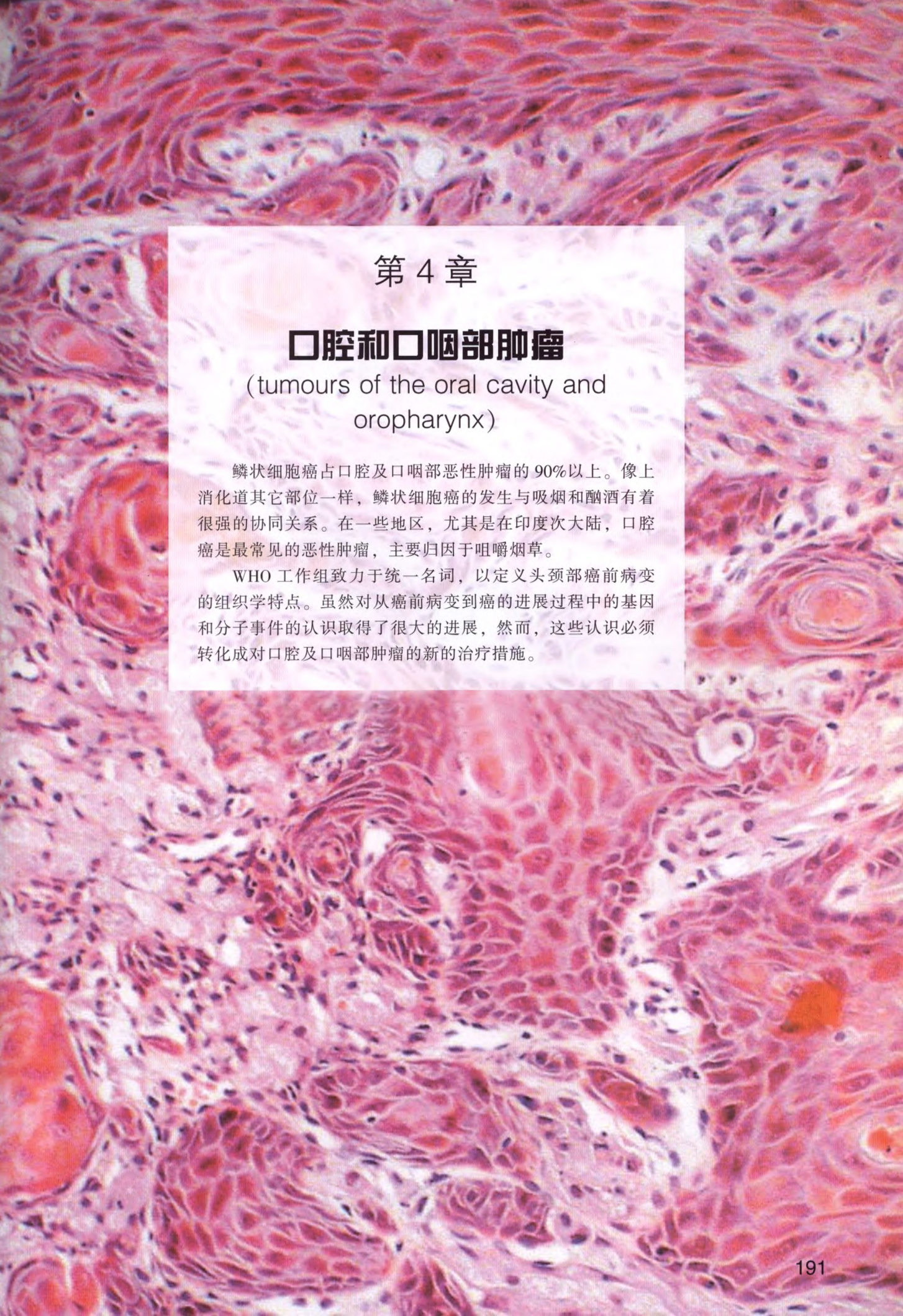




第 4 章

口腔和口咽部肿瘤

(tumours of the oral cavity and oropharynx)

鳞状细胞癌占口腔及口咽部恶性肿瘤的 90%以上。像上消化道其它部位一样，鳞状细胞癌的发生与吸烟和酗酒有着很强的协同关系。在一些地区，尤其是在印度次大陆，口腔癌是最常见的恶性肿瘤，主要归因于咀嚼烟草。

WHO 工作组致力于统一名词，以定义头颈部癌前病变的组织学特点。虽然对从癌前病变到癌的进展过程中的基因和分子事件的认识取得了很大的进展，然而，这些认识必须转化成对口腔及口咽部肿瘤的新的治疗措施。

WHO 口腔和口咽部肿瘤分类

恶性上皮性肿瘤		涎腺导管癌	8500/3
鳞状细胞癌	8070/3	恶性肌上皮瘤	8982/3
疣状癌	8051/3	癌在多形性腺瘤中	8941/3
基底样鳞状细胞癌	8083/3	涎腺腺瘤	
乳头状鳞状细胞癌	8052/3	多形性腺瘤	8940/0
梭形细胞癌	8074/3	基底细胞腺瘤	8147/0
棘层松解性鳞状细胞癌	8075/3	管状腺瘤	8149/0
腺鳞癌	8560/3	导管乳头状瘤	8503/0
穿掘性癌（穿掘性上皮瘤）	8051/3	囊腺瘤	8440/0
淋巴上皮癌	8082/3		
		软组织肿瘤	
上皮性癌前病变		Kaposi 肉瘤	9140/3
		淋巴管瘤	9170/0
良性上皮性肿瘤		外胚间叶软骨黏液瘤	
乳头状瘤	8050/0	局灶性口腔黏蛋白增多症	
鳞状细胞乳头状瘤和寻常疣		先天性颗粒细胞龈瘤	
尖锐湿疣			
局灶性上皮增生		淋巴造血系统肿瘤	
颗粒细胞瘤	9580/0	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	9680/3
角化棘皮瘤	8071/1	外套细胞淋巴瘤	9673/3
		滤泡型淋巴瘤	9690/3
涎腺肿瘤		结外边缘区 MALT 型 B 细胞淋巴瘤	9699/3
涎腺癌		T 细胞淋巴瘤（包括间变性大细胞淋巴瘤）	
腺泡细胞癌	8550/3		9714/3
肌上皮癌	8430/3	Burkitt 淋巴瘤	9687/3
腺样囊性癌	8200/3	髓外浆细胞瘤	9734/3
多形性低度恶性腺癌	8525/3	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	9751/1
上皮-肌上皮癌	8562/3	髓外髓细胞肉瘤	9930/3
透明细胞癌	8310/3		
乳头状囊腺癌	8450/3	恶性黑色素瘤	8720/3
黏液腺癌	8480/3		
嗜酸细胞癌	8290/3	继发性肿瘤	

