

口腔颌面部肿瘤 病理研究

Study on the Pathology
Oral and Maxillofacial Tumors

编著 张芳 徐菁 等



山西出版集团
山西科学技术出版社

口腔颌面部肿瘤病理研究

Study on the Pathology of Oral and Maxillofacial Tumors

编著:张 芳 徐 菁
李卫星 李灵敏
南欣荣 刘青华
陈显久

山西出版集团
山西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

口腔颌面部肿瘤病理研究/张芳 徐菁等编著. —太原:山西科学技术出版社, 2007.5

ISBN 978-7-5377-2953-6

I. 口… II. ①张…②徐… III. 口腔颌面部疾病: 肿瘤-病理-研究 IV. R739.802

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 058582 号

口腔颌面部肿瘤病理研究

编 著:张芳 徐菁等

出 版:山西出版集团·山西科学技术出版社

(太原市建设南路 21 号) 邮编 030012

发 行:山西出版集团·山西科学技术出版社(电话:0351-4922121)

经 销:各地新华书店

印 刷:晋中万嘉兴印刷有限公司

邮 箱:zhang821229@sina.com

电 话:0351-4922072(编辑部)

开 本:787×1092 1/18

印 张:13

字 数:280 千字

版 次:2007 年 5 月第 1 版

印 次:2007 年 5 月第一次印刷

书 号:ISBN 978-7-5377-2953-6

定 价:28.00 元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与发行部联系调换。

前言

Introduction

肿瘤,特别是恶性肿瘤是人类最常见的疾病之一,也是危害和影响人类寿命和健康的主要疾病。口腔颌面部肿瘤是头颈肿瘤的一部分,也是头颈肿瘤中最常见的病种。由于口腔颌面部肿瘤的特殊性和复杂性,把口腔颌面部肿瘤病理研究作为专题是现代医学理论和临床实践的需要。

本书的特点是在现代肿瘤学及口腔颌面部组织病理学的思想指导下,全面的论述和介绍了有关口腔颌面肿瘤的基础理论和病理诊断。在基础方面,除病理学基础外还特别有关于分子生物学、免疫调控机制以及病因学和流行病学的论述;在病理诊断方面详细论述了临床特点、组织病理学改变、组织发生、生物学特点、鉴别诊断,并且涉及到免疫表型、细胞遗传学、分子遗传学等前沿内容。

本书的撰写是在世界卫生组织(WHO)2005年最新病理诊断和分类的基础上,试图为从事口腔颌面部肿瘤学的临床、教学和科研工作者提供一本较全面反映当代该领域相关基础和临床病理诊断的参考书。

本书编写过程中得到山西医科大学口腔医院领导、山西医科大学病理教研室及生物化学教研室的同志的积极支持,尤其是张并生教授、罗晓晋教授、李世瑛教授对部分章节编写等做了大量指导工作,在此我们表示衷心感谢。

由于时间仓促,本学科发展较快,我们的知识水平有限,书中难免有不当及错误之处,敬请专家与读者批评指正。

目 录

Catalogue

上篇 口腔颌面部肿瘤学的基础理论

第一章 流行病学与病因学	1
第一节 流行病学研究的基本方法	1
一、口腔颌面部肿瘤流行病学的概念	1
二、口腔颌面部肿瘤流行病学研究的基本方法	1
第二节 口腔颌面部肿瘤流行病学调查	1
一、发病率与患病率	3
二、死亡率	3
三、构成比	4
四、性别和年龄	4
五、组织来源	4
六、好发部位	4
第三节 病因学	5
一、外在因素	5
二、内在因素	11
第二章 细胞生物学与口腔颌面部肿瘤的发生	14
第一节 细胞增殖与肿瘤	14
一、细胞增殖的调节	14
二、肿瘤细胞的恶性增殖	15
第二节 细胞分化与肿瘤	16
一、细胞分化的基本特点	16
二、细胞分化的分子机制	17
三、细胞分化和肿瘤发生	18
第三节 细胞凋亡与肿瘤	19
一、多步骤的肿瘤发生与凋亡	20
二、细胞凋亡与恶性肿瘤分级的关系	21
三、口腔细胞的凋亡	23

