

原文題目(出處)：	Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. Oral Oncol 2008;44:10-22
原文作者姓名：	Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM.
通訊作者學校：	Departments of Pathology, Medicine, and Radiation & Cellular Oncology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, 5841 S. Maryland Avenue, Chicago, IL 60637, USA
報告者姓名(組別)：	陳靜怡
報告日期：	97/12/23

內文：

Summary

之前，對有oral cancer與precancerous lesions症狀的病人，一直都倚賴傳統口腔檢查(conventional oral examination)來篩檢，現在有一系列的商品化的檢查輔助工具與技術可協助篩檢可能有早期惡性變化的健康病人或評估臨床上abnormal mucosal lesions的biological potential。這篇文章有系統且嚴格地檢驗了關於現有oral cancer screening與case-finding aids的文獻，例如toluidine blue, brush cytology, tissue reflectance and autofluorescence。作者列出理想的screening test應有的特色，也提出數個問題讓臨床醫師與科學家在評估目前與未來oral cancer的檢查與診斷時可以多加思考。雖然因為大眾對oral cancer的認識提升使得目前數個輔助工具的上市變為可能，但這些技術比只用conventional oral examination更可增進oral cancer與precancers的檢查，這種推論仍未被確認。

Introduction

- oral cancer 之定義
squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx
- 每年發生量 – 美國: 30000 cases, 其它國家: > 40000 cases
6th most common malignancy in the world
- Survival rate – 過去50年，5年存活率一直維持在50%
Poor prognosis的原因:
(1) multiple primary tumor的特性
– 長出2nd primary tumor的機率: 3~7% / yr, 存活5年期間有35%之機率會再長出第2個以上的primary tumors。
“Field of cancerization” – 由Slaughter 所提出的理論，上呼吸消化道mucosa因為長期接觸致癌物，因此發展出multiple independent primary tumors
(2) 疾病初次被診斷出來時，超過60%的病人為stage III或IV，這個疾病起源於方便直接目視與觸摸檢查的口腔黏膜表面，這個性質與前述的統計資料相背，結論是有些病灶必然被病人與health care professionals所忽略，這可能是因為大家對即使是沒有症狀的小lesion也有顯著惡性變化的潛力沒有足夠的體認。
- 解決之道 – 在cancer與precancer最早期時檢測出它們癌化的潛力，這個目標可藉由增加對定期篩檢small asymptomatic cancer與precancer重要性的認知來達成，另一個方法為發展輔助工具協助一般牙醫與專科牙醫評估未知生物特性的persistent oral lesions。

Screening

- Screening的定義— the application of a test or tests to people who are apparently free from the disease in question in order to sort out those who probably have the disease from those who probably do not
e.g.: Pap test for cervical cancer (smear)
mammography for breast cancer
- Case-finding 的定義 – a diagnostic test or method that is applied to a patient who has abnormal signs or symptoms in order to establish diagnosis and bring the patient to treatment

Screening → detection, people who apparently free from the disease

Case finding → diagnosis, people who has abnormal sign and symptoms

Criteria for screening and for screening tests

考慮成本與過度診斷的可能，對screening programs必須要有嚴格評估準則，eg:由Wilson與Jungner所提出在UK實行的Table 1，發展成為22條criteria。

Table 1 Criteria for the implementation of a screening programme⁷

- The disease must be an important health problem
- An accepted treatment must be available for patients with recognised disease
- Facilities for diagnosis and treatment must be available
- There must be a recognisable latent or early symptomatic stage
- A suitable test must be available
- The test should be acceptable to the population
- The natural history of the condition should be adequately understood
- There should be an agreed policy on whom to treat as patients
- The screening programme should be (cost)-effective
- The screening process should be a continuing process and not a 'once and for all' project

Table 2.則列出發展一項screening test所必須具有的特性

Table 2 Characteristics of a good screening test

A screening test should:

1. Be simple, safe and acceptable to the public
2. Detect disease early in its natural history
3. Preferentially detect those lesions which are likely to progress
4. Detect lesions which are treatable or where an intervention will prevent progression
5. Have a high positive predictive value and low false negatives (high sensitivity)

在評估這些screening/diagnostic test的相關文獻時，需注意Table 3.中的六點。

Table 3 Questions for assessing studies of oral cancer screening or diagnostic tests

Does the study:

1. Provide a valid basis of comparison (use of appropriate gold standard)?
2. Provide consistent, blinded test comparison to the appropriate gold standard?
3. Examine a patient population appropriate to the purpose of the test?
4. Use examiners representative of the target or primary clinical providers of the test?
5. Show evidence that the test can distinguish cancer/precancer from other conditions (specificity)?
6. Provide sufficient detail about the test, its performance and patient cohort to permit replication by others?