注：肿瘤名称后的编码为肿瘤学国际疾病分类编码（International Classification of Diseases for Oncology（ICD-O）⁸²¹），肿瘤名称为医学系统化命名（Systematized Nomenclature of Medicine [<http://snomed.org>]）。生物学行为编码为：“0”代表良性肿瘤；“/3”代表恶性肿瘤；“/1”代表交界性或行为不明的肿瘤。

口腔和口咽癌的 TNM 分类

唇和口腔癌的 TNM 分类^{1,2}

T——原发肿瘤

TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤最大径等于或小于 2cm
T2	肿瘤最大径大于 2cm、小于 4cm
T3	肿瘤最大径大于 4cm
T4a (唇)	肿瘤浸润骨皮质、下牙槽神经, 口底, 或者皮肤 (颈部, 鼻部)
T4a (口腔)	肿瘤侵入皮质骨、舌部的深/外肌层 (颊舌骨肌, 舌骨舌肌、腭舌肌和茎突舌骨肌), 上颌窦, 或者面部皮肤
T4b (唇和口腔)	肿瘤侵入咀嚼间隙, 翼板, 或者颅底, 或者包绕颈内动脉

注: 原发于牙龈者的骨/牙槽窝的表浅侵入不足以定为 T4

N——区域淋巴结^{##}

NX	区域淋巴结不能评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径等于或小于 3cm
N2	转移情况见于下面的 N2a、2b、2c
N2a	单个同侧淋巴结转移, 最大直径大于 3cm、小于 6cm
N2b	多个同侧淋巴结转移, 最大直径小于 6cm
N2c	双侧或对侧淋巴结转移, 最

N3

大直径小于 6cm
单个淋巴结转移, 最大直径大于 6cm

注: 中线淋巴结考虑为同侧淋巴结。

M——远处转移情况

MX	远处转移不能评估
M0	无远处转移
M1	远处转移

分期组

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV 期 A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV 期 B	任何 T	N3	M0
	T4b	任何 N	M0
IV 期 C	任何 T	任何 N	M1

^{##} 区域淋巴结为颈部淋巴结

口咽癌的 TNM 分类

T——原发肿瘤

TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤最大径等于或小于 2cm
T2	肿瘤最大径大于 2cm、小于 4cm
T3	肿瘤最大径大于 4cm

¹ 947, 2418
² 关于 TNM 分类的特殊问题请登陆 www.uicc.org/index.php?id=508 寻求帮助

T4a	肿瘤入侵以下部位：喉，舌部的深/外肌层（颏舌骨肌，舌骨舌肌、腭舌肌和茎突舌骨肌），翼内肌，硬腭和下颌骨	于 6cm			
			注：中线淋巴结考虑为同侧淋巴结		
			M——远处转移情况		
T4b	肿瘤入侵以下部位：翼外肌，翼板，侧鼻咽，颅底；或者包绕颈动脉	MX	远处转移不能评估		
		M0	无远处转移		
		M1	远处转移		
N——区域淋巴结 ^{##}					
NX	区域淋巴结不能评估	分期组			
N0	无区域淋巴结转移	0 期	Tis	N0	M0
N1	单个同侧淋巴结转移，最大径等于或小于 3cm	I 期	T1	N0	M0
		II 期	T2	N0	M0
N2	转移情况见于下面的 N2a、2b、2c	III 期	T1, T2	N1	M0
			T3	N0, N1	M0
N2a	单个同侧淋巴结转移，最大径大于 3cm、小于 6cm	IV 期 A	T1, T2, T3	N2	M0
			T4a	N0, N1, N2	M0
N2b	多个同侧淋巴结转移，最大径小于 6cm	IV 期 B	任何 T	N3	M0
			T4b	任何 N	M0
N2c	双侧或对侧淋巴结转移，最大直径小于 6cm	IV 期 C	任何 T	任何 N	M1
N3	单个淋巴结转移，最大径大	^{##} 区域淋巴结为颈部淋巴结			

口腔及口咽部肿瘤：概述

(tumours of the oral cavity and oropharynx: introduction) (图 4.1~4.3)

口腔和口咽部肿瘤来源于上皮、间充质或者淋巴造血系统。上皮性肿瘤可分类为起源于口腔、口咽部衬里上皮者和起源于涎腺上皮者。所有种类的肿瘤包括癌前病变本章均有涉及。

对于造血淋巴系统的肿瘤，请读者参考 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类¹¹⁹⁷；对于间质肿瘤，读者可参考 WHO 软组织与骨肿瘤分类⁷⁷⁵。

口腔

口腔包括从唇到舌腭皱襞的区域。口腔前庭被两侧颊部和唇包绕，形成一个裂缝样的空间，并且将唇和颊与牙龈和牙分开。它的上下界为唇黏膜和颊黏膜的折返处。

牙及牙龈包绕的空间称为固有口腔，其下界为口底和舌，上界为硬腭。

颊黏膜自前方的唇联合处向后延伸至腭舌皱襞，表面被覆厚的、非角化的复层鳞状上皮，含有不定数量的皮脂腺 (Fordyce 斑或颗粒) 和小涎腺。在相对于上颌第二恒磨牙的颊黏膜上，有一乳头或者皱襞，腮腺导管 (Stensen 管) 开口于此。

