudności diagnostyczne nawet dla doświadczonego lekarza. Problem terapeutyczny jest nadal nierozwiązany, mimo wprowadzenia nowych metod badania, takich jak endoskopia biologiczna w wąskiej wiązce światła (NBI - ang. Narrow Band Imaging). NBI umożliwia obrazowanie zmian niezauważalnych w świetle białym oraz ocenę tworzącego się patologicznego unaczynienia na bardzo wczesnym etapie rozrostu nowotworu. Mimo, że metoda ta daje większą możliwość przewidywania tego, co się dzieje w obrębie i pod blaszką leukoplakii, wciąż poszukiwane są nowe narzędzia, które już na etapie badania klinicznego dałyby wstępną odpowiedź, co do charakteru leukoplakii. Szczególnie istotne jest wczesne wykrywanie zmian nowotworowych, co pozwala na zwiększenie możliwości leczniczych i zapewnia chorym lepsze rokowanie.

Cele pracy:

1. Analiza skuteczności oceny leukoplakii fałdów głosowych w świetle białym, z zastosowaniem klasyfikacji wg Chen i wsp. 2019.
2. Ocena przydatności światła NBI w diagnostyce leukoplakii fałdów głosowych, z zastosowaniem klasyfikacji wg Arensa i wsp. 2016 oraz klasyfikacji wg Ni i wsp. 2019.
3. Określenie czynników rokowniczych ułatwiających prognozowanie ryzyka transformacji nowotworowej u chorych z leukoplakią fałdów głosowych.
4. Próba wyznaczenia indywidualnego ryzyka wystąpienia raka w obrębie leukoplakii.

Material i metody:

Badaniami objęto 98 pacjentów z leukoplakią fałdów głosowych, w tym 73 (74,49%) z jednostronną lokalizacją zmian oraz 25 (25,51%) ze zmianami zlokalizowanymi jednocześnie na obu fałdach głosowych, co łącznie stanowiło liczbę 123 przypadków leukoplakii. Grupę badaną stanowiło 19 kobiet (19,39%) oraz 79 mężczyzn (80,61%), w wieku od 38 do 85 lat (średnia 62,18 lat). Stwierdzono 73 przypadki zmian jednoogniskowych (59,35%) i 50 przypadków zmian wieloogniskowych (40,65%).

Pacjenci zostali poddani ocenie endoskopowej w świetle białym (uzupełnionej badaniem videolaryngostroboskopowym) oraz przy użyciu metody NBI. Obrazy uzyskanych zmian na fałdach głosowych zostały przyporządkowane do odpowiednich typów: 1) typ I-III zgodnie z morfologiczną klasyfikacją wg Chen i wsp. z 2019 roku; 2) podłużne lub poprzeczne zmiany naczyniowe błony śluzowej zgodnie z klasyfikacją wg Arensa i wsp. z 2016 roku, oraz 3) typ I-VI zgodnie z klasyfikacją wg Ni i wsp. z 2019 roku. Kliniczna ocena endoskopowa przypadków została dokonana dwukrotnie przez dwóch niezależnych badaczy (Badacz I i Badacz II). Otrzymane dane porównano z wynikami badań histopatologicznych z materiału pooperacyjnego, a następnie zaproponowano różne punkty odcięcia dla poszczególnych skal. Wyniki poddano analizie statystycznej. Na podstawie analizy badań histopatologicznych zgodnie z klasyfikacją wg WHO z 2017 roku 76 zmian (61,79%) sklasyfikowano jako dysplazję niskiego stopnia (ang. low-grade dysplasia), natomiast 47 przypadków (38,21%) sklasyfikowano jako dysplazję wysokiego stopnia (ang. high-grade dysplasia).