1. 所做研究結果是否有效其中一項重要的標準為要有"gold standard"來與受試工具來做比較，這個gold standard必須是由專家所進行。
Screening – 口腔顎顏面病理醫師所進行的檢查與臨床評估
Case-finding – scalpel biopsy
2. 每個受檢測者都是independent與blinded，而且都實行這項test與gold standard。
3. 受試族群是否足以代表臨床應用的對象？
4. 研究的受試工具(技術)必須要由臨床上最可能的實行者來執行，由專科醫師執行的結果可能與一般醫師或牙科輔助人員所執行的結果有顯著差異。
5. 是否可區分所關注的疾病與其它非癌症的情形，

e.g.: CarcinoEmbryonic Antigen 是colon ca的potential screening tool，一開始的研究發現CEA在late stage的病人會大幅提升，非colon ca的病人則無法檢測到或數值很低，使得CEA成為colon ca. 可能的biomarker，然而之後的研究顯示early stage的病人並沒有這種現象，CEA無法適用全部的族群，這是因為最初的研究對象無法代表整個族群(不符合第3點)。此外CEA也可在其它GI tract的非癌症疾病中發現(不符合第5點)，因此CEA無法當做colon ca.的biomarker。

6. 研究是否有提供足夠細節可由他人重複進行

Current oral cancer screening or case findings

Table 4列出目前對oral cancer 與precancer的screening and case-finding aids，有些以被使用與研究許多年另外一些則是最進才商品化。

Table 4 Screening and case-finding aids to diagnosis of oral cancer and precancer

Standard screening test

- Conventional oral examination (COE)

Established diagnostic adjuncts

- Oral cytology
- Toluidine Blue (tolonium chloride)

Light-based detection systems

- ViziLite Plus
- MicroLux DL
- VELscope

這些方法都必須以sensitivity、specificity與predictive value來評估。

1. Sensitivity – the proportion of subjects with the disease who test positive
2. Specificity – the proportion without the disease who test negative
3. Predictive value – the proportion of subjects with positive or negative test results that either do or do not have the disease

Ideal screening test – high specificity and sensitivity，specificity與sensitivity之間的取捨決定於有病卻檢查不出的後果相對於成本、焦慮及其它負擔之間的利弊。另一點要注意的是若所關注的疾病為罕見疾病，即使sensitivity與specificity很高也可能會產生很多偽陽性結果(false positive)。

	Disease present	Disease absent	
Test result +	a True positive	b False positive	PPV – Positive Predictive Value
Test result –	c False negative	d True negative	NPV – Negative Predictive Value

Sensitivity = $\frac{a}{a+c}$	Specificity = $\frac{d}{b+d}$
PPV = $\frac{a}{a+b}$	NPV = $\frac{d}{c+d}$

Oral Examination

Conventional oral examination (COE) – normal light (visual examination), 長久以來口腔癌標準篩檢方法，對某些解剖位置來說COE是很成功的，eg: skin lesions, 篩檢melanoma的sensitivity與specificity高達98%，然而作為oral cancer的主要篩檢的工具，它的效用一直都有爭議。

- Study of Julian et al – the largest study in the west consisting of two screening programs
 - 對象 – 數量：2300
 - 方法 – a. 由一般牙醫對受試者進行檢查
b. 再由oral medicine專科醫師進行檢查 – gold standard, soft standard
c. 檢查為positive的受試者再進行biopsy – hard diagnostic standard。對檢查為negative的受試者進行biopsy被視為不適當且有倫理爭議的行為。
 - 結果 – sensitivity：0.74, specificity：0.99, 與其他的screening的方法有類似的結果。
- 其他的研究 – 共有五個，其中四個在發展中國家進行，以健康照護輔助人員為檢查實行者；另一個在日本進行，以一般牙醫為檢查實行者。
 - Specificity – 最低為 0.75, 其他的研究皆高於0.94
 - Sensitivity – range: 0.60~0.97
 - Meta-analysis – overall sensitivity：0.85, specificity：0.97
 - Analysis of heterogeneity – no differences between these studies, 顯示輔助人員具有正確度與一般牙醫類似的檢查能力。
- Randomized control trial(RCT) – 只有一個研究，India, "kerala" group
 - 對象 – 數量：13000人，分為screening與control groups
 - 結果 – a. 在3 year survival、stage of presentation與yield, intervention group比control group有顯著改善。
b. mortality of oral cancer – 沒有減少
 - 結論 – disease-related mortality為effectiveness 的gold standard outcome, 因此Kujan et al認為沒有證據支持或反對COE(visual examination)做為口腔癌的篩檢方法。
 - 3 year survival的改善被認為是因為follow 的時間不夠, 因此之後又出了9 year report, 結果顯示雖然overall population的survival並沒有增加, 但具有high-risk habit(tobacco use)的男性的survival增加了。
 - 影響 – 第一篇提供清晰證據支持oral cancer screening program的效力的研究, 引發後續更廣泛的研究。最近的研究顯示對機會性的在牙科執業中進行