四、细胞凋亡的检测及研究方法	24
五、细胞凋亡的基因调控	27
六、细胞凋亡的其他调控	31
第三章 分子生物学与口腔颌面部肿瘤	34
第一节 原癌基因	35
一、细胞周期素	35
二、ras 基因	36
三、生长因子及受体	38
四、myc 癌基因	41
五、其他癌基因	42
第二节 肿瘤抑制基因	49
一、p53 基因	49
二、Rb 基因	51
三、CDKN2 基因	52
四、nm23 基因	53
五、其他抑癌基因	54
六、癌基因和肿瘤抑制基因的协同作用	57
第三节 遗传学异常与口腔癌	58
一、概述	58
二、遗传学异常与口腔癌	58
第四节 肿瘤分子生物学诊断技术	60
一、肿瘤分子生物学诊断特点	60
二、常用的肿瘤分子生物学诊断技术	61
第四章 口腔颌面部肿瘤的病理学基础	68
第一节 WHO 关于口腔颌面部肿瘤的病理学新分类	68
一、涎腺肿瘤的新分类	68
二、口腔和口咽肿瘤的新分类	72
三、牙源性肿瘤的新分类	73
第二节 口腔颌面部良性肿瘤的病理学特点	75
一、良性肿瘤的生长特点和方式	75
二、肿瘤的生长速度和细胞周期	76
三、良性肿瘤的细胞分化	77
四、肿瘤生长和细胞凋亡	77
五、良性肿瘤的恶性变	79
第三节 口腔颌面部恶性肿瘤的病理学特点	79
一、口腔颌面部恶性肿瘤的生长特性	79

二、恶性肿瘤细胞的分化和间变	80
三、恶性肿瘤的转移	81
四、恶性肿瘤侵袭和转移的机制	82
第四节 病理学因素与肿瘤病人的预后	83
一、癌基因和抑癌基因	83
二、宿主抗肿瘤反应及肿瘤免疫	84
三、肿瘤预后和血管形成	85
四、肿瘤的异质性	86
五、肿瘤发生的部位	86
第五节 病理学诊断技术在口腔颌面部肿瘤中的应用	86
一、苏木精-伊红染色	87
二、组织化学	87
三、冷冻切片	87
四、免疫组织化学	87
五、分子生物学	87
六、电子显微镜	88
七、图像分析	88
八、显微切割技术和流式细胞技术	88
第五章 口腔颌面部肿瘤的免疫机制	89
第一节 肿瘤的免疫逃逸	89
一、肿瘤的弱免疫原性	89
二、MHC 抗原明显降低	90
三、T 抑制细胞	90
四、抑制性巨噬细胞	90
五、B7 基因表达减弱或缺失	91
六、免疫促进	91
七、Fas/FasL 在肿瘤免疫逃逸中的作用	91
八、来源于肿瘤的免疫抑制因子	92
第二节 免疫组织化学技术在口腔颌面部肿瘤中的应用	93
一、涎腺肿瘤的常见免疫组织化学标志物	94
二、上皮性肿瘤的常见免疫组织化学标志物	95
三、软组织肿瘤的常见免疫组织化学标志物	96
四、淋巴造血系统肿瘤的常见免疫组织化学标志物	99

下篇 口腔颌面部肿瘤临床病理

第一章 牙源性肿瘤	101
第一节 良性牙源性肿瘤	102
一、成釉细胞瘤	102
二、牙源性鳞状细胞瘤	106
三、牙源性钙化上皮瘤	106
四、牙源性腺样瘤	107
五、牙源性角化囊性瘤	108
六、成釉细胞纤维瘤/纤维牙本质瘤	109
七、成釉细胞纤维牙瘤	110
八、混合型牙瘤	110
九、组合型牙瘤	111
十、牙成釉细胞瘤	111
十一、牙源性钙化囊性瘤	112
十二、牙本质生成性影细胞瘤	112
十三、牙源性纤维瘤	113
十四、牙源性黏液瘤	114
十五、良性成牙骨质细胞瘤	115
第二节 恶性牙源性肿瘤	116
一、概述	116
二、牙源性癌/成釉细胞癌	116
三、原发性骨内鳞状细胞癌	118
四、牙源性透明细胞癌	119
五、牙源性影细胞癌	120
六、牙源性肉瘤	121
第三节 与骨相关的肿瘤	122
一、牙骨质-骨化纤维瘤	122
二、牙骨质-骨异常增殖症	123
第二章 涎腺肿瘤	124
第一节 涎腺上皮性良性肿瘤	124
一、多形性腺瘤	124
二、肌上皮瘤	128
三、基底细胞腺瘤	129
四、Warthin 瘤	131

