

舌腹顽固性糜烂癌变危险性的无创准确预测一例报道 ——浅析口腔潜在恶性病变的临床管理模式

王翔剑 曾庆祥 危常磊 林 梅 周红梅*

摘要

目的：阐明对久治不愈的口腔黏膜病损进行癌变危险性无创预测的重要性，并介绍口腔潜在恶性病变的无创筛查流程及临床管理模式。**材料与方法：**接诊1例因舌腹发红溃烂长期辗转医治无效的病例，及时联用自体荧光光谱、甲苯胺蓝染色、细胞刷活检等无（微）创技术进行综合评估，结果提示其癌变危险性较高。遂会同颌面外科专家会诊，切取左舌腹红色及糜烂病损行组织活检，病理结果为原位癌。随后患者入院行扩大切除手术治疗。**结果：**术后对患者进行为期5年多的临床管理，采用无创技术实时监测其复发风险，从而有效控制了原病损的癌变进程，病情稳定无复发。

随着“炎—癌转化”研究的不断深入，临床对口腔潜在恶性病变的癌变问题也逐渐重视，但仍有不少病例因“善良”外表的迷惑性或医师缺乏临床管理理念而发生恶变。本病例因舌腹发红溃烂长期辗转医治无效，笔者接诊后及时给予癌变危险性的无创评估及组织病理学检查，并通过手术治疗和长期临床管理，达到了阻断其癌变进程、维持病情稳定的目

的。

1 材料与方法

1.1 病例简介

患者，女，54岁，因左舌腹发红溃烂2年余，逐渐加重半年至四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科就诊。2多年前患者不明原因左舌腹出现发红溃烂，

作者单位 四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科（王翔剑博士目前在浙江大学医学院附属第二医院口腔内科工作）

*通讯作者 周红梅

电子邮箱 zhouhm@scu.edu.cn

资助基金 国家自然科学基金 No. 81772898

自发疼痛轻微，进食辛辣刺激食物疼痛较明显；半年前，自觉左舌腹病损面积扩大伴明显疼痛，遂来我院求医。患者两年多来在外地辗转就医，先后被诊断为“口腔溃疡”、“口腔扁平苔藓”、“口腔白斑”等给予相应治疗，疗效欠佳，诊疗期间未做癌变危险性的无创评估及组织病理学检查。平素体健，睡眠一般，大小便正常，绝经3年，否认系统病史。

临床检查：左舌腹中份可见一外形不规则、边界较清晰的红色区域，面积约22mm×18mm，其中有多处浅糜烂，周缘两处白色斑块及浅淡斑纹（图1a），扪质软，基底无浸润感。临床印象：左舌腹红斑？因该病例有长达2+年治疗无效的病史，笔者考虑立即行椅旁无创检测以评估病损的癌变危险性。

1.2 无创检测

自体荧光光谱检测：正常黏膜组织经自体荧光检测仪照射可出现绿色荧光，而可疑病变组织的荧光则可能缺失呈暗黑色，即荧光可视化缺失^[1]。因此，可根据绿色荧光缺失程度来判定组织癌变危险性高低。该病例左舌腹出现和病损外形吻合的大面积暗黑影像，荧光缺失较严重（图1b），提示病损的癌变危险性较高；

甲苯胺蓝染色：甲苯胺蓝是一种阳离子异染性染料，它可使快速增殖的组织着色，因而可根据病损着色的深浅程度来判断组织癌变危险性高低^[2]。该病例左舌腹病损的部分区域出现浅蓝色着色（图

1c），提示病损有一定癌变危险性；

细胞刷活检：是直接从病损组织表面的脱落细胞取材镜下观察，根据是否存在异型细胞来判断组织癌变危险性^[3]。该病例左舌腹病损脱落细胞存在异型性（图1d），提示病损有一定癌变危险。

1.3 诊断及治疗

结合病损的临床特点及无创检测结果进行综合评估，结果提示：左舌腹病损的癌变危险性较高。遂会同颌面外科专家会诊，切取左舌腹红色及糜烂病损行组织活检，病理结果示原位癌（图1e）。随后患者入院行扩大切除手术治疗。

1.4 管理计划

（1）对患者进行卫生宣教，包括忌烟酒、少食辛辣刺激食物、注意休息、放松心情等；（2）安排患者分别于术后第1年（1月、3月、6月、12月）、第2、3、4、5年复诊，采用无创技术实时监测复发风险；（3）口服倍他胡萝卜素（6mg/次，每日一次，疗程6个月）；停药后以红色食物如番茄、胡萝卜、红豆、红枣等进行食疗。

