口腔癌危險因子與癌前病變

羅英毓[1] 王森德[2] 李芸霏[3] 蘇千田[4]



前言

近來報章披露漱口水、手機、以及人類乳突病毒均增加罹患口腔癌的風險，國民健康局於民國98年3月發佈的新聞也強調口腔癌發生率和死亡率年年攀升，並預期未來仍將持續成長，基層醫師於執行診間實務及健康檢查常檢查患者口腔，常見的口腔病變有復發性口瘡性口腔炎（recurrent aphthous stomatitis）、疱疹性唇炎(herpes labialis)、念珠菌感染(oral candidiasis)、扁平苔癬(lichen planus)、毛狀舌(hairy tongue)、遊走性紅斑(erythema migrans, 俗稱地圖舌)、白斑(leukoplakia)、紅斑(erythroplakia)等，瞭解何種病變是口腔癌相關病灶或口腔癌癌前病變提早介入治療，並且熟悉口腔癌危險因子，協助民眾衛生教育以進行初段預防，正是基層臨床醫師重要課題。

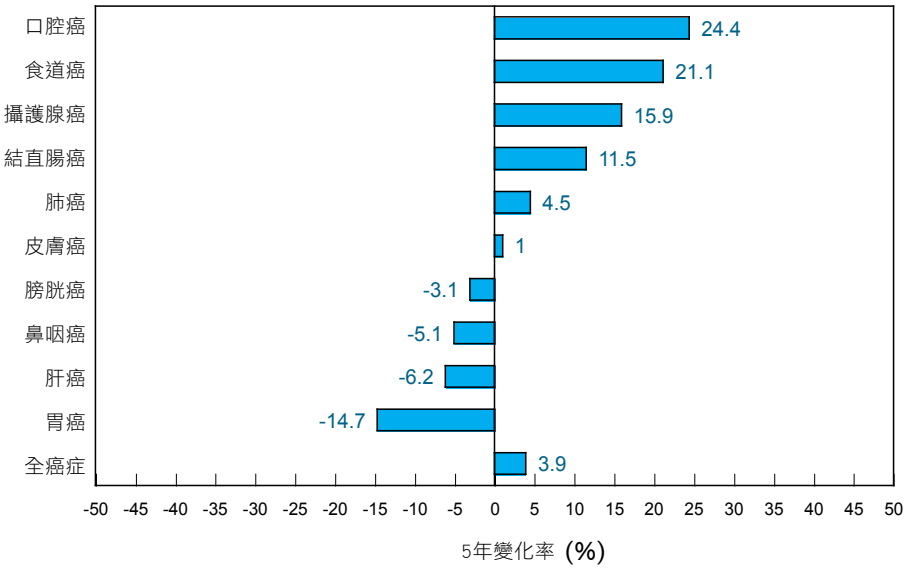
定義與流行病學

1 臺北醫學大學附設醫院家庭醫學科總醫師
2 臺北醫學大學附設醫院家庭醫學科主治醫師暨健康管理中心主任
3 臺北醫學大學附設醫院家庭醫學科主治醫師
4 臺北醫學大學附設醫院家庭醫學科主任
關鍵詞: oral cancer, precancerous lesion, oral submucous fibrosis, leukoplakia, lichen planus

世界衛生組織(WHO)統計，口腔癌是全球盛行率第六的癌症，尤其以南亞如印度等國家發生率最高，台灣最新的癌症登記顯示口腔癌為青壯年男性(25-44歲)最易罹患的癌症(佔該年齡癌症發生分率27%)，年齡中位數為52歲，以民國91與95年癌症標準化發生率五年變化率顯示，口腔癌超過其他常見癌症，增加幅度為第一位(24.4%)(如表一)，也是男性癌症發生分率及死亡分率的第四名，且平均死亡年齡55歲，較其它癌症年輕10歲以上。