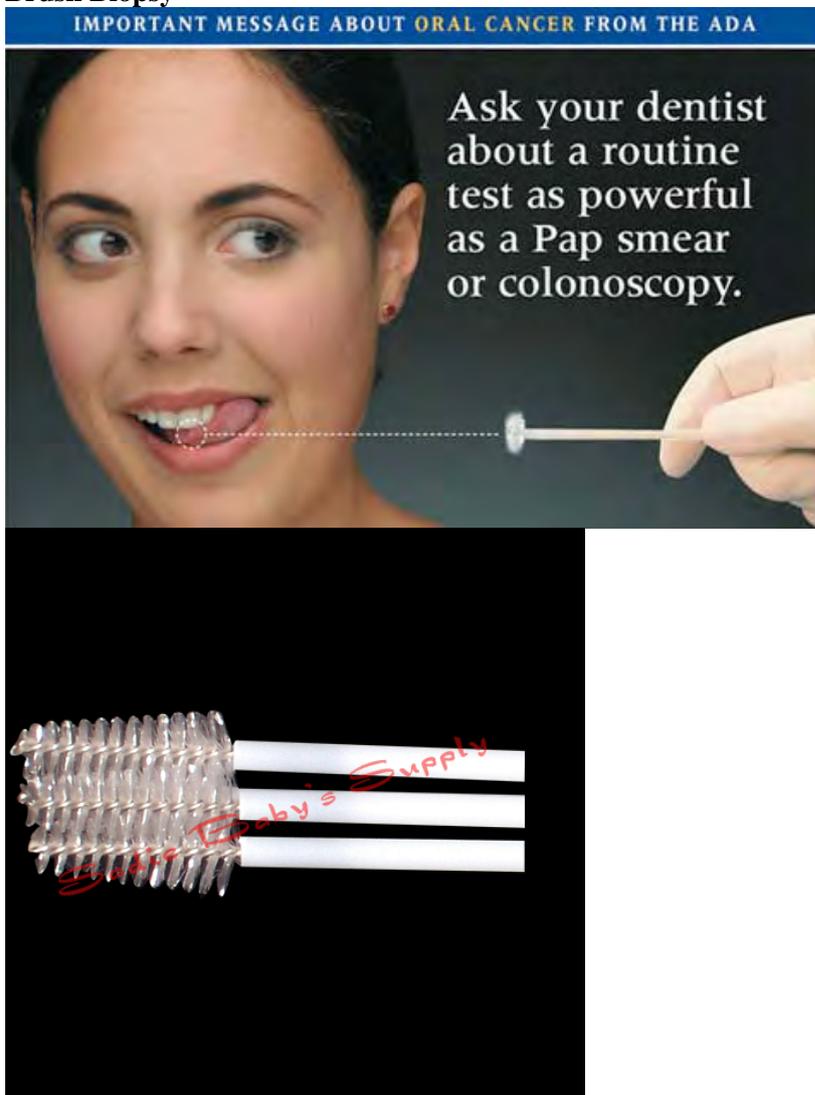
high-risk screening是可行且符合成本效益的。

4. 以COE為screening test的問題

- (1) 一般大眾約有5~15%有oral mucosal的變異，大部份是良性。
- (2) 臨床上典型的oral malignancy與pre-malignant tumor為white patch、red patch與persisted ulcer，實際狀況中white patch(true leukoplakia)最多，只有一小部份會進展成為malignant，而COE無法區分會進展(progressive)的leukoplakia與不會進展(non-progressive)的leukoplakia
- (3) 只做COE來screening將會忽略一些在臨床上看起來正常，組織學上具有pre-malignant特徵，潛伏在mucosa內的precancerous lesions。Thomson的研究顯示，26位HNSCC的連續新病患中有9位在病灶對側(相對應位置)臨床上看起來正常的mucosa所進行的切片檢查發現有dysplasia或microinvasive cancer的特徵。

COE對發現一些oral lesion可能很有用，但無法發現所有潛在的pre-malignant lesions，也無法偵測lesion中那些具有biological potential會進展成為cancer的部份。

