

การตรวจประเมินรอยโรคก่อนมะเร็งและรอยโรคมะเร็งในช่องปากด้วยวิธีการเสริมแบบไม่รุกราน มนัสวี ตันยะ ท.บ. กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลโนนสูง

บทคัดย่อ

การเพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งในช่องปาก ถือเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญ โดยอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งในช่องปากนั้นค่อนข้างต่ำ เนื่องจากรอยโรคในระยะแรกนั้นมักจะไม่มีอาการและตรวจพบได้ยาก ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า อีกทั้งการวินิจฉัยรอยโรคมะเร็งในปัจจุบันนั้นใช้การตรวจลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตัดเนื้อเยื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งต้องอาศัยความเชี่ยวชาญจากผู้ตรวจสูงจึงได้มีการพัฒนาวิธีการต่างๆ อย่างต่อเนื่องทั้งการย้อมสีในเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิต การตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา ระบบการตรวจโดยใช้แสงเป็นพื้นฐาน การตรวจจากสารบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย การตรวจโดยใช้หลักการกระเจิงของแสง และเครื่องตรวจวิเคราะห์ภาพตัดขวางชั่วประสาตาด้วยเลเซอร์เพื่อช่วยในการตรวจหาและวินิจฉัยรอยโรคมะเร็งในช่องปาก ให้สะดวก รวดเร็ว และมีความแม่นยำถูกต้องมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งนอกจากจะส่งผลโดยตรงต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยแล้ว ยังช่วยลดโอกาสความสูญเสียที่อาจเกิดขึ้นทั้งกับผู้ป่วยและครอบครัวได้อีกด้วย

คำสำคัญ: มะเร็งในช่องปาก, รอยโรคก่อนมะเร็งในช่องปาก, การตรวจด้วยวิธีการเสริมแบบไม่รุกราน

The evaluation of potentially malignant disorders and oral cancers by non-invasive adjunctive technique

Manassawee Tanya, D.D.S., Dental department, Nonsung Hospital

Abstract

An increased incidence of oral cancer is a major public health problem. The survival rate of patients with oral cancer is relatively low due to the fact that early lesions are not often visible and are difficult to detect, which results in delayed diagnosis and treatment. Furthermore, at present, lesions are usually diagnosed by the evaluation of clinical appearance in combination with the use of biopsy for histopathological evaluation which requires a high level of expertise from doctors. Accordingly, various methods, such as vital tissue staining, cytology, light-based detection system, salivary biomarkers, Raman spectroscopy, and Optical coherence tomography have been developed continuously to make the detection and diagnosis of the cancer more convenient, faster, and more accurate. This will not only improve the prognosis of the patients with oral cancer, but also reduce their risk of mortality.

Keywords: oral cancer, potentially malignant disorders, non-invasive adjunctive technique

บทนำ

การเพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งในช่องปาก จัดเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในระดับชาติและนานาชาติ ซึ่ง Squamous cell carcinoma จัดเป็นมะเร็งในช่องปากชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 96¹ มีสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญหลายประการ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การเคี้ยวหมาก หรือการติดเชื้อ Human papilloma virus เป็นต้น โดยพบผู้ป่วยใหม่ประมาณปีละ 500,000 คนต่อปี นับเป็นร้อยละ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด² สำหรับประเทศไทย จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปีพ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากทั้งหมด 104 คน ซึ่งในเพศชายจัดอยู่ในอันดับที่ 5 ของมะเร็งทั่วร่างกาย โดยพบทั้งหมด 72 คนนับเป็นร้อยละ 6.2 ของมะเร็งทั้งหมดทั่วร่างกาย พบมากที่สุดในช่วงอายุ 65-70 ปี ในเพศหญิงอยู่ในอันดับที่ 9 โดยพบทั้งหมด 32 คน นับเป็นร้อยละ 1.7 ของมะเร็งทั้งหมดทั่วร่างกาย พบมากที่สุดในช่วงอายุ 55-60 ปี³ นอกจากนั้นอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งในช่องปากยังค่อนข้างต่ำ เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 60⁴ แม้ว่าการสาธารณสุขจะได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องก็ตาม

โรคมะเร็งในช่องปากอาจพัฒนามาจากลักษณะรอยโรคสีขาว (leukoplakia) รอยโรคสีแดง (erythroplakia) ก้อนหรือแผลเรื้อรังในช่องปาก ซึ่งในระยะแรกนั้นมักจะตรวจพบได้ยาก เนื่องจากมองเห็นได้ไม่ชัด หรืออาจไม่มีการใดๆ นอกจากนั้นการขาดความรู้ความเข้าใจ สถานะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย และปัญหาการเข้าถึงบริการทางการแพทย์ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า โดยมักจะพบในระยะที่รอยโรคมีการลุกลามไปแล้ว ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อการพยากรณ์โรค อัตราการเสียชีวิต ความพิการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษาอีกด้วย

ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งในช่องปากได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก หรือสามารถตรวจหารอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งได้ จึงเป็นสิ่งสำคัญต่อการพยากรณ์โรคเป็นอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามรอยโรคในระยะนี้ต้องอาศัยทักษะ ความรู้ความชำนาญของผู้ตรวจเป็นอย่างมาก ทั้งการตรวจหาความผิดปกติ การเลือกตำแหน่งในการตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ (biopsy) ได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology)