美國癌症聯合委員會 (AJCC)、國際抗癌聯合會(UICC)定義口腔範圍包括唇、頰黏膜、口腔底、硬腭、上齒齦、下齒齦、臼齒後三角區、舌前三分之二區域。根據統計，口腔癌的好發部位，在台灣以及東南亞各國，頰黏膜是最常見好發的位置，這現象與當地盛行嚼食檳榔、抽菸、酗酒、檳榔添加物的荖花、石灰等相關，在台灣，近九成口腔癌患者有嚼食檳榔習慣，並且頰黏膜及齒齦之口腔癌患者佔五成左右，因嚼食檳榔時將檳榔嚼塊置於齒齦與頰黏膜直接接觸刺激，故舌、頰黏膜與齒齦是口腔癌在台灣最常見的口腔癌部位，後兩部位在非檳榔盛行的地區較少發生。

表一　民國91至95年男性10大癌症年齡標準化發生率增減情形



資料來源：國民健康局於98年3月公布之癌症登記資料

危險因子

嚼檳榔

國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)早在1987年認定嚼食含菸草的檳榔或同時吸菸且嚼檳榔者對人有致癌性，於2003年將檳榔列入第一類致癌物，台灣目前嚼檳榔的人口已逾150萬人。國內葛應欽教授於Journal of Oral Pathology and Oral Medicine發表的研究顯示吃檳榔又抽菸、喝酒者其罹患口腔癌之危險性高出123倍，抽菸及嚼檳榔者得口腔癌的機率高出89倍，只抽菸得口腔癌的機率高出18倍，只酗酒得口腔癌的機率高出10倍，只嚼檳榔得口腔癌的機率高出28倍。

國家衛生研究院研究指出嚼食檳榔(含添加物)與口腔癌、口腔白斑症、口腔黏膜下纖維化明顯相關，並與咽癌、喉癌、食道癌、肝癌、肝硬化等相關。Wu G.H發表於2009年Public Health Nutrition針對60,326嚼食檳榔的台灣人所作的研究中顯示檳榔也會增加肝硬化以及肝癌的發生機率(4.25倍)，且與B、C型肝炎對肝癌的發生有協同作用。

抽菸

香菸致癌成份是多環芳香碳氫化合物(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAH)和亞硝基胺(N-nitrosamines)，嚼食菸草比吸菸更能增加致癌物質的吸收。

國際癌症研究機構(IARC)指出任何形式的抽菸如香菸、雪茄、煙斗、嚼菸(chewing tobacco, smokeless tobacco)均與

口腔癌相關聯，國外八成以上口腔癌病患有抽菸史，研究顯示抽菸增加5-25倍罹患頭頸部癌症的機率，Boffetta P.發表於2008年Lancet Oncology的研究指出在美國與亞洲，嚼菸增加2.6倍口腔癌相對風險值，Jayalekshmi PA發表於2009年British Journal of cancer針對78,140女性所做的追蹤研究顯示，嚼菸對於女性增加9.2倍得口腔癌機率，而追蹤34,439英國男性50年的研究顯示抽菸與至少十餘種癌症如肺癌、口腔癌、食道癌、肝癌等的死亡率相關聯。

飲酒

慢性飲酒者能增加口腔對香菸相關致癌物通透度與吸收，並活化代謝相關基因。Altieri A.發表於Oral Oncology的研究顯示，藉由不同形式及濃度的酒類以比較口腔及咽喉癌的風險值，該研究以12克乙醇為1飲酒單位(約為330ml啤酒或125ml葡萄酒或30ml烈酒)，分別將每日3-4飲酒單位、5-7飲酒單位、8-11飲酒單位以及大於12飲酒單位之飲酒者做比較，其勝算比分別是2.1、5.0、12.2、21.1，顯示愈高飲酒單位的飲酒者有較高的口腔、咽、喉癌風險。

慢性牙周病

Mine Tezal於2007年Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.的研究指出慢性牙周病增加罹患舌部鱗狀細胞癌的機率(勝算比5.23)。

慢性刺激

佩戴不適當之假牙、尖銳邊緣的蛀牙、慢性感染、日光曝曬、口腔衛生不好等均被視為慢性刺激，MJ McCullough於2008年Australian Dental Journal的研究指出長期使用含有酒精的漱口水會增加口腔癌的風險，然而漱口水的致癌性目前仍尚未定論。