五、嗜酸细胞癌	133
六、管状腺癌	135
七、皮脂腺腺癌	136
八、皮脂和非皮脂淋巴腺癌	136
九、导管乳头状癌	137
十、囊腺癌	139
第二节 涎腺上皮性恶性肿瘤	140
一、腺泡细胞癌	140
二、黏液表皮样癌	143
三、腺样囊性癌	145
四、多形性低度恶性腺癌	148
五、上皮-肌上皮癌	150
六、非特异性透明细胞癌	151
七、基底细胞腺癌	153
八、恶性皮脂腺肿瘤	154
九、囊腺癌	155
十、黏液腺癌	157
十一、嗜酸细胞癌	158
十二、涎腺导管癌	159
十三、非特异性腺癌	161
十四、肌上皮癌	162
十五、癌在多形性腺瘤中	163
十六、癌肉瘤	165
十七、转移性多形性腺瘤	165
十八、鳞状细胞癌	166
十九、小细胞癌	167
二十、大细胞癌	168
二十一、淋巴上皮癌	168
二十二、成涎细胞癌	170
第三章 口腔颌面部上皮性肿瘤	171
第一节 良性上皮性肿瘤	171
一、乳头状瘤	171
二、颗粒细胞瘤	173
三、角化棘皮瘤	174
四、乳头状增生	175
第二节 上皮性癌前疾病	175

一、上皮性癌前病变	175
二、上皮性癌前状态	177
第三节 恶性上皮性肿瘤	178
一、鳞状细胞癌	178
二、淋巴上皮癌	183
第四章 口腔颌面部其他组织来源的肿瘤	185
第一节 口腔颌面部常见软组织肿瘤	185
一、良性肿瘤	187
二、恶性肿瘤	189
第二节 口腔颌面部常见骨肿瘤	192
一、良性肿瘤	192
二、恶性肿瘤	194
第三节 恶性淋巴瘤	197
一、概述	198
二、经典型霍奇金病	198
三、黏膜相关淋巴组织结外边缘带 B 细胞淋巴瘤	200
四、滤泡性淋巴瘤	202
五、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	205
六、套细胞淋巴瘤	207
七、结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	208
第四节 神经外胚间叶性肿瘤	209
一、恶性黑色素瘤	210
二、婴儿黑色素神经外胚瘤	212
参考文献	213

第一章 流行病学与病因学

第一节 流行病学研究的基本方法

一、口腔颌面部肿瘤流行病学的概念

口腔颌面部肿瘤流行病学是研究口腔颌面部肿瘤在人群中的分布规律,流行原因和预防措施的一门学科。其主要研究内容是掌握瘤情,探讨肿瘤的病因、预防其发生的措施以及考察预防手段的实施效果。

研究对象是针对群体,而不是单个病例。最终目的是预防口腔颌面部肿瘤的发生和控制其发展,以达到改善或促进人类健康的目的。

二、口腔颌面部肿瘤流行病学研究的基本方法

肿瘤流行病学研究方法包括:描述性研究、分析性研究、实验和干预性研究、理论研究四个部分。前两种方法属于非控制性观察研究;实验和干预研究可分为:随机性临床、社区或现场干预研究和非随机性的临床试验研究;将上述研究结果概括、抽象上升到理论数学模型即为理论流行病学研究。

(一) 描述性流行病学研究

通过对不同国家、不同地区、不同种族、不同人群的肿瘤发病率、死亡率、分布差异来描述肿瘤的地理分布和人群分布特点,从而提出一个探索性的病因假设,为肿瘤的防治提供有意义的线索。