Brush Biopsy



1999被提出做為case-finding (diagnosis) device，使用在carcinoma可能性低的lesions，若檢測結果為atypical或positive，則臨床醫師必須再進行scalpel biopsy以確立診斷，單做brush cytology無法做為確診的依據。

1. Study of Sciubba et al – prospective, multicenter study

- (1) 對象 – 數量：945，
- (2) 方法 – 病人依lesion的臨床特徵分為

- a. Class I (298 cases) – suspicious(有懷疑的)，進行brush cytology與scalpel biopsy (gold standard)
 - b. Class II (647 cases) – innocuous (無害的)，只進行brush cytology，其中結果為abnormal者再進行scalpel biopsy
brush cytology 的結果記錄為：negative、atypical與positive
- (3) 結果 –
- a. combination of class I and class II
sensitivity：100%，若positive 視為可能為cancer則specificity為100%，若atypical與positive皆視為可能為cancer則specificity為92.9%
- (4) 特點 –
- a. multicenter nature 所以有 large sample size，而且結果具有 generalizability(普遍)。
 - b. brush cytology與scalpel biopsy的病理學家為不同獨立的兩個人，而且對對方的結果一無所知→ blinded
- (5) 缺點 –
- a. Class II中並沒有所有的case都實行gold standard(不符合screening /diagnostic tests第一項標準)，而Class II lesions正是這項技術的target lesions。
 - b. 不該將關於Class I 的結果列入，這會造成spectrum bias的問題，Class II的結果會與Class I有明顯不同(Class II 才是target)。
- (6) 總結 – brush cytology可做為檢查可能的口腔癌或癌前病灶有用的diagnostic工具，雖然結果是令人鼓舞但針對target patient population的相關資料卻是闕如。
2. Study of Svirsky et al
- (1) 對象 – 數量：298
- (2) 方法 –
- a. 對所有受試者進行brush cytology
 - b. 再進行scalpel biopsy
 - c. 一開始的檢查與brush cytology都由general dentist所進行
- (3) 結果 –
- a. brush cytology abnormal：243
其中histological evaluation為dysplasia or cancer：93，PPV為38%
 - b. brush cytology negative：55
其中histological evaluation為positive：4，negative：51
 - c. 比較其中80個兩種方法都測試的cases，sensitivity：92%，specificity：94%
- (4) 缺點 – 缺乏對298個cases class designation的詳細資料，Class II 才是target，混入Class I會造成結果的扭曲。
3. Study of Poate et al – retrospective study，
- (1) 對象 – 數量：112，因為懷疑有malignancy而被轉診至oral medicine unit的病人 →都是Class I
- (2) 方法 –
- a. 對所有受試者進行brush cytology
 - b. 結果為positive者再進行scalpel biopsy，結果為negative者若OM specialist 有懷疑再進行scalpel biopsy
 - c. 一開始的檢查與brush cytology都由general dentist所進行
- (3) 結果 –
- a. brush cytology abnormal：37
 - b. brush cytology negative：75，其中15個case進行scalpel biopsy
 - c. sensitivity：71%，specificity：32%，PPV：44%
- (4) 缺點 –
- a. sample(Class I)非這項技術的target
 - b. 並沒有所有的case都有進行gold standard
4. Study of Christian et al

- (1) 對象 – 數量：930位參加ADA meeting的dental hygienist 與dentists→ lower risk population, Class II (asymptomatic and innocuous)
- (2) 方法 – a. 89位被找到93 lesions
b. 進行brush cytology, 7個lesion為abnormal
c. 結果為abnormal者再進行scalpel biopsy, 7個當中四個進行了scalpel biopsy
- (3) 結果 – brush cytology abnormal: 7, 其中scalpel biopsy為dysplasia or cancer: 3/4, 無法計算PPV, 因為沒有全部7個都做biopsy, 無法計算sensitivity與specificity, 因為沒有全部都進行gold standard
- (4) 缺點 – 並沒有所有的case都有進行gold standard

5. Study of Scheifele et al

- (1) 對象 – 數量：80個受試者共96個lesions, 臨床診斷為leukoplakia、lichen planus、squamous cell carcinoma
- (2) 方法 – a. brush cytology
b. 一個月內進行scalpel biopsy
- (3) 結果 – sensitivity: 92.3%, specificity: 94.3%
- (4) 特點 – 唯一一個全部都做brush cytology與scalpel biopsy的研究
- (5) 缺點 – 臨床分類中的lichen planus與squamous cell carcinoma不應以brush cytology來檢查(非target lesion)