ซึ่งบุคลากรเหล่านี้ยังมีไม่เพียงพอต่อการคัดกรองมะเร็งในช่องปากให้กับประชาชนได้อย่างทั่วถึง ดังนั้นจึงได้มีความพยายามในการพัฒนาเครื่องมือเพื่อช่วยตรวจคัดกรอง และพัฒนาเทคนิคการตรวจแบบไม่รุกราน (non invasive) ขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยให้ผู้ตรวจที่ยังไม่มีความชำนาญเพียงพอ สามารถตรวจหารอยโรคมะเร็งในช่องปากได้ง่าย รวดเร็ว และแม่นยำมากขึ้น

การตรวจประเมินรอยโรคก่อนมะเร็งและรอยโรคมะเร็งในช่องปากด้วยวิธีการเสริมแบบไม่รุกราน (The evaluation of potentially malignant disorders and oral cancers by non-invasive adjunctive technique)

สิ่งสำคัญในการตรวจคัดกรองรอยโรคมะเร็งในช่องปาก คือการที่สามารถตรวจพบและวินิจฉัยได้ในระยะเริ่มแรก ซึ่งจะช่วยลดการสูญเสียที่จะเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยได้เป็นอย่างมาก เนื่องจากรอยโรคในระยะแรกมักไม่มีอาการและตรวจพบได้ยาก ในปัจจุบันจึงได้มีการวิจัยค้นคว้าพัฒนานวัตกรรมอย่างต่อเนื่องเพื่อช่วยในการตรวจค้นหา ไม่ว่าจะเป็นการย้อมสีในเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิตที่ได้มีการคิดค้นและนำมาใช้ตั้งแต่แรกเริ่ม หรือการตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา ที่สามารถทำได้ง่าย สะดวก รวมถึงระบบการตรวจโดยใช้แสงเป็นพื้นฐาน ที่ได้มีการพัฒนาชุดอุปกรณ์ออกสู่ท้องตลาดมาอย่างยาวนาน นอกจากนั้นยังมีการตรวจโดยใช้สารบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายการตรวจโดยใช้หลักการกระเจิงของแสง เครื่องตรวจวิเคราะห์ภาพตัดขวางชั่วประสาตาด้วยเลเซอร์ ที่ถึงแม้จะยังไม่มีการใช้งานกันอย่างแพร่หลาย แต่ก็ได้มีการศึกษาและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งนวัตกรรมแต่ละชนิดต่างก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป จึงควรนำมาพิจารณาเลือกใช้ให้ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

1. การย้อมสีในเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิต (Vital tissue staining)

1.1. การย้อมสีเนื้อเยื่อด้วยโทลูอิดีนบลู (Toluidine blue)

Toluidine blue หรือ Tolonium Chloride ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Paul Ehrlich ในปีค.ศ.1885⁵ เป็นสีย้อมในกลุ่ม thiazine ซึ่งมีคุณสมบัติไปจับเฉพาะกับส่วนประกอบของเนื้อเยื่อที่เป็นกรด เช่น สารซัลเฟต

(sulphates) คาร์บอกซิเลต (carboxylates) ฟอสเฟต (phosphate) ของสารโมเลกุลใหญ่ ซึ่งสามารถพบได้ใน DNA และ RNA จึงทำให้สามารถย้อมติดสีนิวเคลียสของเซลล์ได้ ดังนั้นเมื่อนำไปย้อมบริเวณเซลล์มะเร็งหรือเซลล์ที่มีการเจริญผิดปกติ (dysplasia) ซึ่งมีปริมาณองค์ประกอบของนิวเคลียสเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับเซลล์ปกติ⁵⁻⁷ วิธีการย้อมโดยใช้สารละลาย Toluidine blue ความเข้มข้นร้อยละ 1 ซึ่งเตรียมโดยใช้ Toluidine blue 1 กรัม ในน้ำกลั่น 86 มิลลิลิตร แล้วเติมแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ (absolute alcohol) 4 มิลลิลิตร และ acetic acid 10 มิลลิลิตร แล้วปรับสารละลายให้มีค่า pH 4.5 จากนั้นให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำสะอาด แล้วจึงใช้สำลีชุบ acetic acid ความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาลงบนบริเวณเนื้อเยื่อที่ต้องการเป็นเวลา 20 วินาที ชุบให้แห้ง แล้วจึงใช้สารละลาย Toluidine blue ความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาลงไปเป็นเวลา 30 วินาที แล้วเช็ดออกด้วยสำลีชุบ acetic acid ความเข้มข้นร้อยละ 1 จะพบว่าบริเวณที่เนื้อเยื่อมีความผิดปกติจะติดสีน้ำเงินเข้ม ชัดเจนกว่าเนื้อเยื่อปกติในบริเวณนั้นๆ⁶⁻⁷