1. 肿瘤统计资料的来源

(1)肿瘤登记报告制度 肿瘤登记报告制度是掌握肿瘤发病、死亡动态的基本方法之一。

(2)肿瘤死亡回顾调查 由于大部分肿瘤死亡率高、生存期短,故死亡调查可基本上反映肿瘤的发病水平、分布规律及其动态变化。此法可在较短时间内获得大范围地区居民肿瘤死亡情况和死因的全部资料,故在无完善的疾病登记和生命统计的情况下,较为切实可行。我国 20 世纪 70 年代以死亡回顾调查为基本手段,发现了食管癌、肝癌、鼻咽癌的高发地区,并采取了积极的预防干预措施,取得了较大的成果。但肿瘤死亡回顾调查的材料系回忆所得,其准确性不如登记报告制度。

(3)肿瘤病理学检查材料 尸检、活检诊断可靠,在既无登记报告制度又无普查资料的情况下,有时可为流行病学研究提供线索。

(4)肿瘤病例资料能大致了解肿瘤的比例情况,但不能真实反映地区的发病率。

2. 常用统计指标

(1)死亡率 在我国仍为肿瘤流行病学研究的一个重要指标;而在国际上,由于肿瘤诊断水平的提高、治疗方法的改进,1/3 的恶性肿瘤已可治愈,故较少使用。恶性肿瘤死亡率 = 某年某地区恶性肿瘤死亡例数除以该地区同年平均人口数 $\times 10$ 万/10 万。死亡率可按分类、地区、年龄、性别、职业等分别计算,称死亡专率。

(2)发病率 恶性肿瘤的发病率 = 某年某地区某恶性肿瘤新例数除以该地区同年平均人口数 $\times 10$ 万/10 万

(3)患病率 恶性肿瘤患病率 = 某时期内某恶性肿瘤例数(新、老病例)除以该地区同年平均人口数 $\times 10$ 万/10 万

(4)年龄调整发病率(死亡率) 由于恶性肿瘤在不同年龄组发病率有很大差别,不同地区、不同人群中各年龄组发病率亦不相同,因此研究恶性肿瘤发病率或死亡率要进行年龄调整,调整后的发病率(死亡率)称为年龄调整发病率(死亡率)。

(5)人年发病(死亡)率 当进行队列研究时,由于暴露的人群随时都有加入或退出的可能,当计算他们发病率时,年平均人口很难计算,因此需将随访者的随访时间折算为人年。常用为人年。

(6)性别比 表示同期内不同性别人群肿瘤危害程度的一种比较指标。

恶性肿瘤发病(死亡)性别比 = 某年男性某肿瘤发病(死亡)率/同期女性某肿瘤发病(死亡)率

(7)累积发病率 从出生至 74 岁发病专率相加,其和为累积发病率。通常按 5 岁分组,各组发病率相加再乘以 5,可得到 0~74 岁的累积率。

(二)分析流行病学研究

根据描述流行病学研究的结果,寻找肿瘤高发与低发的原因,提出假设,然后用分析流行病学方法进行校验。不论接受或拒绝原来假设,都可重新提出假设或对原先假设进行修改或补充。

分析流行病学研究方法主要包括病例对照研究(回顾性研究)和队列研究(前瞻性研究)两种。

1. 病例对照研究 选择一组某种恶性肿瘤患者作为病例组,寻找一组或几组未患该肿瘤的可比者作为对照组,然后比较两组暴露情况,计算病例组与暴露组的暴露优势,从而估计患病的优势比用以推测病因。这是一种从果到因的回顾性研究,故又称回顾性研究。

2. 队列研究(前瞻性研究) 在研究开始时按人群是否暴露于某一危险因素或不同危险水平将人群分为暴露组与非暴露组。对两组随访一定时间,观察收集两组肿瘤发生情况,计算和比较两组发病和死亡率。这是一种从因到果的研究方法,时间上是前瞻性的,故又称前瞻性研究。

