

颜面部日光性角化病与皮肤镜检查特征相关性分析

陈雪, 刘文斌, 杨竹生, 金星姬, 尼建义, 王幼学, 杨秀敏* (首都医科大学附属北京同仁医院, 北京 100730)

摘要: **目的** 探讨皮肤镜检查在诊断颜面部日光性角化病 (actinic keratosis, AK) 中的意义。**方法** 研究连续纳入2016年1月至2019年12月首都医科大学附属北京同仁医院收治的42例皮损位于颜面部, 且病理已确诊为AK患者的病历资料, 对其临床形态学、皮肤镜检查结果及病理确诊结果进行分级和统计分析, 同时研究皮肤镜分级与颜面部日光性角化病病理分级诊断的相关性。**结果** 42例患者中男女比例为0.4:1, 平均年龄 (72.78±9.51) 岁, 病程0.5~120个月, 病理证实原位鳞状细胞癌 (即AK III级) 患者12例, 单纯AK (即AK I级和AK II级) 30例。单因素分析发现年龄、性别、病程与原位鳞癌发生无显著相关性。对皮肤镜下不同模式进行多因素分析, 发现调整年龄、性别、病程后只有黄白色肥厚鳞屑与原位鳞癌发生相关, 而扩大的毛囊口伴角栓、草莓状模式、散在的白色鳞屑及假网状结构与原位鳞癌发生无显著相关性。AK皮肤镜分级与病理分级相关, 差异有显著性。**结论** 皮肤镜检查分级诊断的结果与组织病理分级检查结果有较好的相关性, 在临床诊断颜面部日光性角化病中具有重要意义, 可作为明确诊断的辅助检查之一。

关键词: 颜面部; 皮肤镜; 日光性角化病; 原位鳞状细胞癌; 相关性分析

中图分类号: R758 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 05-0599-03

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.05.029

日光性角化病 (actinic keratosis, AK) 好发于光暴露部位如面颈部、耳廓、手背、前臂及肩背部, 常见于老年人和皮肤白皙者。现普遍认为 AK 和侵袭性鳞癌是皮肤鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 的不同进展阶段。多发 AK (超过 10 处皮损) 的患者 5 年内发展为 SCC 的风险可达 14%^[1]。由于 AK 有发展为 SCC 的风险, 且可同时存在多处临床和亚临床损害, 故早期诊断和早期制订治疗策略尤为重要。虽然组织病理学诊断准确可靠, 但颜面部皮损多发且表现多样时, 需多点活检, 对患者损伤较大。皮肤镜是一种非侵袭性检查方法, 逐渐应用于皮肤肿瘤的辅助诊断中。本文回顾性研究 AK 的临床形态学、皮肤镜诊断与组织病理的相关性, 探讨皮肤镜检查在颜面部 AK 临床诊断中的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2016 年 1 月至 2019 年 12 月于本院门诊就诊的 42 例病理确诊为 AK 患者。纳入标准: ①皮损位于颜面部; ②留有清晰的临床照片; ③进行皮肤镜检查; ④进行病理检查并确诊为 AK, 年龄不限、性别不限; ⑤接受并签署研究入组知情同意书。排除标准: ①临床资料不全、切片不清楚及诊断不明确; ②精神异常、交流障碍; ③合并严重器质性病变; ④妊娠期及哺乳期妇女。男 12 例, 女 30 例; 平均年龄 (72.78±9.51) 岁; 病变部位:

面颊 24 例 (57.1%), 鼻部 6 例 (14.3%), 眼周 4 例 (9.5%), 额部 4 例 (9.5%), 颞部 4 例 (9.5%)。

1.2 方法 42 例患者进行完整的临床形态学资料收集 (临床照片及临床分级)、皮肤镜检查与分级 (含图像及诊断分级) 及组织病理检查与分级 (具有病理分级)。将皮肤镜诊断与病理诊断进行比较。

