



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年多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,即荧光可视化脱失^[1]。因此,可根据绿色荧光脱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,荧光脱失较严重(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:是直接从事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。

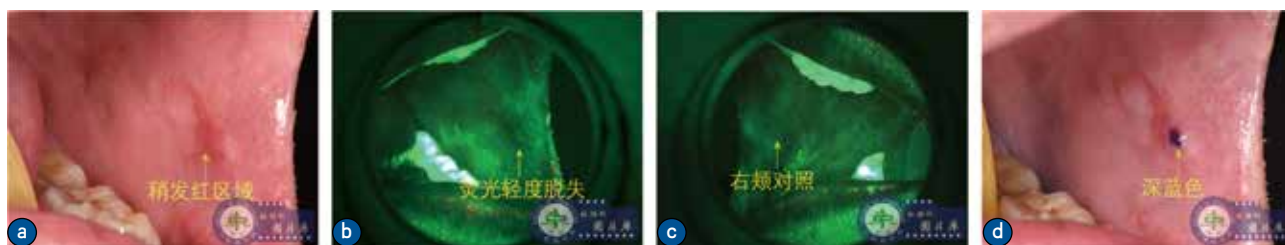


图2 左颊前份病损的无创检测

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

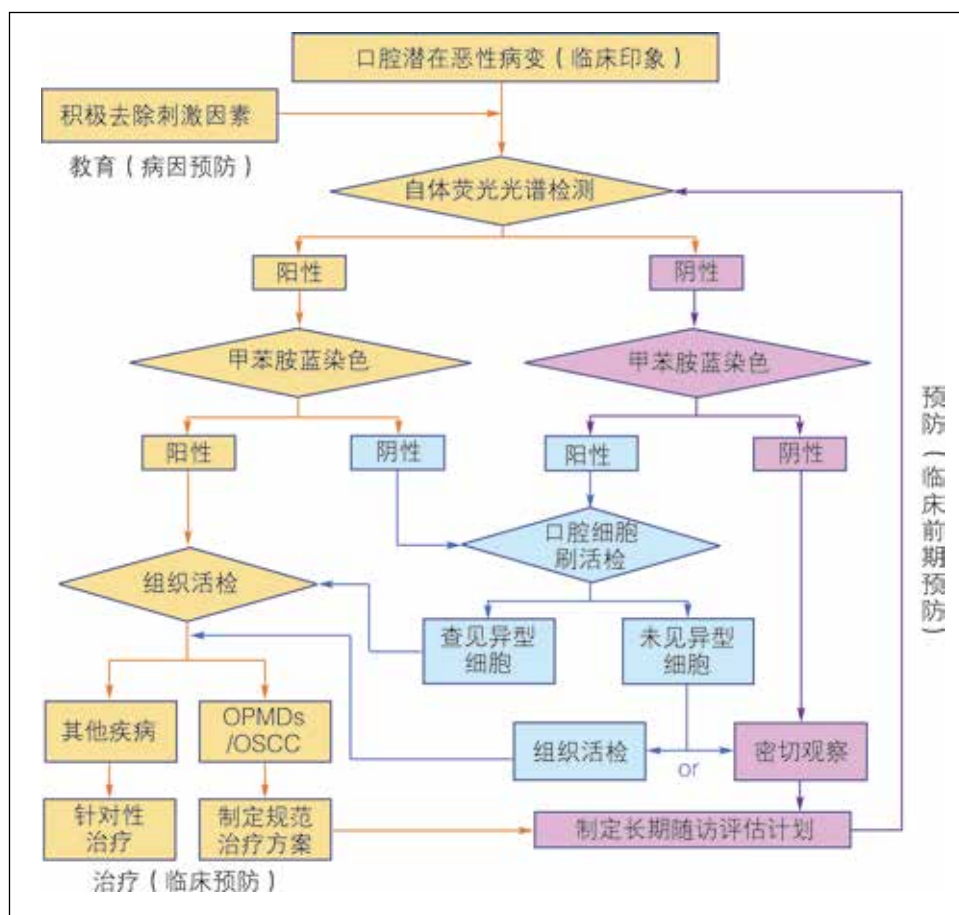


图3 口腔潜在恶性病变 (OPMDs) 无创筛查流程及管理模式图

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.