包绕牙齿的黏膜是牙龈。牙龈黏膜环绕牙齿颈部，牙槽黏膜被覆牙槽骨，延伸至前庭皱褶。牙龈黏膜和牙槽黏膜的连接处是一条浅的锯齿状的线，为膜龈联合。牙龈黏膜粉红色，牢固地附着于下面的骨组织和牙颈部 (附着龈)，游离龈除外。通常，牙龈黏膜为非角化或不全角化的上皮。牙槽黏膜为红色，被覆薄的、非角化的复层鳞状上皮。牙槽黏膜内可见小涎腺，附着龈内偶见。

硬腭前起上颌牙槽弓，后接软腭。腭中缝由此连接处向前延伸直至鼻腭孔开口处的切牙窝。绝大多数腭黏膜紧密地附着于下面的骨组织，形成一层黏骨膜。腭黏膜为正角化的复层鳞状上皮，其后部包含很多小黏液腺。

舌的口腔部分 (前 2/3) 位于 V 形界沟之前，此部分活动，向前经舌系带与口底相连。舌背部被覆复层鳞状上皮，内含各种类型的舌乳头。数量最多的是重度角化的丝状乳头。菌状乳头的数

量较少，均匀分散，形成粉红色的小结节，内含味蕾。此部位和口腔其他部位的味蕾偶尔被误认为上皮和间质交界处的黑色素细胞增殖或者被误认为 Pagetoid 浸润。在界沟的前方，有 10~12 个轮廓乳头，在乳头的表面和环绕每个乳头的轮廓沟处的上皮内含有许多味蕾。另外，小的浆液性涎腺 (von Ebner's glands) 的导管开口于轮廓沟的基底部。在舌侧缘的后部，接近舌舌皱褶处，可见树叶形状的叶状乳头。这些乳头的表面也含有大量的味蕾，乳头中心通常可见聚集的淋巴样结构，类似于 Waldeyer 环的残余。另外，在深部的舌肌层内有小的涎腺。舌腹被覆薄的、非角化的复层鳞状上皮，此上皮与口底黏膜相延续。可见小涎腺 (Blandin 腺和 Nuhn 腺)，主要位于中线处和深部舌肌中，可延伸至舌尖处。

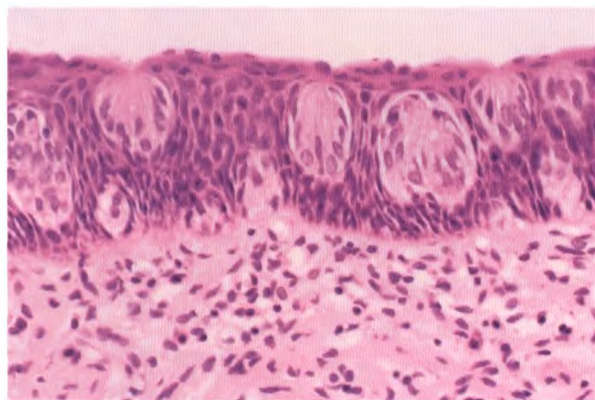


图 4.1 味蕾。正常的上皮内味蕾有时被误认为黑色素细胞病变或 Pagetoid 浸润。

口底为马蹄形的区域，位于舌腹的两侧，其前方和侧方为下牙的牙龈。口底的后边界为腭舌皱褶，与下颌第三磨牙后面的磨牙后垫相连续。口底黏膜覆盖舌下腺和颌下腺主导管 (Wharton's)，导管开口于正中舌下系带两侧的颌下腺乳头的前方。重要的是，75% 口腔鳞状细胞癌发生于口底和邻近的舌黏膜、颌舌沟和磨牙后区¹⁷⁶⁷。这个区域仅占全部黏膜区域的 20%。这种增加的易感性被称为 “drainage area”，因为任何致癌剂

在被吞之前都会出现在这一口部的蓄积区。显而易见，发生于这些部位的任何癌前病变都应该被看做是高度可疑的。

口咽部

口咽部位于口腔后方。上临软腭，下以假想的会厌顶部的水平线为界；前界为咽峡部，后界为舌的后 1/3，侧缘由咽腭弓和腭扁桃体构成。后壁含咽扁桃体或称腺样体。腭扁桃体由两团淋巴样组织构成，位于前后咽柱之间的隐窝三角（扁桃体沟）内，从软腭一直延续到舌背部。腭扁桃体表面回旋盘绕，有许多深裂或隐窝几乎深

到腺体的全层。腭扁桃体的大部分由排成小结节或滤泡的淋巴样组织构成，无输入淋巴管和包膜下窦。此处的鳞状细胞癌可以向下浸润到深部组织，舌根和咽侧壁；也有向上浸润到鼻咽部的特殊倾向。软腭是附着在硬腭后缘的可移动的肉肌瓣，向后延伸至游离缘。悬雍垂是一个位于正中的、小的、圆锥形的突起。软腭的口腔表面被覆非角化的复层鳞状上皮，内含许多小黏液腺。悬雍垂主要为脂肪组织，有少许肌纤维，也可见一些小涎腺；涎腺肿瘤偶发于此。