Wyniki:

Zgodność wyników badania endoskopowego pomiędzy dwoma badaczami w świetle białym z zastosowaniem klasyfikacji wg Chen i wsp. 2019 oraz w świetle NBI według klasyfikacji wg Ni i wsp. 2019 była „znaczna” (odpowiednio $\kappa = 0.768$ i $\kappa = 0.805$), natomiast dla skali w świetle NBI wg Arensa i wsp. (2016) zgodność oceny badaczy była „prawie doskonała” ($\kappa = 0.832$). Zgodność przyporządkowania obrazów leukoplakii do poszczególnych typów w klasyfikacji wg Chen i wsp. (2019), wg Arensa i wsp. (2016) oraz wg Ni i wsp. (2019) dla Badacza I była „prawie doskonała” (odpowiednio: $\kappa = 0.895$; $\kappa = 0.818$; $\kappa = 0.870$), porównywalne wyniki zgodności otrzymano dla Badacza II

(odpowiednio: $\kappa = 0.875$; $\kappa = 0.823$; $\kappa = 0.854$). Stwierdzono, że największą („znaczną”) indywidualną zgodność z weryfikacją histopatologiczną wykazuje ocena leukoplakii zgodnie z klasyfikacją wg Ni i wsp. z 2019 roku ($\kappa = 0.666$).

Analizując leukoplakię zgodnie z klasyfikacją wg Chen i wsp. (2019) stwierdzono wyższą dokładność, czułość oraz wartość indeksu Youdena w przewidywaniu zmian wysokiego ryzyka dla punktu odcięcia na poziomie typu II (tj. I vs II + III), w porównaniu z punktem odcięcia na poziomie typu III (tj. I+II vs III) (odpowiednio: 53.9%, 95.7%, 0.418 vs 14.5%, 31.9%, 0.174). Wyższą swoistość wykazano dla punktu odcięcia na poziomie typu III (85.5% vs 46.1% dla typu II). Pozytywna wartość predykcyjna dla obu proponowanych punktów wynosiła 65%.

W analizie leukoplakii wg klasyfikacji Ni i wsp. (2019), punkt odcięcia na poziomie typu IV (IV i więcej) wykazał zbliżone wartości swoistości oraz PPV do punktu odcięcia na poziomie typu V (V i więcej) (odpowiednio 81.6% i 74.5% vs 86.8% i 76.7%), jednakże stwierdzono wyższą dokładność i czułość dla punktu odcięcia na poziomie typu IV (83.7% i 87.2% vs 80.5% i 70.2% dla typu V), co podkreśla jego większą przydatność w przewidywaniu leukoplakii wysokiego ryzyka.

Oceniając klasyfikację wg Arensa i wsp (2016), rekomendowaną przez Europejskie Towarzystwo Laryngologiczne (ang. European Laryngological Society - ELS), stwierdzono wyższą dokładność, czułość oraz PPV dla unaczynienia poprzecznego w porównaniu do naczyń o podłużnym przebiegu (odpowiednio 74.8%, 64.5% oraz 61.4%). Analizując wyniki stwierdzono niższe wartości AUC dla obrazowania w świetle białym w porównaniu do światła NBI (0.726 vs 0.780 i 0.870).

W analizie jednoczynnikowej wskaźnikami mającymi istotne znaczenie w prognozowaniu wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka były: jednostronność występowania zmian na fałdach głosowych, zajęcie dolnej krawędzi fałdu głosowego, brak fali śluzówkowej, palenie papierosów w wywiadzie, spożywanie wysokoprocentowego alkoholu w wywiadzie, stwierdzenie typu II i więcej w badaniu endoskopowym w świetle białym w klasyfikacji wg Chen i wsp. (2019), poprzeczne zmiany naczyniowe wg Arensa i wsp. (2016) oraz typ IV i więcej w klasyfikacji wg Ni i wsp. (2019) w badaniu NBI.

W analizie wieloczynnikowej w modelu regresji logistycznej istotnymi wskaźnikami wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka były następujące czynniki: jednostronna lokalizacja leukoplakii ($p = 0.009$), stwierdzenie typu II i więcej w badaniu endoskopowym w świetle białym w klasyfikacji wg Chen i wsp. (2019) ($p = 0.023$), oraz typ IV i więcej w klasyfikacji wg Ni i wsp. (2019) w badaniu NBI ($p = 0.002$) oraz dodatni wywiad dotyczący spożywania wysokoprocentowego alkoholu ($p = 0.016$). W przypadku pozostałych cech nie stwierdzono, aby ich obecność istotnie poprawiała ogólne możliwości predykcyjne modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Zaproponowany model regresji logistycznej uwzględniający cechy istotne w analizie wieloczynnikowej wykazał lepszą skuteczność diagnostyczną w porównaniu do klasyfikacji morfologicznej wg Chen i wsp. (2019) oraz w porównaniu do klasyfikacji opisowej wg Arensa i wsp. (2016). AUC tego modelu jest wyższe od AUC dla wymienionych klasyfikacji (odpowiednio: 0.822 vs 0.726 oraz 0.780). Natomiast w porównaniu do klasyfikacji wg Ni i wsp. (2019) proponowany model regresji logistycznej wykazał bardzo podobną przydatność kliniczną. Model wykazał lepszą swoistość (84.2%), dokładność (84.6%) oraz PPV (76.9%) niż pozostałe prezentowane skale.