(三)实验和干预流行病学研究

研究的设计类似于队列研究,它以随机分配原则,将人群分为实验组与对照组,人为的以某种因素或措施施加于实验组,另一组则不给予该措施,然后随访一段时

间,比较两组的发病率或死亡率。该法一般多用于验证疾病的病因、发病因素和评价各项干预措施效果。研究方法包括临床试验、现场干预试验和社区干预试验。

(四)理论流行病学研究

理论流行病学即用数学模型来反映流行规律,使用各种符号代表有关病因、机体与环境的各种因素,用数学式显示不同时期疾病分布与各项因素内在的数量关系。

(徐 菁)

第二节 口腔颌面部肿瘤流行病学调查

肿瘤流行病学是研究人群中肿瘤的分布,阐明分布的原因,并采取相应对策和措施的一门科学。肿瘤在人群中具有地理分布的差别,有高、低发病区,不同年龄,性别,职业发病率和死亡率的区别,亦有时间分布上的变化,这些都为恶性肿瘤的病因研究、预防策略的制定提供了极为重要的线索和依据。

一、发病率与患病率

据 1994 年的统计资料,我国恶性肿瘤在城市中居死亡原因的第一位;在农村为第二位。每年全国新发病例约 160 万;已患病者 200 万;死亡约 130 万。就口腔颌面部肿瘤而言,迄今为止尚无确切的统一调查数据。上海市 1984 年~1986 年的肿瘤登记资料,头颈部癌瘤的发病率约在 7.7/10 万~10.6/10 万(女性)和 13.3/10 万~13.9/10 万(男性)之间。新疆地区口腔颌面部肿瘤的患病率为 8.1/10 万。广州市的调查表明,口腔癌的患病率为 1.06/10 万~1.09/10 万。这些数字说明,在我国口腔颌面部癌瘤的患病率并不高,其排序在全身各部位中居第 10 位以后。但由于我国人口众多,口腔颌面部肿瘤病例的绝对数目却并非少数。

众所周知,在世界上,印度及斯里兰卡的口腔癌发病率是最高的,根据 WHO 的资料,在东南亚其他国家,口腔癌的死亡率也很高。

在美国一些地区,口腔癌的发病率有逐年增高的趋势。根据陈锦坤等的研究表明,在美国康涅狄格州的口腔癌发病率,自 1935 年~1985 年中上升几乎达 3 倍以上,他认为这可能是艾滋病(AIDS)蔓延的一种反应,使口腔癌变得更常见;也可能由于自 20 世纪 70 年代以来,无烟烟草(smokeless tobacco)被重新广泛应用的结果。他的这一结论是根据康州肿瘤登记的 9 700 例口腔癌资料分析后得出的。可以预见,这一趋势在不久的将来也可能反映到其他地区和国家。

二、死亡率

每个人都有可能死亡,死亡原因也比较容易明确。因此统计死亡率比较正确。死亡率在我国当前肿瘤流行病学研究中仍作为一项重要指标。在国际上,由于肿瘤诊断水平的提高,治疗方法的改进,1/3 恶性肿瘤已能够治愈。因此较少应用死亡率,而以发病率取而代之。

三、构成比

口腔颌面肿瘤与全身肿瘤的构成比,根据国家和地区不同有很大差异,例如:在印度口腔癌及咽癌约占全身癌肿的 40%~79%;斯里兰卡口腔癌及咽癌的构成比也达到 39.5%。在美国,口腔癌约为全身癌症的 4% (男性)与 2% (女性)。在我国,据临床统计,口腔癌在长江以北,占全身恶性肿瘤的 1.45%~5.6%,长江以南为 1.75%~5.18%。在全国 26 个地区、36 个单位的病理资料统计分析中,口腔颌面部恶性肿瘤为全身恶性肿瘤的 8.2%。

在全身肿瘤中,恶性与良性的比例约为 1:1。口腔颌面部肿瘤,如包括囊肿、瘤样病变在内,一般良性比恶性多。例如,华西医科大学附属口腔医院口腔颌面外科 1996 年对 18 637 例口腔颌面肿瘤、囊肿及瘤样病变的统计分析中,恶性肿瘤仅占 34.07% (6 349 例);良性肿瘤占 38.98% (7 265 例);囊肿占 19.63% (3 659 例);瘤样病变占 7.32% (1 364 例)。