Toluidine blue สามารถย้อมและอ่านผลได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว และมีราคาถูก เหมาะต่อการตรวจคัดกรองมะเร็งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในจำนวนมากได้ และยังมีประโยชน์ในการช่วยกำหนดตำแหน่งและขอบเขตต่อการตัดชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดได้อีกด้วย⁵⁻⁷ แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีความไว (sensitivity) ที่ดีต่อการตรวจเนื้อเยื่อมะเร็ง (carcinoma) แต่ความไวน้อยลงต่อการตรวจเนื้อเยื่อที่มีการเจริญผิดปกติชนิด dysplasia⁸ นอกจากนี้ยังพบว่ามีอัตราการเกิดผลบวกปลอม (false positive) ค่อนข้างสูง^{5,8} โดยการศึกษาของ Lingen et al⁹ พบผลบวกปลอมถึงร้อยละ 58 จากผลบวกทั้งหมดในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย Toluidine blue ดังนั้นจึงได้มีการแนะนำให้กำจัดการปัจจัยที่ก่อให้เกิดการอักเสบหรือการระคายเคืองต่างๆ เช่น ฟันปลอมที่ไม่เหมาะสม หรือฟันลักษณะแหลมคม เป็นต้น ที่อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองในบริเวณเนื้อเยื่อนั้นๆ ก่อน เพื่อลดอัตราการเกิดผลบวกปลอม และยังสามารถแนะนำให้นัดผู้ป่วยกลับมาประเมินและย้อมสีย้อมโรยซ้ำอีกครั้งภายใน 10-14 วัน หลังจากพบผลบวกจากการย้อมครั้งแรกเพื่อยืนยันรอยโรคว่าควรพิจารณาความเสี่ยงเป็นมะเร็งหรือไม่¹⁰

1.2. การย้อมสีเนื้อเยื่อด้วยลูกกลไอโอดีน (Lugol's iodine)

ถูกค้นพบในปีค.ศ. 1829 โดย Jean Guillaume Auguste Lugol¹ สารละลาย Lugol เป็นสารที่มีความเข้มข้นของ iodine ร้อยละ 5 และความเข้มข้นของ potassium iodide ร้อยละ 10 ในน้ำกลั่น ซึ่งมีคุณสมบัติไปจับกับ glycogen ทำให้เนื้อเยื่อเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลหรือสีน้ำตาลเข้ม โดยในเนื้อเยื่อปกติ เฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ superficial epithelium จะมีปริมาณ glycogen มากกว่า จึงติดสีเข้มกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับบริเวณเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็ง¹¹ จากการศึกษาของ Epstein et al¹² พบว่า Lugol's iodine มีความไวต่อการตรวจน้อยกว่าการใช้ Toluidine blue แต่พบว่ามีเฉพาะมากกว่า

Lugol's iodine สามารถใช้งานได้ง่าย ไม่ซับซ้อน รวดเร็ว และราคาไม่แพง และนอกจากจะนำไปใช้ในการคัดกรองรอยโรคมะเร็งในช่องปากได้แล้ว ยังสามารถนำไปใช้ย้อมดูขอบเขตรอยโรค ก่อนการตัดชิ้นเนื้อ หรือการรักษาอื่นๆ เพื่อลดโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำของรอยโรคได้ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณ glycogen ของเนื้อเยื่อในช่องปากจะมากขึ้นแตกต่างกันไปตามตำแหน่งที่มีการสร้าง keratin (keratinization) ในบริเวณนั้นๆ ซึ่งอาจก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการอ่านผล นอกจากนั้นยังพบว่า Lugol's iodine อาจจะไม่ติดสีหรือติดสีน้อยลง ในบริเวณเนื้อเยื่อที่มีการฝ่อของเซลล์ (atrophy) หรือมีการอักเสบ (inflammation) ได้ซึ่งอาจนับว่าเป็นข้อจำกัดของการใช้ได้^{8,11}

2. การตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา (Cytology)

2.1. การตรวจทางเซลล์วิทยาจากเซลล์หลุดลอกแบบดั้งเดิม (Conventional exfoliative cytology)

เป็นการตรวจทางเซลล์วิทยาจากเซลล์ที่หลุดลอกจากบริเวณพื้นผิวของเนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) โดยใช้เครื่องมือ เช่น ไม้พันสำลี แปรง หรือก้านไม้ขนาดเล็กขูดลงเบาๆ บนบริเวณที่ต้องการ แล้วตรวจหาเซลล์ที่ผิดปกติจากกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง (light microscope)^{7,13} แต่อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธีนี้จะไม่สามารถตรวจหาความผิดปกติของเนื้อเยื่อในชั้นลึกๆ ได้ นอกจากนั้นยังมีโอกาสเกิดผลลบเทียม (false negative) ได้สูง เนื่องจากหลายๆ รอยโรคจะมีการสร้างชั้น keratin ที่หนามากขึ้น

จึงเป็นการยากที่จะตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ที่เก็บตัวอย่างได้⁷

2.2. การตรวจทางเซลล์วิทยาโดยใช้แปรง (Brush biopsy)

เป็นที่รู้จักในชื่อทางการค้าว่า Oral CDx Brush Test (Oral CDx Laboratories, Inc.Suffern, NY, USA) เป็นการเก็บตัวอย่างเซลล์ที่บริเวณเนื้อเยื่อบุผิว ตั้งแต่ชั้น superficial intermediate และparabasal/basal โดยผู้เก็บจะใช้แปรงที่ได้รับการออกแบบให้มีขนาดเล็กเพื่อให้เข้าถึงบริเวณต่างๆในช่องปากได้ง่าย จากนั้นหมุนหรือถูแปรงไปมาบริเวณรอยโรค จนปรากฏเลือดออกจากเนื้อเยื่อเล็กน้อย (pinpoint bleeding) แล้วป้ายเซลล์ที่ได้ลงบนแผ่นสไลด์แก้ว (glass slide) จากนั้นส่งต่อไปยังห้องปฏิบัติการ ซึ่งจะได้ทำการย้อมด้วยวิธี Papanicolaou test (Pap test, Pap smear) และได้รับการประมวลผลโดยระบบคอมพิวเตอร์^{1,11,13} โดยผลที่ได้รับจะมีดังนี้ negative หรือ benign และ positive หรือ atypical ซึ่งหากผลออกมาเป็น positive หรือ atypical แปลว่าพบความผิดปกติของเนื้อเยื่อที่ส่งตรวจ และผู้ป่วยควรได้รับการยืนยันผลตรวจด้วยการตัดชิ้นเนื้อต่อไป¹⁴ ซึ่งการตรวจโดยใช้ brush biopsy นั้นมีค่าความไวต่อการตรวจพบอยู่ระหว่างร้อยละ 88 – 100 ส่วนค่าความจำเพาะพบตั้งแต่ร้อยละ 25 – 96¹⁴ โดยในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูง จะพบว่ามีค่าความไวและความจำเพาะค่อนข้างสูง แต่เมื่อนำไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำความแม่นยำจะลดลง และพบผลบวกเทียมมากขึ้น¹⁵