總結來說, 根據目前的證據, oral brush biopsy技術具有遠景, 但在下更進一步的結論之前, 必須先進行一項研究, 其中Class II受試者都要進行brush biopsy與scalpel biopsy。在此之前, 這項技術仍有其它有用的用途: 1. 可用在具有multiple lesion且之前沒有ca history的病人, 因為病人可能不會同意進行多處biopsies; 2. 可用在沒有配合意願的病人, 病人不願回診追蹤或不願轉診至口腔外科。

Toluidine blue staining

Toluidine blue (又稱 tolouium chloride) -- 可染細胞核與不正常組織的染色, 過去數十年被用於輔助確認子宮頸與口腔黏膜的異常, 外科醫師用它來確認切除範圍。雖然不被美國FDA認可為口腔癌screening technique, 在其它國家已被應用於鑑定臨床上黏膜正常的病人潛藏的病灶, 即被視為一種screening test或臨床輔助工具。

整體來說, 有一些證據顯示 toluidine blue 可將口腔病灶染色, 對做為鑑定potentially premalignant lesions 臨床檢查的輔助工具是有幫助的, 然而到目前為止, 所有的研究都是在 secondary care environment 而且是由專科醫師執行。

1. A recent systematic review

找到的77 publications中, 只有14份評估Toluidine blue對找出無法被unaided clinical examination 診斷出來的病灶的能力, 結果的可信度受限, 原因為

- (1) 全都不是randomized controlled trials
- (2) 全都不是在 primary care setting 下執行
- (3) 大部份都是專家在high-risk populations所進行的cases series
- (4) toluidine blue staining之sensitivity: 0.78~1.00
specificity: 0.31~1.00

2. A complex study

唯一一篇適當地評估toluidine blue找出目是無法檢測出來的病變的能力

- (1) 對象 – 數量：235位有oral cancer history、routine在一位specialist的診所follow up 的病人
- (2) 方法 – a. clinical exam共發現50 lesions
b. toluidine blue stain 發現額外的32 lesions

- c. 全部82 lesions都接受scalpel biopsy
- (3) 結果 – a. 32個臨床檢查沒看見而toluidine blue-positive的lesions中有6個為carcinomas
 b. 臨床檢查發現的50個lesions，有20個為toluidine blue-positive有6個為carcinomas。其中一個carcinoma為toluidine blue-negative。
 c. sensitivity : 0.92 (high)，specificity : 0.42(low)，40個病變有false positive的染色結果。
3. Study of Warnakulasunriya and Johnson
- (1) 對象 – 數量：102位clinical exam發現有病灶的病人
- (2) 方法 – toluidine blue stain then scalpel biopsy
- (3) 結果 – a. 18個為carcinomas的lesion皆為toluidine blue-positive
 偵測malignant lesion的sensitivity為1.0，specificity 為0.62
 b. 39個dysplasia的lesion中，只有29個(74%)為toluidine blue-positive
 36個oral lichen planus病人，18個(50%)為toluidine blue-positive
 偵測potentially malignant lesion的sensitivity為0.74，specificity 為0.66
4. Onofre et al
- 結果 – a. 所有carcinoma皆為stain-positive
 b. dysplasia病灶則只有50%為stain- positive
 c. benign lesions(37個)中，13個為stain- positive(50%)
 d. overall sensitivity : 0.77，specificity : 0.67
5. Martin et al
- (1) 對象：resection specimens
- (2) 結果：所有carcinomas皆為stain-positive，dysplasia(40個)，只有17個為stain-positive(42%)

Table 5. 列出toluidine blue研究的問題，這項工具對於偵測carcinoma效果很好，對dysplasia(premalignant)則只有50%的cases會呈現positive，而且對一般常見的良性病變例如non-specific ulcer，也常常為positive，Gray et al 總結認

Table 5 Problems with studies of toluidine blue
<ul style="list-style-type: none"> • No studies carried out in a primary care environment • Data from studies in secondary care are not necessarily applicable to general population • No randomized controlled trials • Some studies only include carcinomas or dysplasia and some include both • Histological diagnosis is rarely used as a gold standard • Methods vary – single rinse, double rinse, 'painting' • Confusion over inclusion of equivocal (pale) staining as positive or negative

為沒有證據支持toluidine blue在primary care setting下是一個好的screening test，然而也不排除它輔助clinical exam與case finding的效用，在有經驗的人手上，toluidine blue可用於high risk patients，例如懷疑有secondary primary lesion的情形。最近的研究顯示toluidine blue可能可用於決定那一類臨床上顯著的病變可能會進展成為oral cancer，這份研究發現toluidine blue容易染在具有high risk 臨床特徵的病灶上，這些被染色的lesion有較高程度的dysplasia，所發現的病變有high risk molecular pattern。然而這些研究尚未延伸到探討toluidine blue 是否可用來預測病變進展的risk (the risk of progression for lesions)。最近的研究認為只有dark royal blue可視為positive，carcinoma皆為dark royal blue因為nuclear staining，良性病變因為沒有nuclear staining因此常是pale blue 的顏色。