四、性别和年龄

根据临床流行病学调查结果, Hireyamar 指出口腔癌的性别特点可分为两类,即男性优势或高性别比例 (high sex ratio type) 与女性优势或低性别比例 (low sex ratio type)。从 1983 年~1987 年的调查资料来看,法国、美国、巴西、英国、日本和中国都属于高性别比例口腔癌的国家;而印度、泰国、菲律宾等则属于低性别比国家。

然而,应当指出,在所谓男性优势或高性别比口腔癌类型的国家,如美国和我国,近年来却有女性明显增加的趋势。美国康州女性口腔癌的患病率已由 30 年代的 1.2/10 万上升到 5.3/10 万 (1985),增加约 4.5 倍,虽然同期内男性口腔癌病例也有增长,但仅约为 3 倍。男与女患病比例逐渐缩小,已由 50 年代的 6:1 缩小至约 2:1。统计资料表明女性患者的增长速度可能与女性的吸烟和饮酒习惯有所增长,即更多的参加原本为男性所从事的体力劳动职业有关。

五、组织来源

口腔颌面部良性肿瘤以牙源性及上皮源性肿瘤为多见,如成釉细胞瘤、多形性腺瘤 (混合瘤) 等;其次为间叶组织肿瘤如管型瘤、纤维瘤等。

口腔颌面部恶性肿瘤以上皮性组织来源最多,尤其是鳞状上皮细胞癌最为常见;其次为腺源性上皮癌及未分化癌;肉瘤发生于口腔颌面部者较少,主要为纤维肉瘤、骨肉瘤等。造血间叶组织来源的恶性肿瘤,如恶性淋巴瘤、白血病等也可首发于口腔颌面部。

据我国 5 所大学口腔医学院口腔病理科 20 122 例口腔颌面部肿瘤的组织学类型的统计,上皮源性口腔颌面部肿瘤约占 55%,在间叶组织来源中约 40% 为脉管瘤。

六、好发部位

口腔癌的好发部位顺序,我国和西方国家略有不同,且逐年还在发生变化。在西方国家,除唇癌外,口腔癌中以舌癌为最多,口底癌居次位。我国的资料则表明:在 20 世纪 60 年代以牙龈癌最多,而在近年,舌癌却跃居第一位,牙龈癌退居次位。调查

资料显示,舌癌在国内外都属高发部位,不同的是口底癌在西方国家排第二位,而在我国则居后位,但有上升趋势。

需要指出的是:好发部位的不同,与人种、地区以及各种环境因素包括生活习惯、嗜好等均有一定关系,有些因素至今尚未能完全阐明。

口腔颌面部肿瘤的致病因素与发病条件至今被认为是一个较为复杂的问题。因此,目前对口腔颌面部肿瘤病因的认识,大多都接受癌瘤病因综合作用的概念。

(徐 菁)

第三节 病因学

肿瘤是机体组织细胞在各种内在的和外部的致癌因素作用下,发生局部组织细胞的异常增生和功能失调所造成的一种疾病,一般表现为局限性的肿物。肿瘤可以据其生物学行为被划分为两大类:良性肿瘤和恶性肿瘤。恶性肿瘤是目前人类死亡的重要原因之一,全世界每年约有 90 万人死于恶性肿瘤。此外,无论是良性肿瘤还是恶性肿瘤,都可以使人类的工作能力、生活质量降低,给患者及其亲属造成肉体上和精神上的莫大痛苦。因此,肿瘤对人民的健康已构成了很大的危害。

目前,有关肿瘤的发生、发展的规律尚未完全知晓,肿瘤尤其是恶性肿瘤的预防和治疗虽然已有了很大的进步,但还远不能令人满意,我们在很多情况下还只是疲于应对,并无良策。作为从事肿瘤事业的医务人员,还任重道远。相信随着医学和相关科学的发展和临床医疗经验的积累,肿瘤的内在秘密终将被我们识破,其必将如昔日的结核、天花等疾病一样,被人类征服。

一、外在因素

(一)烟酒嗜好

烟草致癌,尤以口腔癌、喉癌和肺癌已是不争的事实,许多学者多年来对其致癌作用的机理和规律进行了研究。人类以吸烟、咀嚼烟草等方式使用已有数百年之久,但仅在 20 世纪初,烟草嗜好与人类的多种疾病如肿瘤、心血管疾病的关系才引起了人们的重视。Doll 对此进行的调查报道首次明确了烟草的致病作用,引起了人们的关注,并广泛开展了有关这些方面的研究。