ข้อดีของการตรวจโดยใช้ brush biopsy คือสามารถทำได้ง่าย สะดวก ไม่เจ็บ ทำได้หลายตำแหน่งในช่องปาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่าข้อจำกัดในกรณีที่รอยโรคไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าดังนั้นจึงได้มีการนำมาใช้ร่วมกับ Toluidine blue เพื่อให้สามารถระบุตำแหน่งของรอยโรคได้^{11,13}

3. ระบบการตรวจโดยใช้แสงเป็นพื้นฐาน (Light based detection system)

3.1. แสงเรืองแสงสีฟ้า [Vizilite® (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, Arizona)]

ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในปีค.ศ.2001¹ เป็นการตรวจดูรอยโรคโดย

ใช้แสงเรืองแสง Vizilite ซึ่งเกิดปฏิกิริยาระหว่าง hydrogen peroxide และ acetylsalicylic acid เกิดเป็นแสงสีฟ้าขาวความยาวคลื่น 430 – 580 นาโนเมตร ส่องดูบริเวณเนื้อเยื่อที่ต้องการ โดยเนื้อเยื่อปกติจะดูดซับแสงและปรากฏเป็นสีเข้ม แต่เนื้อเยื่อที่มีความผิดปกติจะสะท้อนแสงปรากฏเป็นสีขาวสว่างและมีขอบเขตชัดเจน อันเป็นผลเนื่องมาจากการเจริญที่เปลี่ยนแปลงไป การเพิ่มขึ้นของชั้น keratin (hyperkeratosis) การเพิ่มขึ้นของสารก่อการอักเสบ รวมถึงอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสต่อไซโทพลาสซึมของเนื้อเยื่อ^{14,16} นอกจากนั้นได้มีการพัฒนาระบบ Vizilite ร่วมกับการย้อมด้วย Toluidine blue โดยมีชื่อทางการค้าว่า Vizilite Plus with TBlue system (Zila, Batesville, AR, USA) และได้มีการพัฒนาสินค้าผลิตภัณฑ์ใหม่ออกสู่ท้องตลาดในชื่อทางการค้าว่า Microlux DL (Zila, Batesville, AR, USA) อีกด้วย¹

Vizilite เป็นอุปกรณ์ที่ใช้งานได้ง่าย ไม่ซับซ้อนปลอดภัยต่อผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามพบว่า อุปกรณ์ยังมีราคาสูง และแสงเรืองแสงนั้นสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยเพียงคนเดียวเท่านั้น และความจำเพาะต่อรอยโรคยังไม่สูงมากนัก ดังนั้นเป้าหมายหลักของการใช้งานอุปกรณ์ คือเพื่อระบุตำแหน่ง ขอบเขต เพื่อเพิ่มการมองเห็น และเพื่อเฝ้าระวังรอยโรคในช่องปากได้ดียิ่งขึ้น^{14,17}

3.2. ระบบเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ในตัว [VELscope® (LED Dental, Inc. White Rock, British Columbia, Canada)]

เป็นระบบที่ใช้หลักการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ในตัว (autofluorescence)¹ โดยเนื้อเยื่อที่มีความผิดปกติจะมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง เช่น ปริมาณหรือรูปร่างของนิวเคลียสเปลี่ยนแปลงไป (cellular/nuclear pleomorphism) การเปลี่ยนแปลงปริมาณของ collagen และ elastin การเปลี่ยนแปลงของ metabolism เช่น ความเข้มข้นของ flavin adenine dinucleotide (FAD) และ nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) ของชั้นเนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) เป็นต้น โดยการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลต่อการกระจายของสาร fluorophores ในเนื้อเยื่อ ซึ่งส่งผลต่อการปลดปล่อยแสงฟลูออเรสเซนส์ เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยแสงสีฟ้าความยาวคลื่น 400 – 460 นาโนเมตรจาก VELscope

เนื้อเยื่อปกติจะเปล่งแสง สีเขียว ส่วนเนื้อเยื่อที่ผิดปกติจะมีการเปล่งแสงที่น้อยลง ปรากฏเป็นสีน้ำตาลเข้ม (dark brown) หรือดำ ซึ่งเป็นสีที่เข้มขึ้นกว่าบริเวณใกล้เคียง^{15,18}