舌的咽部不可动，由于其下有淋巴样组织形成舌扁桃体，其表面呈圆凸形。亦可见小涎腺组织。

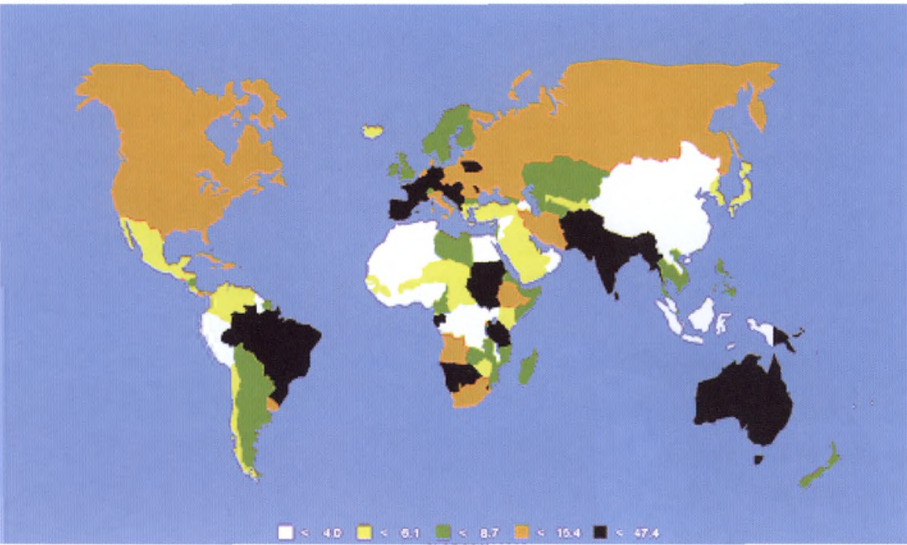


图 4.2 全球男性（所有年龄）口腔和口咽部肿瘤的发病率。年龄标准化率（ASR，世界标准人群）每 10 万人每年⁷³⁰。

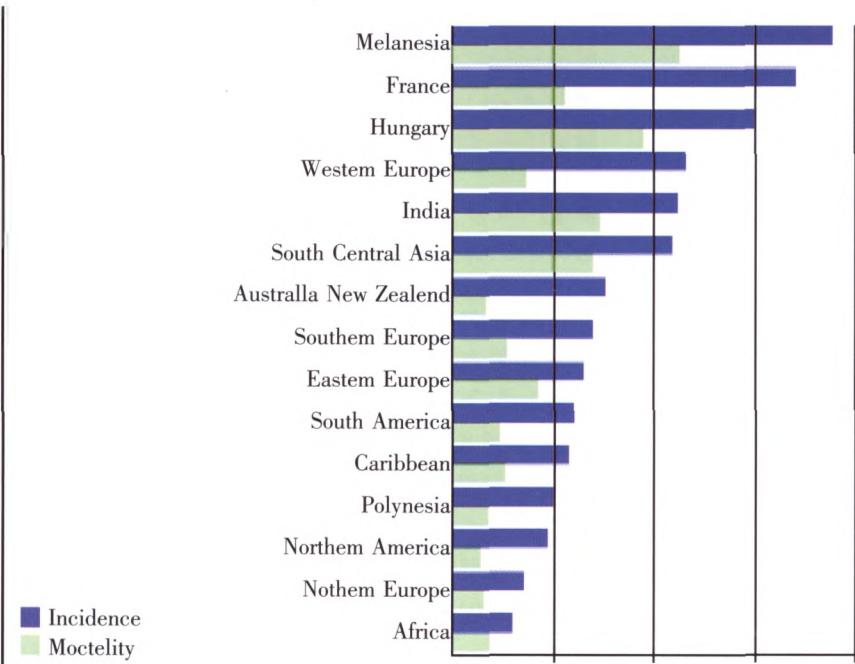


图 4.3 所有年龄的男性口腔和咽（除鼻咽部）肿瘤的发病率和死亡率。年龄标准化率（ASR，世界标准人群）每 10 万人每年⁷³⁰。

口腔和咽喉部的淋巴引流

口腔和咽喉部淋巴回流的主要部位是颈静脉二腹肌组淋巴结，颌下和颌下淋巴结。牙龈部的淋巴管通常回流到颌下淋巴结，但是下切牙的淋巴回流到颌下淋巴结。腭部多数淋巴管流至颈静脉二腹肌组，但有些回流至咽后淋巴结。舌部有丰富的淋巴管丛，主要可分为舌中心的和侧方的淋巴管。两侧的淋巴管引流舌背侧 1/3 部分，与

舌侧缘及部分舌腹的淋巴管邻近。它们流至同侧的颌下淋巴结。舌尖的淋巴管回流至颌下淋巴结。中央淋巴管回流至两侧的颌下淋巴结。一些边缘和中央淋巴管直接回流至颈静脉二腹肌组淋巴结，但有些直接流至颈静脉肩胛舌骨组淋巴结。从轮廓乳头和舌后 1/3 来的淋巴管回流至颈静脉二腹肌组、颈静脉肩胛舌骨组或中间组淋巴结，可以是单侧也可以是双侧。多数腭扁桃体的淋巴管引流至颈静脉二腹肌淋巴结。

鳞状细胞癌

(squamous cell carcinoma) (图 4.4~4.12)

定义

一个具有不同程度鳞状分化的侵袭性上皮性肿瘤，倾向于早期、广泛淋巴结转移，主要发生在 40~70 岁的烟酒嗜好者。

ICD-O 编码: 8070/3

流行病学

90%以上的口腔和咽喉部恶性肿瘤是衬里黏膜的鳞状细胞癌，极少数来自于小涎腺和软组织。重要的是指出哪些解剖部位包括在流行病数据中。将口腔和咽喉部的发病率分开评价比较困难，因为对于一个进展性的肿瘤很难辨别它的发生部位。

男性比女性更易受到影响，因为在多数国家，他们较沉溺于饮酒和吸烟。在印度，妇女口内癌的发生率高，缘于她们较多地咀嚼烟草。然而，从全球范围讲，口腔癌的男女比例低于咽喉部癌的比例，提示咽喉癌的发生较口腔癌需要更强的烟酒刺激⁷⁹⁶。

2000 年，全球发生 389650 例，其中口腔 266672 例 (ICD-9140-5)，咽喉部 122978 例 (ICD-9146, 8-9)¹⁹⁸¹。这个数字占男性癌症的 5% 和女性癌症的 2%。