1.3 评价指标 ① AK 皮损临床分级采用 Olsen 分级: Olsen 1 级表现为轻度可触及的 AK; Olsen 2 级表现为中等厚度且容易触及的 AK; Olsen 3 级为角化过度且肥厚的 AK。②皮肤镜下的表现分为 3 个等级: 1 级表现为红色假网状结构和散在的白色鳞屑; 2 级表现为混有白色或黄色的红色背景、角化扩张的毛囊口 (即“草莓状模式”); 3 级表现为扩张的毛囊口伴有角栓, 可见鳞屑或者是由角化过度形成的黄白色无结构区。③病理学分级为 Røwert-Huber 分级: AK I 级: 非典型角质形成细胞累积基底层和基底层上, 仅限于表皮的下 1/3; AK II 级: 非典型角质形成细胞延伸至表皮下 2/3; AK III 级: 非典型角质形成细胞累及表皮全层, 即原位鳞状细胞癌。

1.4 统计学处理 统计分析通过 STATA 14.0 完成, 连续变量采用均数 ± 标准差表示, 应用两独立样本 *t* 检验进行差异性检验。分类变量应用卡方或 Fisher 精确检验进行相关性分析。应用 logistic 回归, 分析调整年龄、性别后不同皮肤镜模式与发生原位 SCC 风险

的优势比 (OR); AK 皮肤镜下分级和组织病理分级之间的相关性利用 Spearman 等级相关系数 (Spearman's rank correlation coefficient, r_s) 进行分析, r_s 相关程度判断标准: ≥ 0.7 为强相关; $> 0.4 \sim < 0.7$ 为中度相关; ≤ 0.4 为弱相关^[2], $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 患者年龄、性别、病程与原发鳞状细胞癌相关性 42 例病理诊断为 AK 的患者, 男 12 例 (28.6%), 女 30 例 (71.4%), 男女比例为 0.4:1; 年龄 52 ~ 93 岁, 平均 (72.78 ± 9.51) 岁; 病程 0.5 ~ 120 个月; 病理证实原发鳞状细胞癌 (即 AK III 级) 12 例, 单纯 AK (即 AK I 级和 II 级) 30 例, 其临床特点、年龄、性别、病程均与原发 SCC 发生无显著相关性, 见表 1。

表 1 患者年龄、性别、病程与原发鳞状细胞癌相关性

项目	AK I 级和 AK II 级	原发鳞状细胞癌 (AK III 级)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	72.8 ± 9.6	72.7 ± 9.6	0.05	0.96
病程 (例)				
≥ 12 个月	14	9	2.78	0.1
< 12 个月	16	3		
性别 (例)				
男	8	4	0.19	0.72
女	22	8		

2.2 临床分级与病理分级的对比分析 42 个 AK 皮损中, 临床分级 Olsen I 级者 13 例 (31.0%), 而病理证实为 AK I 级者 8 例 (19.0%), 临床与病理分级均为 I 级者 6 例, 符合率 46.2% (6/13), 另 Olsen I 级者中有 7 例 (7/13, 53.8%) 为病理 AK II 级、0 例 (0/13, 0%) 为 AK III 级; 临床分级为 II 级者 17 例 (40.5%), 其中病理证实为 II 级者 22 例 (52.4%), 临床与病理分级均为 II 级者 11 例, 符合率 64.7% (11/17), 另 Olsen II 级者中有 2 例 (2/17, 11.8%) 为病理 AK I 级、4 例 (4/17, 23.5%) 为 AK III 级; 临床分级为 Olsen III 级者 12 例 (28.6%), 病理证实为 III 级者 12 例 (28.6%), 临床与病理分级均为 III 级者 8 例, 符合率为 66.7% (8/12), Olsen III 级者中有 0 例 (0/12, 0%) 为病理 AK I 级、4 例 (4/12, 33.3%) 为 AK II 级。在所有 AK 皮损中, 临床和病理分级均匹配者为 25 例, 符合率为 59.5%。在 17 例临床与病理分级不匹配的病例中, 临床分级高于相对的病理分级的病例 6 例 (14.3%), 低于相对的病理分级的病理 11 例 (26.2%)。

2.3 AK 皮肤镜特征分析 在 42 例患者的皮肤镜表现中, 假网状结构为 29 例 (69.0%), 散在的白色鳞

屑 22 例 (52.4%), 草莓状模式 25 例 (59.5%), 扩大的毛囊口伴角栓 9 例 (21.4%), 黄白色肥厚鳞屑 14 例 (33.3%)。对皮肤镜下不同模式进行多因素分析, 发现调整年龄、性别、病程后只有黄白色肥厚鳞屑与原发 SCC 发生相关; 而扩大的毛囊口伴角栓、草莓状模式、散在的白色鳞屑及假网状结构与原发 SCC 发生无显著相关性, 见表 2。