IdentaFi 3000 (Trimira, Houston, Texas) เป็นอุปกรณ์ที่ได้รับการพัฒนาต่อขึ้นมาโดยใช้หลักการเรืองแสงฟลูออเรสเซนส์ในตัวเช่นเดียวกัน แต่จะใช้แสงสีเขียว – เหลือง ที่มีความยาวคลื่น 540 – 575 นาโนเมตร โดยในเนื้อเยื่อที่ผิดปกติจะแสดงให้เห็นถึงลักษณะของการสร้างเส้นเลือดที่เพิ่มมากขึ้นกว่าเนื้อเยื่อปกติข้างเคียง^{4,14}

จากหลายการศึกษาพบว่า เป็นระบบที่ใช้งานได้ง่าย สะดวก ทำได้รวดเร็ว ให้ความไวต่อการตรวจพบที่ดี แต่ความจำเพาะยังไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย อีกทั้งยังมีราคาค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตามยังสามารถใช้เพิ่มประสิทธิภาพการมองเห็น และระบุขอบเขตรอยโรคในช่องปากที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยเพียงการใช้แสงไฟจากเก้าอี้ทันตกรรมในผู้ป่วยได้อีกด้วย^{14-15,19}

4. การตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย (Salivary biomarkers)

น้ำลายเป็นสิ่งที่มีความประสิทธิภาพในการสะท้อนสภาวะสุขภาพของผู้ป่วยได้ โดยนอกจากจะช่วยในการหล่อลื่นและปกป้องเนื้อเยื่อต่างๆ ในช่องปากแล้ว องค์ประกอบต่างๆ ในน้ำลายยังสามารถช่วยตรวจหาสภาวะความผิดปกติในร่างกายได้ โดย Tumor marker หรือสารบ่งชี้มะเร็ง ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลที่หลั่งขึ้นจากการที่ร่างกายตอบสนองต่อเซลล์มะเร็ง หรืออาจเป็นสารที่เซลล์มะเร็งหลั่งขึ้นมาเอง โดยเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดที่มีระยะของโรคแตกต่างกัน ก็จะมีเฉพาะกับสารบ่งชี้แตกต่างกันออกไป ซึ่งสารบ่งชี้มะเร็งนั้นจะถูกตรวจพบได้ทั้งในกระแสเลือด น้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) น้ำลาย และสารคัดหลั่งอื่นๆ ในร่างกาย^{5,20} โดยในน้ำลายของผู้ป่วยมะเร็งในช่องปากนั้น สามารถพบสารเหล่านี้ได้หลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของสารบ่งชี้มะเร็งที่พบได้ในน้ำลาย (ที่มา: The Clinical Non-invasive Modalities in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC).²¹

Table 1

Various salivary biomarkers which have been shown to be significantly altered in OSCC patients as compared with healthy controls.

Biomarker	Biological function	References
IAP	Apoptosis inhibitor	Kurokawa et al. ^{37,38}
SCC	Squamous cell carcinoma associated antigen	Hoffmann et al. ³⁶ , Krimmel et al. ³⁵ , Nagler et al. ^{20,27,42} , Hellner et al. ³¹ , Zoller et al. ^{32,33}
CEA	Carcinogenic embryonic carcinogen	Hoffmann et al. ³⁶ , Krimmel et al. ³⁵ , Zoller et al. ^{32,33} , Nagler et al. ^{20,27,42}
CA19-9	Carcino-antigen	Hoffmann et al. ³⁶ , Krimmel et al. ³⁵ , Nagler et al. ^{20,27,42}
CA128		Hoffmann et al. ³⁶ , Krimmel et al. ³⁵
CA125	Serum tumor marker	Nagler et al. ^{20,27,42}
Cyfra 21-1	Intermediate filament protein	Kurokawa et al. ^{37,38} , Nagler et al. ^{20,27,42} , Bhatavdekar et al. ^{28,29} , Yen et al. ³⁰
TPS	Tissue polypeptide specific antigen	Nagler et al. ^{20,27,42} , Bhatavdekar et al. ^{28,29} , Yen et al. ³⁰
RNS	Reactive nitrogen species	Bahar et al. ⁴³
8-OHdG	DNA damage marker	Bahar et al. ⁴³
LDH	Lactate dehydrogenase – marker of tissue breakdown	Shpitzer et al. ⁴⁵
IgG	Immunoglobulin	Shpitzer et al. ⁴⁵
Sec IgA	Mucosal immunoglobulin	Shpitzer et al. ⁴⁵
IGF	Growth factor	Shpitzer et al. ⁴⁵
MMP-2	Metalloproteinase	Shpitzer et al. ⁴⁵
MMP-11	Metalloproteinase	Shpitzer et al. ⁴⁵
LOH	Loss of heterozygosity – loss of specific chromosomal regions	El-Naggar et al. ⁴⁶
DNA hypermethylation	Gene inactivation	Viet et al., ⁴⁹ Righini et al., ^{15,50} Rosas et al., ⁵¹ Franzmann et al. ^{4,11}
RNA biomarkers		
IL8	Chemokine – mediator of inflammatory response	
IL1B	Chemokine – mediator of inflammatory response	
DUSP1	Cell proliferation regulator	
HA3	Oncogene	
OAZ1	Polyamine synthesis regulator	
S100P	Calcium binding protein, cell cycle and differentiation regulator	
SAT	Polyamine metabolism	

นอกจากโรคมะเร็งในช่องปากแล้ว สารบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายยังสามารถใช้ตรวจความผิดปกติอื่นๆ ทั้งในช่องปาก เช่น ฟันผุ (dental caries) โรคเหงือกและปริทันต์ (periodontal disease) หรือส่วนอื่นๆ ในร่างกาย เช่น มะเร็งทรวงอก (breast cancer) มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer) ไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus) เป็นต้น^{1,18}