1962 年英国皇家内科学会和美国官方公布的资料对这些研究做出了总结,指出吸烟是导致肺癌发生的重要因素,而且,这种致癌作用与吸烟的数量与时间呈正相关。大量流行病学调查发现吸烟与口腔、肺、喉、咽和食管等部位癌症的发病有一定的关系。有关的前瞻性研究发现吸烟的上述癌症患者的死亡率高于不吸烟者。吸烟者尤以自年少时即开始吸烟者,其患肺癌的危险大约是非吸烟者的 10 倍以上,吸烟与肺癌发生之间存在着一定的量效关系,即开始吸烟的年龄越小,每日吸烟的数量越多,吸烟时烟雾吸入肺内越深,所吸的烟草越是粗劣,则患肺癌的危险性就越大。发生口腔癌的危险性与吸烟量成正相关,假定不吸烟者的危险性为 1.00,则每天吸 10

~19支香烟者发生口腔癌的危险性为6.00,每天吸烟20支或20支以上者则发生口腔癌的危险性上升到7.67,而每天吸烟40支或以上者,该危险性则高达12.4。近些年来,人们对“被动吸烟”即在吸烟的环境中生活和工作,因而被动地吸进了大量烟雾的致癌危险性也进行了研究,同样发现被动吸烟也吸进了大量的烟雾中的致癌有毒物质,因此被动吸烟者也同样获得了发生多种癌症的风险。美国进行的追踪研究表明,口腔癌的发生率在男性吸烟者已经增加了27倍,在女性吸烟者已经增加了6倍。在各种烟(纸烟、雪茄、烟斗)之间无明显差异。戒烟能使发生口腔癌的危险性下降,戒烟3年后,发生口腔癌的危险性会下降50%。

不仅烟草和其燃烧后产生的有毒物质对嗜好者的全身状况有不利的作用,而且烟草燃烧时产生的高热、咀嚼烟草对口腔黏膜的持久性摩擦及其释放出来的刺激性物质都促进了口腔癌的发生。也有研究发现吸鼻烟者发生口腔癌的比率比不吸鼻烟者高13倍。

通过对烟草及其燃烧产物的分析研究,人们发现了多种致癌物质。动物实验证实用烟焦油或烟叶的浸出液反复较长时间的涂敷在动物皮肤上或注射于皮下,同时直接滴入动物的气管内,可诱发仓鼠肺癌。目前,已证实烟焦油是一种完全致癌物质,不需其他因素的协助,即能单独致癌。

吸烟不仅与口腔癌的发生有密切关系,而且与口腔癌患者的第二原发癌的发生也有一定的关系,对治疗后吸烟的口腔癌患者的随访发现,在患口腔癌后继续吸烟者中,发生第二个口腔原发癌的危险明显大于不吸烟者,尤其在第一原发癌为舌癌、口咽癌和口底癌患者中。第二个口腔原发癌男性多于女性,发生了第一个口腔癌后继续吸烟者有29.3%发生了第二个原发口腔癌,患癌后吸烟量有所减少者有20.8%发生了第二个口腔原发癌,而患癌后戒烟者只有13.8%发生了第二个口腔原发癌。可见发生第二个原发口腔癌的危险与其吸烟量呈正相关,而且多发生于第一个原发口腔癌的同一解剖区。

人类饮酒已有几千年的历史,过量饮酒会使某些癌症的发生率及死亡率增加。每天饮酒超过40g即为过量饮酒,研究发现每天饮用相当于纯酒精的170.1g~255.15g和283.5g以上的威士忌者,其发生口腔癌的相对危险性分别是3.0、10.4和15.2。随着每日饮酒量的增多,其口腔癌的发病率也在上升。酒中混杂有亚硝胺类化合物、霉菌毒素、石棉及制酒原料上附着的残留农药和神剂,这些均已被证实是致癌物质。酒精是一种有机溶剂,进入机体的某些有害的有机物质借助酒精的溶解作用,可能或更多地被机体吸收而致癌。酒在人体的主要代谢产物乙醛已被证实是致癌物质。酒精本身对人体组织细胞有局部的毒性,可使上皮细胞发生变性,损害肝脏及其解毒功能。大量饮酒可造成机体细胞免疫的高度抑制,造成外周血淋巴细胞发生染色体畸变、非整倍体及姊妹染色单体交换增加。