目前，西方国家内男性发病率最高的是法国，在法语国家瑞士、北意大利、欧洲的中部和东部 (尤其是匈牙利) 和拉丁美洲的部分地区的发病率

有相当快的增长。在整个南亚，男性和女性的发生率都有上升。在美国，男性黑人的发生率比男性白人的高两倍¹⁹⁸¹。在 IARC 关于美拉尼西亚的数据库中，有非常高的发病率，推测与嚼槟榔和烟草有关，但这一结论基于数量很少的调查，需要进一步确实^{730,1981}。大洋洲国家的高发病率可能与毛被皮肤人种的相对低死亡率的唇癌有关。

欧洲的多数国家和日本的发病率正在惊人的上升，并且具有强烈的群体效应，这些人大概生于 1930 年，表现出明显升高的发病率和死亡率。在北美，白人的发病率明显地下降，但黑人情况仍然严峻。从全球范围上讲，除去一些最高等专科的治疗中心之外，近几十年来，生存率没有改善。

许多西方国家报道，最近 10 年，年轻患者明显增加，尤其是男性^{1534,2259}。

病因学

吸烟和酒精

主要的危险因素是吸烟和酗酒，这两个因素具有很强的协同作用²²⁸。在欧洲、美洲和日本^{227,1862}，75%口腔和咽喉癌的患者有烟、酒嗜好。高水平的消费与低水平消费相比，其相对危险从 70 到 100 以上^{287,1181}。在病例对照研究中，口腔相对危险性的增加高于二者相乘，食管相对危险度处于二者相加至相乘之间，在喉部相对危险度是二者相加，提示这些部位接触二者的程度不同⁷⁹⁷。

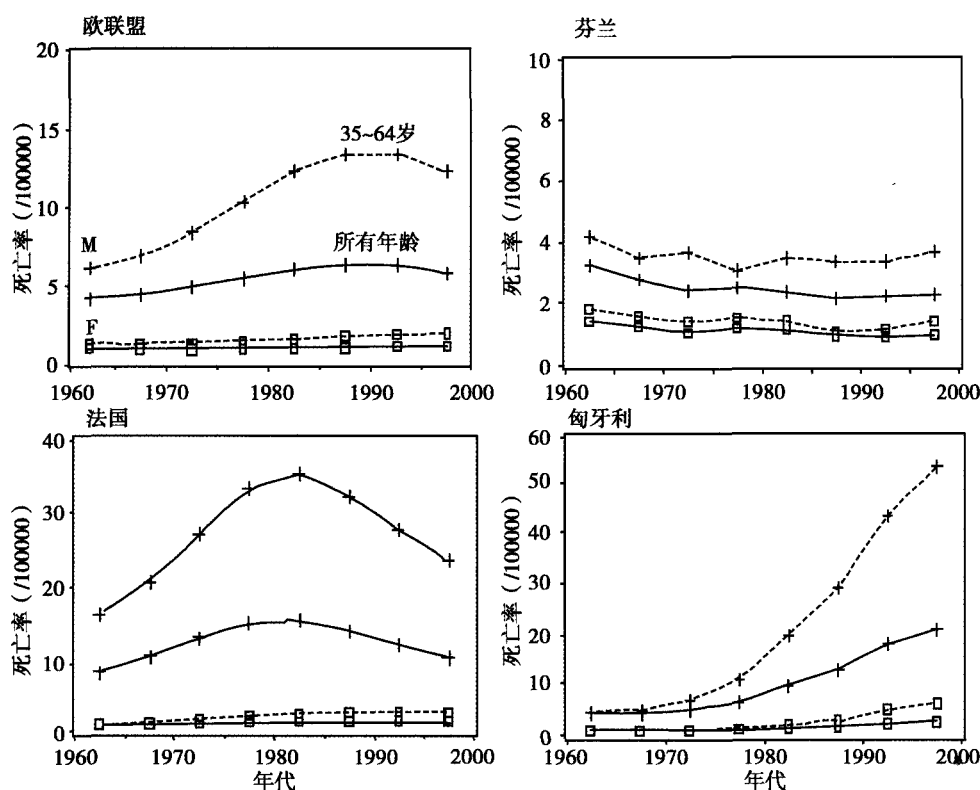


图 4.4 一些欧洲国家口腔和咽部癌的死亡率趋势。大的差别（目前在匈牙利和芬兰间相差 10 倍）在很大程度上反映了过去对烟草和酒精控制的成功和失败。引自 F. Levi 等¹⁴⁸³。

最近几年，在北欧的西方国家发病率增长主要是由于增高的酒精消费¹⁵⁹⁷，在欧洲南部是由于香烟的消费增加。在不饮酒的吸烟者中，危险性有明显增长，对于不吸烟的酗酒者危险增长的程度较低¹⁴⁰⁶。研究试图分别评价葡萄酒、啤酒和烈性酒的不同，总起来认为对各种酒精饮料的过度饮用都将增加发病危险，危险的程度很大程度上与各种人群的饮酒习惯相关，而这又与社会文化相关^{142,1404}。

紫外线和与吸烟工具相接触对唇红癌的发生很重要。

咀嚼烟草

在印度次大陆、东南亚、中国（包括中国台湾省）以及有这些国家移民的国家，口腔⁹⁶⁹和口咽部²⁹⁰⁸的鳞状细胞癌的主要原因是无烟烟草，尤其是用含槟榔壳和氢氧化钙（石灰）的烟叶。槟榔壳被 IARC 专家组宣布为公认的人类致癌物。在印度，几乎 50% 的男性和超过 90% 的女性口腔和口咽癌患者咀嚼烟草¹⁰⁸。在苏丹和中东地区，

传统的烟草制品作成粉末形式，并且发酵，与碳酸氢钠混合，这种处理方式含有非常高的烟草特有的亚硝胺，具有高度致癌性¹¹⁷¹。在斯堪的纳维亚和北美，用于口鼻吸入的这些无烟烟草的致癌性要小得多¹²³⁰。虽然这些物质会引起烟碱成瘾。