โดยทั่วไปแล้วจะใช้การตรวจด้วยเทคนิค Conventional enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) หรือ Nucleic acid hybridization แต่ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบ Lab on a chip และ point of care ซึ่งเป็นการนำเครื่องมือในการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้เทคโนโลยีที่ทันสมัยเข้ามาใช้ โดยจะครอบคลุมการตรวจเลือดปัสสาวะ น้ำลาย หรือสารคัดหลั่งอื่นๆ จากผู้ป่วยได้ เพื่อให้ได้ค่าการตรวจวัดใกล้เคียงกับการใช้เครื่องมือมาตรฐานในห้องปฏิบัติการมากที่สุด^{5,20}

การตรวจสารบ่งชี้มะเร็งในน้ำลายนั้นมีข้อดีที่ผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว ใช้เวลาน้อย ทำได้ง่าย ไม่ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญในการเก็บตัวอย่าง เหมาะกับการใช้ตรวจในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ สามารถช่วยในการตรวจหาความผิดปกติ ติดตามและประเมินสถานะของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาโรคมะเร็งในช่องปาก²¹⁻²² แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน พบว่ายังไม่มีมีการใช้น้ำลายในการตรวจหาโรคมะเร็งในช่องปากกันอย่างแพร่หลายอาจเนื่องจาก ปริมาณของสารบ่งชี้มะเร็งในน้ำลายนั้นพบน้อยกว่าที่พบในเลือด และการศึกษาส่วนใหญ่มักอยู่ในกลุ่มประชากรขนาดเล็ก ทำให้องค์ความรู้ที่มียังไม่เพียงพอ และจำเป็นต้องได้รับการศึกษาและพัฒนาต่อไป

5. การตรวจโดยใช้หลักการกระเจิงของแสง (Raman Spectroscopy)

การวิเคราะห์โดย Raman spectroscopy มีจุดเริ่มต้นการพัฒนามาจากปรากฏการณ์ Raman effect ซึ่งถูกค้นพบโดย Sir C.V Raman ในปีค.ศ. 1928 และได้รับรางวัลโนเบลในปีค.ศ. 1930^{5,23} โดยอาศัยหลักการกระเจิงของแสง (light scattering) ที่เกิดจากอนุภาคแสง (photon) เข้าชนโมเลกุลของสาร ซึ่งอนุภาคแสงส่วนใหญ่ที่กระเจิงออกมา จะไม่เปลี่ยนแปลงพลังงานหลังการชน และมีความยาวคลื่นเดียวกันกับ

ลำแสงที่มากระตุ้น แต่จะมีอนุภาคแสงบางส่วนที่พลังงานหลังการชนเปลี่ยนแปลงไป จะมีการกระเจิงของแสงที่มีความยาวคลื่นต่างออกไป โดยแสงอาจมีความถี่มากขึ้นหรือน้อยลงก็ได้ จะเรียกลำแสงส่วนนี้ว่า Raman scatter^{20,24} สารแต่ละชนิดจะสามารถเปลี่ยนความถี่ของแสงได้แตกต่างกัน และยังให้ความเข้มของแสงที่กระเจิงออกมาไม่เท่ากันอีกด้วย จึงสามารถนำมาใช้ในการศึกษาโครงสร้างของสารได้ ได้มีการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อตรวจหาโรคมะเร็งในช่องปากครั้งแรกในปีค.ศ. 2000 โดย Bakker Schutet al²³ ต่อมาได้มีอีกหลายการศึกษาที่บ่งชี้ว่า Raman spectroscopy มีประสิทธิภาพในการตรวจหาความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อ และสามารถแยกแยะรอยโรคก่อนมะเร็ง (pre-malignant) และรอยโรคมะเร็งออกจากเนื้อเยื่อปกติได้ เช่น Krighna et al²⁵ ในปีค.ศ. 2014 พบว่า Raman spectroscopy มีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ ร้อยละ 94.2 และ 94.4 ตามลำดับ Guzeet al²⁶ ในปีค.ศ. 2015 พบว่ามีค่าความไวและความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 100 และ 77 ตามลำดับ เมื่อใช้ตรวจหารอยโรคมะเร็งและรอยโรคก่อนมะเร็งในช่องปาก

นอกจากจะสามารถใช้ตรวจคัดกรองรอยโรคมะเร็งในช่องปากได้แล้ว ยังสามารถใช้กำหนดขอบเขตของการผ่าตัดรอยโรคมะเร็งในช่องปากได้ เนื่องจาก Raman spectroscopy นั้นสามารถตรวจพบความผิดปกติได้โดยไม่ต้องมีการเตรียมเนื้อเยื่อก่อนการตรวจ และยังช่วยติดตามประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไปแล้วอีกด้วย^{23,27} แต่อย่างไรก็ตามค่าสัญญาณที่ได้รับจากการตรวจอาจเกิดการซ้อนทับ จากการที่เนื้อเยื่อชนิดต่างๆ มีองค์ประกอบที่ใกล้เคียงกัน ทำให้ยากต่อการอ่านและแปลผลได้อย่างถูกต้อง¹⁸ อีกทั้งในปัจจุบันเครื่องมือและห้องปฏิบัติการยังไม่มีจำนวนและความพร้อมมากพอที่จะทำให้เกิดการใช้งานกันอย่างแพร่หลาย