Wnioski:

1. Analiza morfologii blaszki leukokeratotycznej w świetle białym jest niezbędna do podjęcia decyzji terapeutycznych (leczenie zachowawcze vs leczenie operacyjne), a już samo uniesienie blaszki powyżej otaczających tkanek jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka (typ II i III w klasyfikacji wg Chen i wsp. 2019r.).
2. Zastosowanie klasyfikacji leukoplakii w świetle białym jest pomocnym narzędziem do wstępnego prognozowania wyniku histologicznego zmiany patologicznej.
3. Wyfiltrowanie patologicznego unaczynienia, z zastosowaniem obrazowania w wąskiej wiązce światła (NBI), zarówno w obrębie blaszki leukokeratotycznej jak i jej obrzeża (typ IV-VI wg Ni i wsp. 2019 r.), zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia leukoplakii wysokiego ryzyka transformacji nowotworowej.

4. Wykazano istnienie zależności między czynnikami epidemiologicznymi i wynikami badań endoskopowych, w tym badania NBI, u chorych z leukoplakią fałdu głosowego, co umożliwiło określenie indywidualnej predyspozycji do rozwoju leukoplakii wysokiego ryzyka (IPLWR).

5. Połączenie wywiadu klinicznego, oceny w świetle białym, stroboskopowym i w wąskiej wiązce światła wydaje się niezbędne do jak najlepszego prognozowania ryzyka transformacji nowotworowej w obrębie leukoplakii fałdów głosowych.

8. SUMMARY

Introduction:

Leukoplakia is a clinical diagnosis that means 'white plaque' in Greek. It is one of the most commonly found pre-neoplastic lesions of the vocal folds. It remains a major diagnostic problem, as a whole spectrum of histological diagnoses can be found within it - from benign epithelial proliferation to invasive carcinoma. At the clinical examination stage, it is difficult to determine whether there is a histologically low-risk lesion, a high-risk lesion of neoplastic transformation, or already a neoplastic lesion within a leukoplakia focus. In clinical examination, leukoplakia presents diagnostic difficulties even for an experienced clinician. The therapeutic problem is still unsolved, despite the introduction of new examination methods such as Narrow Band Imaging (NBI) biological endoscopy. NBI makes it possible to image lesions that are not visible under white light, to detect and assess the forming pathological vascularisation at a very early stage of tumour growth.

Although this method offers a greater possibility of predicting the character of the ongoing process within and underneath the leukoplakia, new tools are still being sought that would give us a preliminary answer as to the nature of leukoplakia already at the clinical examination stage. Early detection of malignant lesions is particularly important to increase treatment options and provide patients with a better prognosis.

Objectives of the study:

1. To analyse the performance of white-light assessment of vocal fold leukoplakia, using the classification according to Chen et al. 2019.
2. To assess the usefulness of NBI light in the diagnosis of vocal fold leukoplakia, using the classification according to Arens et al. 2016 and the classification according to Ni et al. 2019.
3. To identify prognostic factors to help predict the risk of neoplastic transformation in patients with vocal fold leukoplakia.
4. To attempt to determine the individual risk of cancer transformation in leukoplakia.

Material and methods:

The study included 98 patients with leukoplakia of the vocal folds, of whom 73 (74.49%) with unilateral localisation of lesions and 25 (25.51%) with lesions located simultaneously on both vocal folds, for a total of 123 cases of leukoplakia. The study group consisted of 19 women (19.39%) and 79 men (80.61%), aged between 38 and 85 years (mean 62.18 years). There were 73 cases of unifocal lesions (59.35%) and 50 cases of multifocal lesions (40.65%). Patients underwent white-light endoscopic assessment (supplemented by videolaryngostroboscopic examination) and NBI. The images of the obtained vocal fold lesions were assigned to the corresponding types: (1) type I-III according to the morphological classification by Chen et al. 2019; (2) longitudinal or transverse vascular lesions of the mucosa according to Arens et al. 2016 classification, and (3) type I-VI according to Ni et al. 2019 classification. Clinical endoscopic evaluation of cases was performed twice by two independent raters (Rater I and Rater II). The data obtained were compared with the histopathological findings from the postoperative material, and different cut-off points for each scale were proposed. The results were subjected to statistical analysis. Based on the analysis of histopathological examinations according to the 2017 WHO classification, 76 lesions (61.79%) were classified as low-grade dysplasia, while 47 cases (38.21%) were classified as high-grade dysplasia.