人类乳头瘤病毒感染

HPV，尤其是在宫颈和皮肤中具有公认的高度致癌潜能的基因型，例如 HPV 16 和 18，在口腔癌中有不同的发现，而且占有比较小的比例。在扁桃体和口咽部鳞状细胞癌占到 50% 以上，尤其在扁桃体。目前研究表明，HPV 是一小部分口腔癌和 40% 以上口咽癌的病因学因素^{888,1077}。推测在一些病例中，口腔-生殖器接触导致 HPV 感染²²⁸⁴。令人感兴趣的是，与 HPV-DNA 阴性的癌相比，这些部位的含 HPV 的癌一般并无 TP53 突变^{660,1077}，这与不含 HPV 肿瘤的情况相反。众所周知，在这些部位，HPV16E6 蛋白抑制 P53 蛋白的表达，表明 HPV 和吸烟都会部分地引发肿瘤多阶段恶变中的相似的关键阶段。

预防

目前有关年轻患者危险因素的工作强调过早过多摄入烟酒的危害, 强调富含新鲜水果和蔬菜的预防作用, 但是确实有一小部分患者不存在这些已确定的危险因素¹⁵³⁴。

许多国家尤其是印度的研究表明, 富含微量元素和抗氧化维生素的饮食具有很好的预防效果^{1628, 2563}。虽然尚存争议, 但有人提出口腔卫生不良对癌的发生有促进作用^{108, 2548}。

第二原发肿瘤

多年来, 口腔癌患者被认为具有患上消化道第二次肿瘤的危险。据报道, 有 10%~35% 的病例发生此种情况²⁶⁷⁶。这些肿瘤可以是与第一次肿瘤同时发生, 如果首发肿瘤与第二次肿瘤相隔 6 个月以上, 称为异时发生。病理医生诊断首发肿瘤治疗后复发是指肿瘤在更深层的组织, 与表面上皮无关。而第二次肿瘤发生的常见部位是在第一次治疗的肿瘤的邻近上皮表面。在形态学上, 这些被诊断为第二次原发肿瘤。分子生物学技术的发展使鉴别分子学上特异的第二次原发肿瘤和与首发肿瘤遗传背景上相似的二次肿瘤成为可能²⁴⁸。

部位

肿瘤可发生在口腔的任一部位。最常发病部位的不同反映了不同的危险因素。唇部的鳞状细胞癌几乎都发生在下唇。在口腔内, 肿瘤的发生部位有: 颊部黏膜、上下牙龈、硬腭、舌部前 2/3 (包括舌背、舌腹和舌侧缘)、口底。许多肿瘤就诊时很大, 因此将肿瘤的中心记录为肿瘤发生的部位。对小的、无症状肿瘤的分析发现, 这些肿瘤常高发于口底, 舌腹侧缘和软腭复合体¹⁶⁵⁵。这表明肿瘤好发于这些部位, 然后再扩展累及到其他部位如舌, 被误认为是舌的病变。这种临床观察的意义是强调对高危区域检查的重要性。口咽部由舌根 (后 1/3)、会厌、扁桃腺及扁桃窝和柱、舌扁桃沟、由软腭下面和悬雍垂构成的后壁和上壁构成。SCC 最常累及的口咽部区域是舌根。

临床特点

症状和体征

患小体积口腔和口咽部 SCC 者经常是无症状

或者症状不明显或者体检所见轻微。因此, 要想提高临床怀疑率就要诊断小病损, 尤其当患者有烟酒嗜好的时候。患者可能出现红色病损、红白相间的病损或者白色病损。和白斑共存的时候经常会发现癌, 这意味癌症起源于一个预先存在的白色病损, 虽然这种相关性在不同的人群中变化很大。

然而, 多数患者就诊时为局部晚期病损的症状和体征。口腔特征根据口内部位的不同而有所变化。黏膜增生和溃疡、疼痛、耳部的牵涉性疼痛、口臭、语言、张口和咀嚼困难、吞咽困难和疼痛、出血、消瘦、颈部肿大是常见的口腔和口咽部晚期癌的症状。偶尔, 颈部淋巴结肿大的患者没有口腔或口咽部病损的症状。极端恶化的癌症出现溃疡性增殖性病损, 局部有坏死, 侵犯到周围组织, 比如骨、肌肉和皮肤。最后, 患者可能出现皮痿、难处理的出血、严重的贫血和恶病质。

发生于颊黏膜的癌症可能表现为一个周边隆起的溃疡, 或者表现为外生性或疣状增生或者其原发部位在咀嚼或放置槟榔的部位。在晚期, 这些病损侵入到邻近的骨组织和被覆的皮肤。舌癌表现为散在有小结节的红色区域, 或者表现为浸润很深的溃疡, 导致舌活动受限。这些肿瘤令人痛苦。口底癌起病为一片红色区域, 小的溃疡或者乳头状病损。多数患者出现不适或者在肿瘤区域有激惹症状。晚期会伴发流涎症。下唇癌通常起于唇红, 表现为硬结或者溃疡。上唇癌比较少见, 通常起源于皮肤, 向黏膜播散。牙龈癌通常表现为溃疡性增生性病损。牙槽嵴的肿瘤偶尔表现为修复体佩戴困难, 或者是疼痛和刷牙出血相关的牙齿松动。硬腭部的肿瘤通常表现为乳头状或者外生性生长, 而不是一个扁平的或者溃疡性病损。

软腭和悬雍垂癌通常表现为边缘隆起的溃疡或者像霉菌状生长的团块。扁桃体癌一般表现为一个外生性或者溃疡性病损。有时, 这些肿瘤表现为无症状的颈部淋巴结肿大。舌根癌就诊时往往处于疾病的晚期, 表现为溃疡、疼痛和硬结。