6. เครื่องตรวจวิเคราะห์ภาพตัดขวางขั้วประสาทตาด้วยเลเซอร์ (Optical Coherence Tomography; OCT)

ได้เริ่มมีการใช้งานครั้งแรกในปีค.ศ. 1991 โดย Fujimoto et al²⁸⁻³⁰ โดยใช้ศึกษาความผิดปกติด้านดวงตา ต่อมาได้มีการพัฒนาและนำมาใช้งานกับอวัยวะ

ส่วนอื่นๆ อย่างกว้างขวาง ทั้งทางด้านผิวหนัง หัวใจระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น ซึ่งทางทันตกรรมนั้นได้เริ่มมีการศึกษาครั้งแรกในปีค.ศ. 1998 โดย Colston et al.³⁰ โดยการศึกษาในช่วงแรกนั้นมุ่งเน้นไปที่ลักษณะรูปร่าง (morphology) ของเนื้อเยื่ออ่อนและแข็งในช่องปาก แต่ในปัจจุบันได้มีการนำมาใช้งานในด้านอื่นๆ มากมาย เช่น การตรวจหารอยผุ โรคปริทันต์ รอยร้าว (tooth crack) รอยรั่วซึม (microleakage) ของวัสดุบูรณะฟัน รอยโรค มะเร็ง เป็นต้น^{28,30}

Optical coherence tomography เป็นเทคนิคการถ่ายภาพตัดขวาง (cross sectional) โดยอาศัยคุณสมบัติ low coherence ของคลื่นแสงจาก broad-band laser ที่มีความยาวคลื่นในย่านอินฟราเรดช่วงสั้น (near infrared) ที่มีความเร็วในการถ่ายภาพสูง ทำให้ได้ภาพในขณะนั้นๆ โดยตรง (real time image) ซึ่งทำให้เป็นวิธีที่ไม่รุกรานต่อผู้ป่วย สามารถแสดงให้เห็นถึงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ของเนื้อเยื่อในระดับความลึก 1 – 3 มิลลิเมตร³¹ โดยที่ความลึกเนื้อเยื่อในช่องปาก (oral mucosa) โดยทั่วไปอยู่ที่ 0.2 – 1 มิลลิเมตร²⁹ ทำให้แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติต่างๆ ในชั้น epithelial และ subepithelial ที่อาจเปลี่ยนแปลงไปเป็นรอยโรคมะเร็งได้ เช่น การเปลี่ยนแปลงของชั้น keratin การขยายตัวของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial perforation) การยื่นยาวของ rete ridge การขาดหายไปของชั้น basement membrane เป็นต้น²⁸⁻²⁹ นอกจากนั้นยังสามารถแสดงเป็นภาพสามมิติ ที่ช่วยให้ผู้ตรวจสามารถระบุตำแหน่งของความผิดปกติได้อย่างรวดเร็วแม่นยำยิ่งขึ้น และยังพบว่ามีความไวอยู่ที่ร้อยละ 82 ค่าความจำเพาะร้อยละ 90 อีกด้วย³²

ซึ่งนอกจากจะนำ Optical coherence tomography มาใช้คัดกรองรอยโรคมะเร็งได้แล้ว ยังสามารถใช้เฝ้าติดตามการกลับมาเป็นซ้ำของรอยโรค การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง และช่วยระบุตำแหน่งขอบเขตรอยโรคในการผ่าตัดได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามพบว่า Optical coherence tomography เหมาะกับการใช้ตรวจในเนื้อเยื่อแข็ง (hard tissue) มากกว่าเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) เนื่องจากเลือดและน้ำเป็นองค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซับ (absorb) แสงบางส่วน ซึ่งอาจส่งผลให้ความแม่นยำลดลง²⁸ นอกจากนั้นในปัจจุบันยังไม่มีการใช้งานกัน

อย่างกว้างขวาง เนื่องจากยังเป็นเทคโนโลยีใหม่ซึ่งต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการใช้งานและอ่านผลจากภาพที่ได้ และยังมีต้นทุนรวมถึงราคาที่ยังค่อนข้างสูง รวมถึงการผลิตออกสู่ท้องตลาดเพื่อการใช้งานยังมีไม่มากนักอีกด้วย

สรุป

โรคมะเร็งในช่องปากจัดเป็นปัญหาสำคัญทั้งในประเทศไทยและระดับนานาชาติ โดยการตรวจพบรอยโรคในระยะแรกนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากจะทำให้มีการพยากรณ์โรคที่ดี ลดความเสียหายที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ลดอัตราการพิการและเสียชีวิต และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตทั้งด้านร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยในอนาคต

แม้ว่าในปัจจุบันนี้การตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อออกตรวจด้วยวิธีการทางจุลพยาธิวิทยา จะยังคงเป็นวิธีการมาตรฐานที่ได้รับการเชื่อถือมากที่สุดในการวินิจฉัยรอยโรคมะเร็งหรือรอยโรคระยะก่อนมะเร็งในช่องปาก แต่อย่างไรก็ตามยังได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีและนวัตกรรมต่างๆอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยในการตรวจหาและวินิจฉัยรอยโรคมะเร็งในช่องปาก ให้สะดวก รวดเร็ว และมีความแม่นยำถูกต้องมากขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนั้นทันตบุคลากรยังควรให้ความรู้ความเข้าใจ เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งในช่องปาก และสร้างความตระหนักให้แก่ประชาชน เพื่อมาเข้ารับการตรวจสุขภาพในช่องปากอย่างสม่ำเสมออีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci* 2013; 5(2): 59–65.
2. Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta PC. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Adv Dent Res* 2011; 23(2): 237–246.
3. กระทรวงสาธารณสุข กรมการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล. กรุงเทพฯ: พรทรีพีการพิมพ์; 2562.
4. Chakraborty D, Natarajan C, Mukherjee A. Advances in oral cancer detection. *Adv Clin Chem* 2019; 91: 181–200.