2 结果

我们对该病例的高危病损及时采取干预措施，对术后区域的复发风险进行无创实时监测达5+年（图1f，g），及时有效地控制了原病损的癌变进程，



图1 左舌腹病损的诊疗及监测

a. 左舌腹红斑糜烂病损；b. 初诊自体荧光检测结果；c. 初诊甲苯胺蓝染色结果；d. 初诊细胞刷活检结果；e. 组织病理学检查结果；f. 随访5+年病情稳定；g. 随访自体荧光检测结果

病情稳定无复发，从而显著改善患者的生活质量及疾病转归。

3 讨论

目前系列无（微）创技术已逐渐被各级医院引入口腔潜在恶性病变（oral potential malignant disorders, OPMDs）的筛查和监测^[4]，我们在应用过程中有如下体会：

3.1 如何把握无创筛查时机？

一些OPMDs可表现为非特异性炎性损害，不易引起医患的足够重视，结果被误诊或漏诊。因此，我们建议：对于经久不愈的顽固非特异性“炎症”，例如诊断不明确的糜烂或溃疡等，经过1月左右的常规治疗仍未缓解或愈合者，应警惕其癌变的可能，应把握时机尽早采用无创检测。笔者曾接诊过一例左颊“轻微炎症”的病例，因及时采用无创检测成功捕捉到早期癌变：52岁男性患者，因“左颊发红伴进食刺激痛1年”就诊。临床检查：左颊前份见约12mm×8mm大小的稍发红区域，周缘稍发白（图2a），扪质稍韧；无创检查：自体荧光检测示荧光轻度脱失，右颊正常对照区域未见明显异常（图2b, c）；甲苯胺蓝染色示局部深蓝色着色（图2d）。上述无创检测提示病损有一定的癌变危险性，遂建议患者做组织活检，结果为原位癌。可见，对貌似“普通炎症”给予足够的警惕、抢占无创筛查先机是有效防控OPMDs的首要环节。

3.2 如何优化组合无创技术？

尽管各类无（微）创技术各具优势，但在敏感性和特异性方面仍存在较大差异^[5, 6]，所以，如何做到优势互补、优化技术组合获得更准确的预测结果是值得探讨的问题。经长期临床实践并结合美国指南及文献^[7, 8]，我们总结出一套较科学实用的

OPMDs无创筛查流程（图3），具体分析如下：

（1）对疑似OPMDs的病损首先行敏感度较高的自体荧光检测，以减少漏诊；（2）再进行特异度较高的甲苯胺蓝染色，以减少误诊；（3）若上述两项检查结果均为阳性，则提示病损癌变危险性较高，建议行组织活检；（4）若上述两项结果均为阴性，则提示癌变风险较低，建议密切观察，定期随访；（5）若上述两项结果不一致，则需补做细胞刷活检，若查见异型细胞则建议行组织活检；若未查见异型细胞则建议观察治疗或酌情活检。

值得一提的是，高质量的临床病损数码摄影图片（如图1a, 图2a）是准确判断无创检测结果的前提保障。笔者在华西口腔黏膜病科建立之初（2002年），就在专业人员的指导下创立了一支摄影队伍，通过长期摸索改进逐步实现了摄影及其管理的规范化精细化，而科室庞大图片库也成为医护人员进行诊疗总结的丰富资源。

3.3 如何对OPMDs进行临床管理？

由于OPMDs发生癌变可能要经历数年甚至更长时间，因此，可将OPMDs视为一种特殊的“慢性病”，借鉴高血压、糖尿病等慢性疾病的管理模式对其进行综合管理。笔者基于前期研究基础^[4, 7]，参考国际无创诊断应用进展^[6]，总结了OPMDs临床管理模式（图3）：该模式提倡与三级预防相呼应的“教育、预防、治疗三结合”。首先是教育（即病因预防），向患者宣教积极去除各类刺激因素（包括烟、酒、辛辣食物、尖锐牙尖及不良情绪等）的重要性；第二是预防（即临床前期预防），为患者制定长期随访计划，采用无创技术实时监测病损的癌变或复发风险，做到早发现、早诊断、早治疗；第三是治疗（即临床预防），指导患者积极进行规范治疗，防止病情加重恶化。“三结合”相辅相成形成循环式的OPMDs慢病管理模式。