在南亚国家, 超过 2/3 的颊黏膜癌和牙龈癌患者出现颌下淋巴结肿大; 超过 3/4 的舌癌、口底癌和口咽癌患者出现颈部肿大, 预示临床上明显的淋巴结转移。在西方国家, 累及淋巴结的情况常出现在口咽部鳞状细胞癌。

影像学

口内片和牙片, 结合曲面断层, 有助于识别

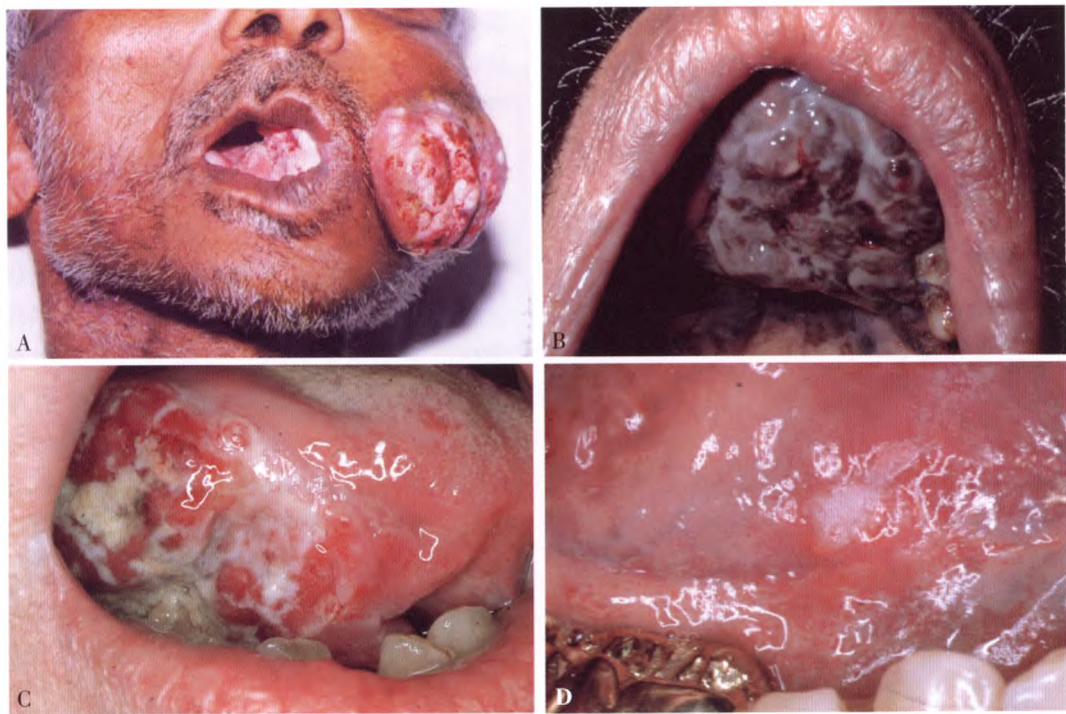


图 4.5 鳞状细胞癌。A. 在一个 65 岁咀嚼槟榔和吸烟的男性，发生左颊黏膜和表面皮肤的外生性肿物。B. 发生在左腭的外生性肿物。C. 舌鳞状细胞癌。D. 舌侧缘早期鳞状细胞癌。

肿瘤有无破坏下面的骨组织。CT 和 MRI 的三维成像通常用于辅助临床对原发肿瘤和区域淋巴结的评价和分期。CT 扫描或者 MRI 可以提供有关肿瘤局部扩散和淋巴结转移的更多信息。CT 扫描有助于评价皮质骨的破坏，MRI 有助于评价软组织的局部播散和神经血管的累及。在对口咽癌患者手术前评价的时候，CT 和 MRI 提供的软组织情况和局部解剖学定位使它们成为有用的手段。口咽癌远处转移不常见。偶尔，常规胸片检查可以排除肺部的转移。

相关诊断步骤

口腔癌患者理想的治疗和生存期取决于准确的诊断和对原发肿瘤及临床范围的准确评估。体检应该包括视诊、黏膜表面的触诊、口底的双合诊及颈部淋巴结的临床评价。

活检是最后的诊断。标本取自于临床上的可疑区域，避开坏死和溃疡的区域，可能需要多部位取材。

对于颈部淋巴结肿大并且在口腔或口咽部有明显原发灶的患者，活检总是取材于原发灶，而不是淋巴结。在这种情况下，可以应用细针吸细胞学确认是否累及淋巴结。

如果没有发现明显的原发灶，只有淋巴结肿大，淋巴结的细针吸活检有助于建立诊断。对于

细针吸活检无诊断，而高度怀疑鳞状细胞癌的患者，切除淋巴结活检是最后的方法，随后的治疗方法要服从于这个步骤。寻找隐蔽的原发灶包括直接咽喉镜检查及高度可疑部位诸如舌根，鼻咽部活检，以及通常的诊断性扁桃体切除，还有一些其他影像学辅助检查。开放的淋巴结活检只有在针吸活检不能确诊或者患者有可疑淋巴瘤的时候。

口腔和口咽部鳞状细胞癌患者在咽部或者喉部以及气管支气管和食管区有多发原发性肿瘤的危险，常规泛内镜检查通常被用于评价这些部位。

肿瘤扩散和分期

根据 TNM 分类来进行肿瘤的分期^{947,2418}。目前已有附加的标准用于评价微转移，即前哨淋巴结中的单个肿瘤细胞，和用分子生物学方法检测肿瘤。其中一部分将在后面的章节中讨论。

口腔鳞状细胞癌的局部播散，在早期阶段对于未放疗的组织是相对可预测的。它受局部解剖特征的影响。唇鳞状细胞癌向表面播散，然后向深部组织发展。口底鳞状细胞癌向表面播散而不是向深部发展，不可能浸润到下颌舌骨肌或者舌下腺，除非已到晚期。舌后缘的肿瘤，不管是直接起源的还是从口底向表面播散而来，都会向深