对于吸烟和过量饮酒在致癌方面的联合作用的研究发现,这种联合作用使发生口腔癌的危险性比不吸烟的饮酒者或不饮酒的吸烟者增加了50%~100%。既吸烟

又过量饮酒者,其发生口腔癌的危险明显大于只嗜饮其中之一者。

(二)生物因素

病毒是迄今已发现的生物致癌因素之一,目前研究较多的与人类口腔癌关系密切的病毒有人乳头状瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)、单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)。

HPV是一种含环形双股DNA的病毒,目前已分离出50种类型的HPV,其宿主是体表和体腔表面的层状上皮细胞。口腔内,HPV感染可诱发口腔上皮的良性增生性病变如疣、乳头状瘤和上皮增生。近年来随着肿瘤病因学研究的深入,发现某些类型的HPV可以诱发人类恶性肿瘤。在皮肤鳞状细胞癌和宫颈鳞状细胞癌组织中发现了HPV存在,该病毒与口腔鳞状上皮的关系研究发现,口腔黏膜是HPV的适宜居住地,已在22%~60%的口腔癌病例的口腔黏膜中发现了该病毒颗粒的存在。因此,利用现代分子生物学技术检测HPV及其表达产物的方法已被用来筛选口腔癌的高危人群。口腔黏膜白斑、扁平苔藓、乳头状瘤和口腔黏膜红斑均为口腔癌的癌前病变,对上述病变的研究已发现HPV感染是这些癌前病变的病因。Syrjanen指出HPV感染是口腔鳞状细胞癌的病因,因为发现免疫组化染色HPV阳性的鳞状细胞癌细胞恒定地位于癌变区附近。在7例舌鳞状细胞癌组织中有3例HPV DNA阳性。

HPV作为一个致癌协同因子,它的研究已成为口腔癌病毒病因学的热点。近年来在口腔癌中发现HPV23、6、11、16、18及57型,尤以高危型HPV16为主。一方面HPV的DNA可与宿主DNA发生整合而激活癌基因。另一方面HPV基因产物E6、E7蛋白可与抗癌基因产物相结合,使其活性丧失,使细胞具有转化能力。如E6直接与p53和另一个称为E6相关蛋白(E6AP)的细胞蛋白质结合,这种结合的结果导致p53的泛素化和降解。E7直接与P105-Rb蛋白结合,导致E2F相关转录因子从Rb中释放出来,释出的E2F促进几种为细胞和病毒DNA复制以及细胞通过G₁期,进入S期所必需的基因转录。另外E7还可能影响Rb与循环素或其他关键性细胞周期调控蛋白的结合。

Miller等发现HPV在口腔黏膜癌前病变及口腔癌中出现的几率明显高于正常的口腔黏膜组织,分别为它的2~3倍和4.7倍,其中高危HPV(HPV16/18)比低危HPV高2.8倍,这表明HPV感染,尤其是高危HPV感染对口腔癌发生是一个独立的危险因素。HPV E6蛋白染色阴性组中p53蛋白表达率分别为11.1%和48.4%,两组间有显著性差异;p53突变率在两组间却无明显差异,这表明HPV E6蛋白结合并降解p53蛋白,使其失去抑癌功能。将HPV的DNA整合到宿主DNA中发现,在有免疫抑制的口腔不同病损的患者中HPV E6mRNA表达是有免疫活性患者的10倍,这表明HPV E6在口腔癌发展过程中可能与免疫抑制有关。另外有研究发现,HPV E5能明显促进EGFR的转化活性,诱导细胞表型转化;激活EGFR、促进受体过度表达、减少受体降解。

疱疹病毒也属DNA病毒,目前已确定对人类有致病性的疱疹病毒有四种:EB病