其他

根據Scully C於2009年Oral Oncology發表的口腔癌總論，除了上述因子外，其他可能危險因子包括念珠菌感染、人類乳突病毒(尤其是沒有抽菸及喝酒習慣者)、遺傳以及自體免疫疾病等。

癌前病變以及臨床表現

癌前病變(precancerous lesion, precancer, premalignancy)定義為良性的組織改變，該組織改變可能伴隨惡性變異的風險。WHO建議使用另一名詞『潛在惡性疾病(potentially malignant disorder)』以代替原有癌前病變之定義。

口腔癌之形成是多階段的變化，例如長期發炎刺激或致癌物質影響而發生細胞基因突變，進而轉變成癌細胞，先由正常組織表面產生變異或增生，可形成潰瘍、白斑、紅斑及疣狀上皮增生等癌前病灶，最後形成了口腔癌，或經由其他危險因子造成基因突變使細胞增生，開始形成小潰瘍，之後很快形成腫塊，口腔癌之特

表二 各種與口腔癌有關的病灶

估計潛在惡性之可能性	病灶
極高（85%以上）	紅斑（erythroplakia）
高（30%以上）	非均質性白斑(non-homogenous leukoplakia) 先天角化不良(dyskeratosis congenita) 念珠菌白斑(candidal leukoplakia) 光化性口角炎(actinic chelitis) 舌下角質化(sublingual keratosis) 口腔黏膜下纖維化(oral submucous fibrosis) 增生性疣狀白斑(proliferative verrucous leukoplakia) 著色性乾皮症(xeroderma pigmentosum) 梅毒性白斑(syphilitic leukoplakia)
低(5%以下)	均質性白斑(homogenous leukoplakia) 扁平苔癬(lichen planus) 硬皮症(scleroderma) 盤狀紅斑性狼瘡(discoid lupus erythematous) 普倫-文森症候群(Plummer-Vinson syndrome) 免疫低下患者之細胞變異 (atypia in immunocompromised patients)

資料來源：參考資料8

色在於生長的速度可以非常快，病灶經常是無痛的，患者只覺異物感甚至沒有察覺，故容易被忽略，各種癌前病變介紹整理於表二。

白斑(leukoplakia)

WHO定義白斑為『無法以臨床或病理特徵診斷為某一特定疾病的一種白色斑塊或白斑』，是排除其他疾病可能之後的診斷。白斑另一特色是無法被刮除，其成因與抽菸及嚼食檳榔有關，部份研究亦指出飲酒、人類乳突病毒、系統性疾病也與白斑有關。白斑並不罕見，全球盛行率約1-5%，十年內潛在惡性機率在1-20%，被視為常見的口腔癌癌前病變，臨床若發現白斑須進一步確診治療，目前有許多治療方法如外科切除、冷凍刀、雷射刀、光動力療法(photodynamic therapy, PDT)、局部A酸(Retinoids)等，2009年Cochrane Database of Systemic Reviews系統性回顧許多研究發現目前仍沒有足夠證據顯示有任何方式可以防止白斑轉為惡性，包括手術和藥物如博來黴素(Bleomycin)、維他命A、Beta-胡蘿蔔素、混合茶(mixed tea)等。

白斑分為兩大主要型態：

(a) 均勻型白斑(homogenous leukoplakia)：外觀是均勻、界限清楚、表面光滑或粗糙，上方有明顯溝裂增厚，觸診時按壓如皮革，可能與輕度白斑混合，而輕度白斑是比均勻性白斑更薄的班塊，外觀是較偏向透明或灰白色，並可能形成溝裂或皺紋(如圖一)。

(b) 非均勻型白斑(non-homogenous leukoplakia)：較均勻型白斑有更高

圖一 舌側緣均勻型白斑



潛在惡性機率，外觀是不均勻、界限不清楚(如圖二)，觸診時凹凸不一致甚至可能混雜顆粒或結節，並可能與紅斑混合，即所謂紅白斑(erythroleukoplakia)，其外觀顏色紅白交雜且表面糜爛，其他外生性變異有疣狀白斑，持續增長成疣狀，侵入固有層，形成增生性疣狀白斑(proliferative verrucous leukoplakia, PVL)。