Light-based detection systems

Tissue reflectance (ViziLite Plus，MicroLux DL)



以上圖片引用自 <http://www.vizilite.com/download>

Tissue reflectance用於輔助檢查子宮頸黏膜的pre-malignant與malignant lesion已經很多年，最近被應用於口腔黏膜病變的檢查，以ViziLite Plus與MicroLux DL兩種產品在市場上行銷。

1. 使用方法 --

- (1) 先用1% acetic acid solution漱口，目的是在幫助去除表面的debris，增加epithelial cell nuclei的可視性，這可能是細胞輕微脫水造成的結果。
- (2) 再用一種blue-white light在口內直接目視檢查，正常黏膜會呈現輕微藍色，而病變的黏膜則會呈現明顯的白色(acetowhite)
- (3) ViziLite Plus加上tolonium chloride solution當作記號，在光源移除後，協助biopsy的進行

2. Study 1

- (1) 對象 – 數量：150位病人，包括下列病變：linea alba，leukoedema，hairy tongue，leukoplakia，traumatic ulcer，fibroma，amalgam tattoo，tori，and frictional keratosis。
- (2) 方法 – 以ViziLite 檢查，必要時再進行scalpel biopsy
- (3) 結果 – positive (acetowhite) cases
 - (a) 32 – leukoedema(32)
 - (b) 2 – frictional keratosis(14)
 - (c) 3 – leukoplakia，其中2 cases抹片檢查為atypical，其中之一(speckled leukoplakia)進行scalpel biopsy結果為non-specific ulcer。第三個case直接進行scalpel biopsy，診斷為hyperplasia/hyperkeratosis
 - (d) 有一個acetowhite lesion 為clinical exam沒有發現到的。
 - (e) sensitivity：high，specificity & PPV：low
- (4) 缺點
 - (a) 有組織病理變化的樣本數太少
 - (b) 無gold standard diagnostic test(scalpel biopsy)對照，sensitivity、specificity、PPV無法準確決定

3. Study 2

- (1) 對象 – 數量：40位有oral cancer或pre malignancy病史的病人
- (2) 方法 – 以ViziLite 檢查，positive case 再進行scalpel biopsy
- (3) 結果 – 46 positive (acetowhite) lesions，其中31個cases接受scalpel biopsy。 sensitivity : 100%，specificity : 14%。
- (4) 缺點
 - (a) 樣本數太少
 - (b) 1/3 cases無gold standard diagnostic test(scalpel biopsy)對照，sensitivity、specificity、PPV無法準確決定。

4. Study 3

- (1) 對象 – 數量：134位，multi-center study
- (2) 方法 – 以COE 檢查及ViziLite 檢查，將兩者所發現的lesions加以比較。
- (3) 結果 –
 - (a) COE共發現138個lesions，其中3個沒有用ViziLite檢查，兩個為red lesion (not suspicious for malignancy)，另一個切片檢查後診斷為lichen planus。
 - (b) ViziLite 發現兩個潛藏的病變在不同病人身上，他們都有SCC的病史，切片發現其中一個為recurrent carcinoma，另一個為”benign”
 - (c) 比較兩種檢查法所發現lesions的brightness、sharpness、texture與size，除了size，其他的特點都有顯著改善，因為以上比較涉及主觀判斷，因此作者總結ViziLite exam 無法顯著改善lesion detection。

5. Study 4.

- (1) 對象 – 數量：501位，40歲以上有吸煙習慣的病人。
- (2) 方法 – 先以COE檢查，再以ViziLite 檢查。
- (3) 結果
 - (a) COE共在270位病人口內發現490個病變
suspicious lesions(leukoplakia) : 127
non-suspicious lesions : 363
 - (b) suspicious lesions中77(61%)個以ViziLite exam檢查為positive，而non-suspicious lesions中只有21(5.8%)為positive。
 - (c) 6個lesions一開始是以ViziLite exam 發現(沒用COE)，之後再以COE檢查發現都是Leukoplakia的homogeneous areas。
- (4) 缺點
 - (a) 缺乏biopsy finding來對照
 - (b) leukoplakia盛行率為3%，而這個群體的盛行率為25% (127/501)，作者並沒對這點多作解釋。