表 2 多因素 logistic 回归分析不同皮肤镜模式与原发 SCC 发生风险

皮肤镜下模式	OR (95% CI)	统计量	P
黄白色肥厚鳞屑	8.14 (1.67 ~ 196.99)	2.38	0.017
扩大的毛囊口伴角栓	0.18 (0.01 ~ 3.81)	-0.1	0.27
草莓状模式	1.05 (0.11 ~ 10.97)	0.04	0.97
散在的白色鳞屑	1.48 (0.23 ~ 9.40)	0.42	0.68
假网状结构	1.82 (0.23, 14.56)	0.57	0.57

2.4 AK 皮肤镜分级与病理分级的对比关系 42 个 AK 皮损中, 皮肤镜 I 级者 9 例 (21.4%), 而病理证实为 AK I 级者 8 例 (19.0%), 皮肤镜与病理分级均为 I 级者 3 例, 符合率 33.3% (3/9), 皮肤镜 I 级者中有 4 例 (4/9, 44.4%) 为病理 AK II 级、2 例 (2/9, 22.2%) 为 AK III 级; 皮肤镜分级为 II 级者 15 例 (35.7%), 其中病理证实为 II 级者 22 例 (52.4%), 皮肤镜与病理分级均为 II 级者 9 例, 符合率 60.0% (9/15), 皮肤镜 II 级者中有 4 例 (4/15, 26.7%) 为病理 AK I 级、2 例 (2/15, 13.3%) 为 AK III 级; 皮肤镜分级为 III 级者 18 例 (42.9%), 病理证实为 III 级者 12 例 (28.6%), 皮肤镜与病理分级均为 III 级者 8 例, 符合率为 44.4% (8/18), 皮肤镜 III 级者中有 1 例 (1/18, 5.6%) 为病理 AK I 级、9 例 (9/18, 50.0%) 为 AK II 级。在所有 AK 皮损中, 皮肤镜和病理分级均匹配者为 20 例, 符合率为 47.6%。在 22 例皮肤镜与病理分级不匹配的病例中, 皮肤镜分级高于相对的病理分级的病例有 14 例 (33.3%), 低于相对的病理分级的病理有 8 例 (19.0%)。Spearman 等级相关系数分析, AK 皮肤镜分级与病理分级的结果存在弱的正相关, 差异有显著性 ($r_s=0.3221$, $P=0.0375$)。

3 讨论

AK 是人类最常见的原位癌。已有研究发现 AK 中的非典型角质形成细胞与鳞状细胞癌中的肿瘤细胞生物学特性基本相同^[3-4], 因此认为从 AK 到侵袭性鳞状细胞癌的发展是一个连续的过程, 此过程可能与多个基因相关^[5]。未治疗的单个 AK 皮损发展为侵

袭性鳞状细胞癌的风险在每年 0.025%~16%^[1]。同时,多发的 AK 也比较常见,随着 AK 数量的增加,其进展为鳞状细胞癌的风险也相对增加^[6]。另有研究表明皮肤鳞状细胞癌有 27% 出现在 AK 皮损内部,有 56% 则出现于 AK 皮损的邻近部位。国外研究认为 AK 的患病率与紫外线暴露明显相关^[7-8],国内尚无发病率的相关统计,但随着国人平均寿命的延长及户外休闲活动的增加,其发病率也会有逐步增加的趋势。

AK 好发于面部、耳廓、颈部、四肢伸侧和下唇。AK 患者常无自觉症状。本组头面部 AK 是以面颊部位多发,其次为鼻部,再次为眼周、颞部和额部。对 AK 皮损严重程度的评估有临床及病理分级。基于单个皮损厚度和角化程度的不同,临床上常用 Olsen 分级标准将 AK 分为三级^[9]。AK 典型的组织病理改变表现为角化过度 and 角化不全交替,表皮细胞排列紊乱,见不典型角质形成细胞,真皮浅层胶原弹力变性,伴有不同程度的淋巴细胞为主的浸润。基于表皮中非典型角质形成细胞的程度, Roewert-Huber 等^[10]对 AK 进行了组织病理学分级。若 AK 的临床分级或某些特征性改变与病理分级有很好的相关性,就能通过临床表现判断皮损的严重程度,从而选择不同的治疗手段。本研究结果中,所有病例皮损的临床和病理分级匹配率仅为 59.5%。既往文献报道,AK 的临床分级与病理分级之间并无相对关系^[11]。主要因为临床分级是根据皮损厚度来判断 AK 严重程度的,故此分级的主观性较强,很难预测皮损是否存在发展为 SCC 的风险,会误导评估疾病等级及治疗策略的制订。