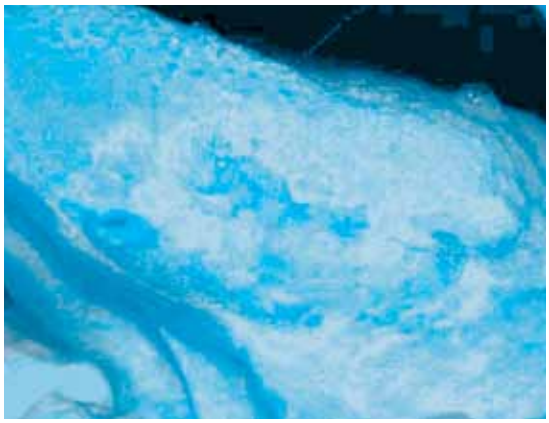
紅斑(Erythroplakia)

圖三 右頰頰黏膜處紅斑併後方白斑



資料來源：digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia , IARC

圖二 舌側緣非均勻型白斑



資料來源：Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1

WHO定義為『無法以臨床或病理特徵診斷為某一特定疾病的口腔黏膜紅色斑塊』，外觀為表面均勻、界限清楚或瀰漫性、表面絨狀且柔軟之紅色斑塊，可能混雜顆粒或結節並伴隨白斑(如圖三)，組織切片的典型表現有原位癌(Carcinoma in situ)、嚴重上皮變異(severe epithelial dysplasia)、微小侵犯癌(microinvasive carcinoma)。

圖四 網狀口腔扁平苔癬及韋克漢氏紋(Wickham's striae)於頰黏膜



圖五 糜爛性扁平苔癬及放射狀韋克漢氏紋



圖六 糜爛性扁平苔癬於牙齦(脫屑性牙齦炎, desquamative gingivitis)



資料來源：Common Oral Lesions: Part I. American Family Physician

紅斑較白斑罕見，就算在口腔癌盛行的東南亞，盛行率只有0.02-0.83%，故只針對紅斑的研究並不多，據Oral oncology期刊整理七篇含有紅斑患者的惡性變異所作的研究，其惡性變異機率在14-50%，在2009年Oral oncology的口腔癌總論中，紅斑被認為有最高的潛在惡性機率，是唯一在該文中被歸類在極高惡性潛在可能性群組(>85%)的癌前病變。

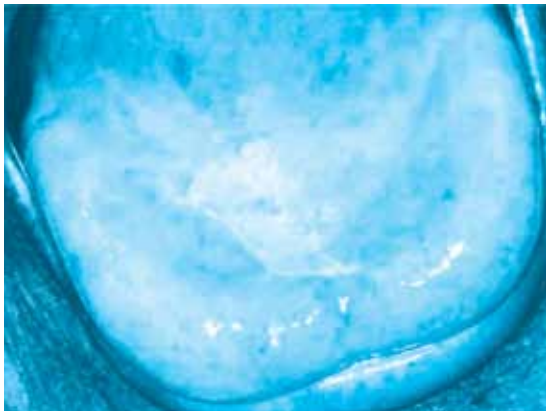
口腔扁平苔癬(Oral Lichen Planus,OLP)

扁平苔癬可見於皮膚、黏膜、指甲、陰戶(vulva)與陰莖處，是慢性發炎的表現，機轉仍不明確，有研究指出與免疫系統的T細胞CD8+引發細胞凋亡有關，較常見於四十歲以上，男與女比例是1:1.4。

臨床常見兩種型態是網狀(reticular)與糜爛型(erosive)，網狀型外觀是白色細紋、併有典型韋克漢氏紋(Wickham's striae)於頰黏膜(圖四)，另一型態為糜爛性，病灶中心以潰瘍表現，周圍可見放射狀韋克漢氏紋(圖五)，若在牙齦可能以廣泛性紅斑或潰瘍表現，亦稱為脫屑性牙齦炎(Desquamative gingivitis, 圖六)。