5. Omar E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma-a systematic review. *Head Face Med* 2015;11: 6.
6. Rajmohan M, Rao MK, Joshua E, Rajasekaran ST, Kannan R. Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology. *J Oral MaxillofacPathol* 2012; 16(3): 325-329.
7. Thomas J, Vineet DA, Rasheena PM, Krishnan JK. Early Detection of Precancerous and Cancerous Lesions: An Overview. *National Journal of Integrated Research in Medicine*;6(6); 95-101.
8. Charanya D, Raghupathy LP, Farzana AF, Murugan R, Krishnaraj R, Kalarani G. Adjunctive aids for the detection of oral premalignancy. *J Pharm Bioallied Sci* 2016; 8(Suppl 1): S13–S19.
9. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008; 44: 10-22.
10. Mashberg A. Tolonium (toluidine blue) rinse – A screening method for recognition of squamous carcinoma. Continuing study of oral cancer IV. *JAMA* 1981; 245: 2408–10.
11. Strome A, Kossatz S, Zanoni DK, Rajadhyaksha M, Patel S, Reiner T. Current Practice and Emerging Molecular Imaging Technologies in Oral Cancer Screening. *Mol Imaging* 2018; Jan-Dec: 17.
12. Epstein JB, Scully C, Spinelli J. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 160–3.
13. Gupta, Shah JS, Parikh S, Limbdiwala P, Goel S. Clinical correlative study on early detection of oral cancer and precancerous lesions by modified oral brush biopsy and cytology followed by histopathology. *J Cancer Res Ther* 2014; 10(2): 232-8.
14. Mendes SF, Ramos GO, Rivero ER, Modolo F, Grando LJ, Meurer MI. Techniques for precancerous lesion diagnosis. *J Oncol* 2011; 2011: 326094.
15. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol* 2009; 1(1): 5.
16. Meena A, Satoskar SK. Early Detection of Oral Pre-Cancerous Lesions: Recent Advances. *Int J Med Public Health* 2012; 2(3): 1-4.
17. Neha V, Ravikiran A, Samatha Y, Purna CR, Ravindra N, Divy V. Chemiluminescence and Toluidine Blue as Diagnostic Tools for Detecting Early Stages of Oral Cancer: An invivo Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(4): ZC35–ZC38.
18. Dongsuk S, Nadarajah V, Ann G, Rebecca RK. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Future Oncol* 2010; 6(7): 1143–1154.
19. Marco C, Gabriele C, Luca F, Cesare D, Giacomo O, Giuseppe T, et al. Early Diagnosis on Oral and Potentially Oral Malignant Lesions: A Systematic Review on the VELscope® Fluorescence Method. *Dent J (Basel)* 2019; 7(3): 93.
20. Esam O. Future Imaging Alternatives: The Clinical Non-invasive Modalities in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC). *Open Dent J* 2015; 9: 311-8.
21. Rafael MN. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncol* 2009; 45(12): 1006-10.

22. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Oral Investig* 2018;22(2):633-640.
23. Aditi S, Murali KC. Optical diagnostics in oral cancer: An update on Raman spectroscopic applications. *J Cancer Res Ther* 2017;13(6):908-915.
24. Singh S, Deshmukh A, Chaturvedi P, Krishna CM. In vivo Raman spectroscopic identification of premalignant lesions in oral buccal mucosa. *J Biomed Opt* 2012 ;17(10):105002.
25. Krishna H, Majumder SK, Chaturvedi P, Sidramesh M, Gupta PK. In vivo Raman spectroscopy for detection of oral neoplasia: A pilot clinical study. *J Biophotonics* 2014;7:690-702.
26. Guze K, Pawluk HC, Short M, Zeng H, Lorch J, Norris C, et al. Pilot study: Raman spectroscopy in differentiating premalignant and malignant oral lesions from normal mucosa and benign lesions in humans. *Head Neck* 2015;37:511-7.
27. Malik A, Sahu A, Singh S, Deshmukh A, Chaturvedi P, Nair D, et al. In vivo Raman spectroscopy assisted early identification of potential second primary/recurrences in oral cancers: An exploratory study. *Head Neck* 2017;39(11):2216-2223.
28. Hsieh YS, Ho YC, Lee SY, Chuang CC, Tsai JC, Lin KF, et al. Dental Optical Coherence Tomography. *Sensors (Basel)* 2013;13(7):8928-8949.
29. DeCoro M, Wilder-Smith P. Potential of optical coherence tomography for early diagnosis of oral malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(3):321-329.
30. Katkar RA, Tadinada SA, Amaechi BT, Fried D. Optical Coherence Tomography. *Dent Clin North Am* 2018;62(3):421-434.
31. Wilder-Smith P, Jung WG, Brenner M, Osann K, Beydoun H, Messadi D, et al. In vivo optical coherence tomography for the diagnosis of oral malignancy. *Lasers Surg Med* 2004;35(4):269-75.
32. Lee CK, Chi TT, Wu CT, Tsai MT, Chiang CP, Yang CC. Diagnosis of oral precancer with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2012;3(7):1632-1646.