Results:

The agreement of endoscopic findings between the two raters in white light using the classification according to Chen et al. 2019 and in NBI according to the classification Ni et al. 2019 was "substantial" ($\kappa = 0.768$ and $\kappa = 0.805$, respectively), whereas for the scale in NBI according to Arens et al. (2016), the agreement of the raters' assessment was "almost perfect" ($\kappa = 0.832$). Concordance of the assignment of leukoplakia images to individual types in the classification according to Chen et al. (2019), according to Arens et al. (2016), and according to Ni et al. (2019) for Investigator I was "almost perfect" (respectively: $\kappa = 0.895$; $\kappa = 0.818$; $\kappa = 0.870$), comparable concordance results were obtained for Researcher II ($\kappa = 0.875$; $\kappa = 0.823$; $\kappa = 0.854$, respectively). The highest ('significant') individual agreement with histopathological verification was found for the assessment of leukoplakia according to the 2019 classification by Ni et al. ($\kappa = 0.666$).

When analysing leukoplakia according to Chen et al. (2019) classification, higher accuracy, sensitivity, and Youden index value in predicting high-risk lesions were found

for type II cut-off point (i.e. I vs. II + III), compared with type III cut-off point (i.e. I+II vs III) (53.9%, 95.7%, 0.418 vs 14.5%, 31.9%, 0.174, respectively). Higher specificity was shown for the cut-off point at the type III level (85.5% vs 46.1% for type II). The positive predictive value for both proposed cut-off points was 65%.

In the analysis of leukoplakia according to Ni et al. (2019), the cut-off point at type IV level (IV and above) showed similar specificity values and PPV to the cut-off point at the type V (V and above) level (81.6% and 74.5% vs 86.8% and 76.7%, respectively), however, higher accuracy and sensitivity were found for the type IV cut-off point (83.7% and 87.2% vs 80.5% and 70.2% for type V), highlighting its greater utility in predicting high-risk leukoplakia.

When evaluating the classification according to Arens et al (2016), recommended by the European Laryngological Society (ELS), higher accuracy, sensitivity, and PPV were found for transverse vascularisation vs. longitudinal vasculature (74.8%, 64.5%, and 61.4%, respectively). When analysing the results, lower AUC values were found for white-light imaging compared to NBI light (0.726 vs 0.780 and 0.870).

In univariate analysis, the indicators that were significant in predicting the occurrence of high-risk leukoplakia were unilateral occurrence of vocal fold lesions, involvement of the lower edge of the vocal fold, absence of a mucosal wave, history of cigarette smoking, history of heavy alcohol consumption, finding of type II or more on white-light endoscopy according to Chen et al. (2019), transverse vascular lesions according to Arens et al. (2016) and type IV and above in the classification according to Ni et al. (2019) on NBI examination.

In multivariate analysis in the logistic regression model, the following factors were significant indicators of high-risk leukoplakia: unilateral leukoplakia location ($p = 0.009$), finding of type II and more on endoscopic examination in white light in the classification according to Chen et al. (2019) ($p = 0.023$), and type IV and more in the classification according to Ni et al. (2019) in the NBI study ($p = 0.002$), and a positive history of heavy alcohol consumption ($p = 0.016$). For the remaining characteristics, their presence was not found to significantly improve the overall predictive power of the multivariate logistic regression model.

The proposed logistic regression model including the traits that were significant in the multivariate analysis showed better diagnostic performance when compared to the morphological classification according to Chen et al. (2019) and when compared to the descriptive classification according to Arens et al. (2016). The AUC of this model is higher than the AUC for the classifications mentioned above (0.822 vs 0.726 and 0.780, respectively). In contrast, when compared to the classification according to Ni et al. (2019),