6. Study 5.

- (1) 對象 – 數量：55位有白色病變被轉診至OM專科的病人。
- (2) 方法 – 先以COE檢查再以ViziLite 重覆檢查，比較兩者間的clinical diagnosis、visibility與border sharpness，最後進行scalpel biopsy再由獨立的oral pathologist來判讀。
- (3) 結果
 - (a) 除了原先的55個sentinel lesions，COE還發現了25 satellite lesions。ViziLite多發現一個COE沒發現的satellite lesions。
 - (b) 所有55個lesion皆是ViziLite positive，ViziLite 增加了sentinel lesion的visibility(26/55, 47%)，但沒有統計上的顯著差異。Border sharpness也是一樣的結果。
 - (c) 這55個lesion的病理診斷包括：hyperkeratosis, fibroepithelial hyperplasia, lichenoid mucositis, epithelial dysplasia, squamous cell carcinoma與non-specific ulcer。
 - (d) ViziLite的結果對照組織病理結果：10個true positive，45個false positive，true

negative 與false negative 為0 → sensitivity : 100% , specificity : 0% , accuracy : 18.2% 。

作者認為ViziLite對lesion detection沒有多大幫助。

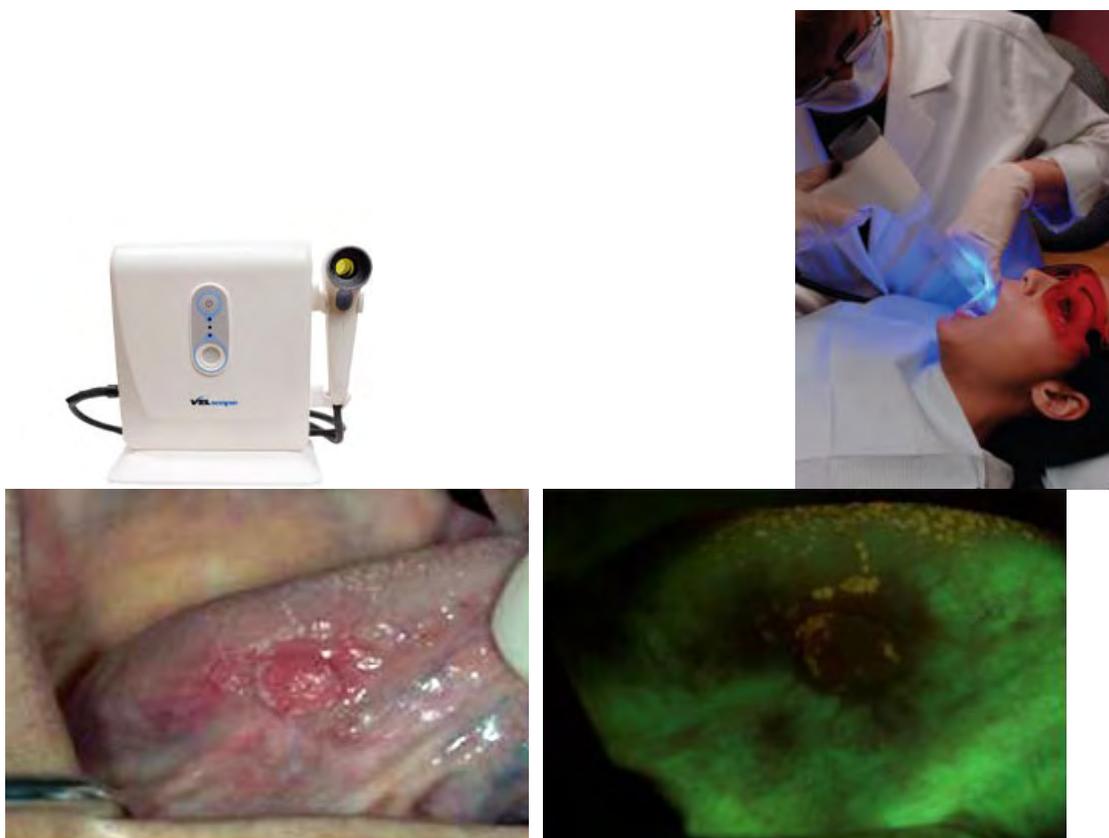
7. Study 6.