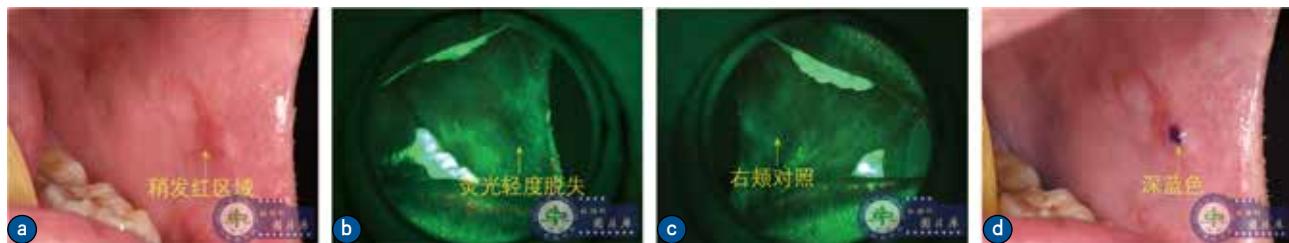


图2 左颊前份病损的无创检测

a. 左颊前份稍发红病损；b. 左颊自体荧光检测结果；c. 右颊正常对照区自体荧光检测结果；d. 甲苯胺蓝染色结果

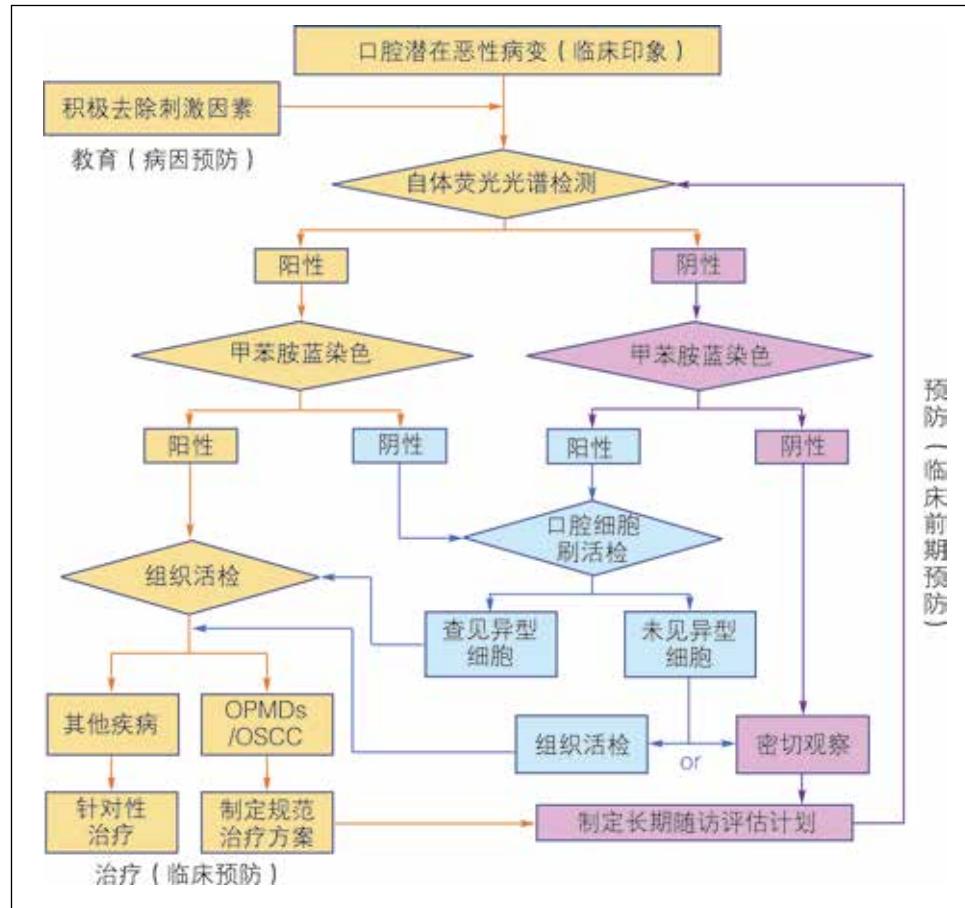


图 3 口腔潜在恶性病变 (OPMDs) 无创筛查流程及管理模式图

参考文献

- [1] Ganga RS, Gundre D, Bansal S, et al. Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope[J]. *Oral Oncol*, 2017, 75:67-74.
- [2] Chainani-Wu N, Madden E, Cox D, et al. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(7):879-885.
- [3] Sahu A, Gera P, Malik A, et al. Raman exfoliative cytology for prognosis prediction in oral cancers: A proof of concept study[J]. *J Biophotonics*, 2019, 12:e201800334.
- [4] 石佳鸿, 周红梅. 口腔潜在恶性病变的无创筛查及管理[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2015, 8(12): 705-708.
- [5] Mascitti M, Orsini G, Tosco V, et al. An Overview on Current Non-invasive Diagnostic Devices in Oral Oncology[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1510.
- [6] Lingen M W, Tampi M P, Urquhart O, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association[J]. *J Am Dent Assoc*, 2017, 148(11):797-813.
- [7] 危常磊. 口腔黏膜病损癌变危险性的无创性评估模型的筛选及多中心验证 [D]. 成都: 四川大学, 2014.
- [8] Lingen M W, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association[J]. *J Am Dent Assoc*, 2017, 148(10):712-727.