扁平苔蘚惡性轉變率不高，國外許多追蹤研究證實扁平苔癬會增加口腔癌機率，惡性變異比例在1%，Hsue S.S.於2007年J Oral Pathol Med中針對追蹤1,458

圖七 口腔黏膜下纖維化併均勻白斑於舌背，注意舌背因纖維化造成去乳頭化(depapillation)，故外觀平滑光亮且張口受限。



資料來源: A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia , IARC

位口腔黏膜變異的台灣病患長達10年的研究指出扁平苔癬之惡性變異率為2.10%，若有組織變異(dysplasia)則惡性轉變率將更高。

口腔黏膜下纖維化(Oral Submucosal Fibrosis, OSF)

是一種進行性的膠原纖維化帶收縮病灶，常見於頰黏膜、唇、軟腭黏膜，呈大理石樣及白色帶狀纖維並影響周邊組織，亦可以混雜白斑於舌部(圖七)，臨床特色有張口及舌部動作受限，併有知覺、味覺改變(灼熱及刺痛感、對辛辣食物敏感)、吞嚥與發音障礙，觸診時有失去彈性及纖維化觸感，甚至影響懸雍垂造成變形萎縮。

因為口腔黏膜下纖維化被歸類在高惡性潛在可能性群組的癌前病變，故臨床發現此病灶時應建議追蹤治療，雖然臨床治療有茄紅素(lycopene)併局部類固醇注射、改善微血管血流的藥物(pentoxifylline)、肌張運動、玻尿酸、手術等，在2009年Cochrane Database of Systemic Reviews針對黏膜下纖維化治療所做的回顧指出，目前仍沒有足夠證據證明上述任何一種治療有效。

結語

國民健康局早在1999年提出建議，有抽菸或嚼食檳榔之大於18歲成人，每兩年要會診牙科或耳鼻喉科做口腔黏膜的檢查。早期診斷對預後改善甚大，口腔癌第一、二期診斷後經適當的治療，三年與五年存活率將分別約為75%及60%，若是晚期第三、四期，則三年與五年存活率將分別降為50%及30%，晚期口腔癌術後常在1年內復發，近八成出現於局部或頸部，其餘發生遠端轉移，因此建議口腔癌術後患者第一年應每個月回診才能早期發現加以治療。並且利用口腔易於診視的特性，基層醫師診視口腔時若能早期辨認出口腔癌的癌前病變，必有助於早期診斷以避免形成癌症。

口腔癌已是國人男性第四常見癌症，也是增加速度最快的癌症，未來各科醫師如耳鼻喉科、血液腫瘤科、口腔外科等都將面臨口腔癌治療的嚴峻挑戰，基層醫師更應結合初段、次段預防，透過諸如衛教、遠離危險因子及致癌物、健康檢查（篩檢）、早期診斷等臨床實務，期能在防治口腔癌的預防工作上擔負更大的責任與角色。

參考資料

1. YC Ko, YL Huang, CH Lee, MJ Chen, LM Lin, CC Tsai: Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. Journal of Oral Pathology and Oral Medicine 1995; 24: 450-3.
2. Wu GH, Boucher BJ, Chiu YH: Impact of chewing betel nut(Areca Catechu) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma：a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections. Public Health Nutrition 2009; 12:129-35.
3. Boffetta P, Hecht S: Smokeless tobacco and

cancer, Lancet Oncol 2008; 9: 667-75.
4. Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RRK, Tsuji M, Rajan B: Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India., Bri J Cancer 2009; 100: 848–52.
5. Altieri A, Bosetti C, Gallus S et al: Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. Oral Oncol. 2004; 40:904-9.
6. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME: Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer.Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2007;133:450-4.
7. McCullough MJ, Farah CS: The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. Australian Dental Journal. 2008; 53:302-5.
8. Scully C, Bagan J: Oral squamous cell carcinoma overview. Oral Oncol. 2009; 01.004.
9. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A: Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 1. Art. No.: CD001829.
10. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM: Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. J Oral Pathol Med 2007;36:25–9.
11. Fedorowicz Z, Chan SYE, Dorri M, Nasser M, Newton T, Shi L: Interventions for the management of oral submucous fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 1, Art. No: CD007156.