- (1) 對象 – 數量：100位病人，random patient sample，對screen protocol這種設定比較適當。
- (2) 方法 – 讓病人以acetic acid漱口，在漱口前後都以白熱燈泡檢查，若lesion之clinical diagnosis無法確定，再進行brush cytology或scalpel biopsy。
- (3) 結果
 - (a) 在其中63位病人發現95個病變，其中90%(86個)只用白熱燈泡即可發現，86個病變中29個無法確立臨床診斷。
 - (b) 以acetic acid 漱口後再用白熱燈泡檢查多發現了6個可診斷(linea alba)的lesions 以及3個不確定診斷的lesions (86+9 = 95)。
 - (c) 共有32個lesion 做了brush cytology，有兩個atypical lesions，之後的scalpel biopsy 卻無法發現任何pre-malignant或malignant change。
- (4) 缺點 – 內容缺乏lesion位置、特性等細節。

作者認為在檢查前用acetic acid漱口對screening exam有幫助，而Tissue reflectance則沒有額外的助益。

總結來看，支持Tissue reflectance可幫助偵測oral pre-malignant lesions的證據仍很稀少，大部份的研究都因沒有gold standard來佐證而有爭議。主觀上增加臨床醫師看見lesion的能力對診斷並沒有多大幫助，除非這項技術可區別出哪些lesion有進一步發展的潛力。

Narrow-emission tissue fluorescence(VELscope)



以上圖片引用自 www.drwaynehollar.com/VELscope.htm

1. 原理

大約30年前，tissue fluorescence 被發現可用來偵測cancer，利用不同波長的光照在normal 與abnormal tissue上細微的差別來偵測lesion，細胞吸收光能會激發細胞內的fluorophores釋出螢光(autofluorescence)，因此細胞間的差異會造成fluorophores濃度不同，影響細胞吸收與發散光源。最近的研究發現fluorescence imaging與spectroscopy 在區別normal與malignant tissue (case finding)非常出色。Imaging 用於偵測新病灶(screening)比spectroscopy優，因為用spectroscopy的光纖檢查整個口腔並不實用。

2. 使用方法

VELscopea目前市面上販售的可攜式裝置，發出400~460 nm的光源，用機器所附的filter來觀察，正常的oral mucosa會發出pale green的螢光，而abnormal 或suspicious tissue則會降低autofluorescence呈現出暗黑的影像。

3. Lane et al

- (1) 對象 – 數量：44位有oral dysplasia 或head and neck SCC或病史的病人。
- (2) 方法 – 以COE檢查後再以VELscope檢查，之後進行biopsy作為gold standard。
- (3) 結果 – sensitivity：98%，specificity：100%。
- (4) 缺點—樣本數太少，而且所有的lesion都屬於class I

4. Study 2

- (1) 對象 – 數量：3組非連續性的病人
- (2) 方法 – 以VELscope檢查，其臨床檢查目標分別為：initial diagnosis of dysplasia，recurrent cancer and secondary primary tumor。所有的lesion皆為Class II。
- (3) 結果 – VELscope可發現白熱燈泡無法發現的lesion。

5. Study 3

- (1) 對象 – 數量：連續20位有oral cancer接受開刀病人
- (2) 方法 – 以VELscope在開刀房檢查surgical margin
- (3) 結果 – (a) 19個顯示loss of autofluorescence (dark)一直到離腫瘤25mm遠的地方。89% (32/36)的切片結果顯示不是carcinoma就是dysplasia。
(b) Loss of heterozygosity(LOH)的分子分析發現在loss of autofluorescence的cases中，63%(12/19)有3p and/or 9q的缺失，這兩個marker都與cancer progression有關
(c) VELscope may be useful in oral cancer screening mode by identifying lesions that cannot be seen by COE.
- (4) 缺點 – 雖然這些lesion為Class II，但這些病人都有Class I的背景(都有oral cancer)，因此無法判定VELscope是否可偵測de nova的class II lesions。

Summary

1. Visual screening and early detection of premalignant oral lesions在全世界仍有很多問題，原因之一為cancer與precancer的early lesion都很不明顯而且很少有病變後期會有的特色，例如induration、ulceration、pain或頸部淋巴結腫大，除了不明顯之外，pre malignant lesions還和一些benign 或reactive lesions長的很像，因此很需要額外的screening工具。
2. 最近十年有許多case finding 工具問市，不幸的是，沒有一種技術可提供確定的證據支持下列結論 – 比起只用COE，這些裝置可以增進偵測oral cancer的sensitivity與specificity。許多研究使用這些裝置的方式屬於case finding而非true screening tools。
3. 新科技的產生與問市行銷已經對牙醫造成正面影響，這鼓勵臨床醫師更routine 的進行thorough oral cancer exams。在US所進行的oral cancer awareness運動的初步結果顯示，加強對社區牙科與病人的教育，可增加對oral cancer的體認。除了增加awareness，還需要有設計良好的臨床研究幫助醫師得到新資訊與發展診斷oral cancer與precancerous lesions輔助方法。