虽然皮肤组织病理始终为 AK 诊断的金标准,但作为一种有创检查方法,且面对 AK 可同时存在多处临床和亚临床损害的情况,组织病理检查应用于面部,就存在一定局限性。而皮肤镜是一种在体观察的无创性辅助诊断仪器,有实时、多点、无创伤、可重复等优点。在区分良性和恶性非黑素细胞性皮肤病变中的作用已得到广泛的认可^[12-13]。有研究表明皮肤镜诊断 AK 的灵敏度和特异性为 98.7% 和 95%^[14]。在颜面部的 AK 皮肤镜下主要表现为:红斑、毛囊周围的粉红色假网状结构、表面黄白色鳞屑、毛囊口的黄色角栓和 / 或毛囊口白晕^[15]。95% 的 AK 病例中,上述 4 种表现组合产生为草莓样模式的外观。目前,国外研究中,已将 AK 的皮肤镜下表现进行了与病理分级类似的分级^[13,15],红色假网状结构与 AK I 级明显相关,鳞屑则多出现于 AK III 级的病变中。Zalaudek 等^[15]在研究面部 AK、原位鳞状细胞癌、中低分化浸润性鳞状细胞癌和角化棘皮瘤型高分化

鳞状细胞癌的皮肤镜下特征中发现,红色假网状结构与 AK 显著相关。本研究显示, Spearman 等级相关系数分析, AK 皮肤镜分级与病理分级的结果存在弱的正相关。虽然两者并不能完美的达到非常高的相关性,但皮肤镜分级中一些模式还是可以给诊断提供一些有力的证据。比如,对皮肤镜下不同模式进行多因素分析发现皮肤镜 3 级中黄白色肥厚鳞屑的出现与原位鳞状细胞癌的发生相关,提示在临床检查中,进行皮肤镜分级是有一定辅助诊断作用的,对于原位鳞状细胞癌的发生也是有一定的预警作用。若患者皮肤镜分级属于 3 级,且出现了明显的黄白色肥厚鳞屑,则提示是否需要积极进行病理活检以明确原位鳞状细胞癌的发生,避免漏诊。

综上所述,对于 AK 的正确诊断和治疗方法的选择均不能仅根据临床表现,AK 的皮肤镜分级可以帮助判断病变的严重程度、评估皮损恶变的风险、选取适当的治疗方法。皮肤镜应用对临床诊断、减少盲目活检、临床评估疗效随访均具有重要临床意义。

参考文献:

- [1] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42(1 Pt 2): 23-24.
- [2] Koglu H. User's guide to correlation coefficients[J]. *Turk J Emerg Med*, 2018, 18(3): 91-93.
- [3] Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(66): 31-33.
- [4] Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(1): 9-22.
- [5] Zhang L, Qin H, Wu Z, et al. Pathogenic genes related to the progression of actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): 1208-1217.
- [6] Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population[J]. *Int J Cancer*, 1990, 46(3): 356-361.
- [7] Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(2): 273-277.
- [8] Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, et al. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(43): 715-720.
- [9] Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24(5): 738-743.
- [10] Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis-an update[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(2): 18-20.
- [11] Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8): 1303-1307.
- [12] Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(5): 679-693.
- [13] Argenziano G, Soyer HP, DeGiorgi V, et al. Interactive Atlas of Dermoscopy: A Tutorial(Book) and CD-ROM[M]. Milan: Edra Medical Publishing & New Media, 2000.
- [14] Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis[J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148(10): 1159-1164.
- [15] Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(5): 951-956.

收稿日期: 2019-12-26; 修回日期: 2020-03-06
(本文编辑: 梁京)