部发展。舌固有层的肌肉在各个方向以小束状排列，因此，肿瘤的浸润会遇到来自垂直方向的肌肉。肿瘤播散沿着阻力最小的肌肉束进入到舌。腭部肿瘤向表面播散而不是向深部发展。这种情况也适用于口咽部较晚期肿瘤。

对于舌以外的大多数口腔鳞状细胞癌，在一个区域播散的范围，可以通过其表面波及的范围来预测。舌和扁桃体的肿瘤能够浸润到表面完全正常的组织下面，浸润范围非常大。口腔鳞状细胞癌向骨组织浸润是一个常见的问题。下颌骨比上颌更常被波及。在有牙的颌骨，常沿着牙周韧带浸润下颌骨。在无牙颌，肿瘤沿着牙槽嵴直接进入松质骨骨小梁之间的骨髓腔¹⁶⁸²。这是由于牙齿缺陷的颌骨在被吸收的过程中，不能形成完整的牙槽骨的皮质。下颌骨的肿瘤可以累及下牙槽神经¹⁶⁸³。在特殊情况下，肿瘤可能向后沿着神经生长，恰好浸润到腭大孔的下面。起源于牙龈或者牙槽骨的肿瘤，和邻近部位波及到此处的肿瘤不太可能浸润下颌骨，除非它们通过牙周韧带或者缺牙的牙槽骨。通过神经孔浸润到下颌骨的情况，比如唇癌进入神经孔，确实会发生，但非常罕见。

在已放疗组织内的播散

肿瘤浸润到已放疗的软组织内将会更具有浸润性，而且比在正常组织内不易预测，结果如果需要切除的话，手术范围应该更大。不论肿瘤是否接近骨组织，它都可能浸润到已放疗的下颌骨，而且经常是多部位的¹⁶⁸²。

淋巴结播散

局部淋巴结播散恶化了口咽癌的预后。从原发灶到淋巴结的播散机制几乎都是通过栓子的形式。通过肿瘤附近的淋巴系统渗透的情况不太常见，而且对于它可以扩散至远隔淋巴结的说法是有争议的。然而，一旦肿瘤在颈部出现，淋巴结间播散的途径就是通过栓子或者渗透。颈部淋巴结按平面分级。从头颈部不同部位的淋巴回流是可以预测的¹⁸⁷⁹。口腔鳞状细胞癌转移的高危区位于Ⅰ，Ⅱ和Ⅲ区，Ⅳ区较少。虽然Ⅱ区最常被累及，有些肿瘤播散至Ⅲ区或Ⅳ区，和/或累及到Ⅰ区。因此导致“跳跃转移”（skip metastasis）的概念。实际上，淋巴系统回流很复杂，在许多患者来说并不总是遵循常规的转移顺序²⁸¹⁷。双侧淋巴结转移很可能发生于中线的肿瘤，特别是对舌后部或者软腭的肿瘤。累及淋巴结的肿瘤的包

膜外播散与预后不良有关²⁸¹⁹。

许多研究致力于从原发肿瘤的特征预测淋巴结转移的出现^{872,2820}。肿瘤的大小和部位与转移相关。肿瘤的分化并不是一个可靠的预测因素。浸润前缘的类型是一个有用的预测因素，非黏附性浸润前缘与转移的高危险性有关。其他与转移危险性有关的因素是浸润前缘的神经周围播散、淋巴血管系统浸润和肿瘤厚度。肿瘤厚度指从肿瘤浸润最深部到预测的原发灶表面，即忽略外生性生长或者溃疡的边缘部分。在诊断上，大于等于5mm的肿瘤预示淋巴结转移的危险度增加³⁹⁵。

血行播散

一直到最近，人们一直认为口腔和口咽癌沿血液系统播散的重要性要弱于局部和沿淋巴系统的播散。然而，它的重要性随着疾病局部控制的加强在增加。血管播散通常波及到肺部^{754,1958}。最可能预示这种播散的是颈部多个水平受累及。表明肿瘤进入循环最初通常是通过颈部的大静脉。从临床特点上看，血液播散位于第三位，在淋巴结包膜外播散之后。

前哨淋巴结活检

前哨淋巴结活检目前是一种备受关注的实验室技术²⁰⁵⁷，可用于评价临床预后，但并没有在所有的医疗单位开展。这种技术主要用于对临床阴性的颈部淋巴结转移进行分期，因而可以避免做颈清手术。如果临床上为N0的淋巴结而没有治疗，最终却发展成肿瘤，那么预后可能非常糟糕^{57,977}。研究表明，临床上N0淋巴结的隐匿性转移只发生在非常少的患者身上⁷⁵³。因此，如果对于有阴性淋巴结的患者都作颈清的话，无论是预防性的，或作为分期的一个方法，大部分手术是没有必要的，因为会发现这些患者无颈部转移。前哨淋巴结是肿瘤淋巴回流的第一站。如果前哨淋巴结没有肿瘤转移，那么，淋巴池也不会有转移，颈清手术是不需要的。相反，前哨淋巴结阳性的患者需要作进一步的治疗。前哨淋巴结的确定要结合淋巴闪烁扫描和在原发灶注入蓝色染料再取样回流的淋巴结。事实上，许多病例中²³⁴⁵，存在多个前哨淋巴结，表明肿瘤可能从不同的部位，向一个以上的第一阶梯淋巴结回流。

病理医师应对前哨淋巴结进行彻底检查。一般是按淋巴结的最大径分切淋巴结，然后进行广

泛的取材。有些病理医师对分切的新鲜淋巴结进行冷冻切片。此时重要的是将分切开的面冷冻在一个平面上，只检测最初的几张切片，这样就可以确保检测到处于此阶段的尽可能小部分的淋巴结，而不至于对淋巴结进行整体检测。接着，对前面冰冻的标本进行石蜡包埋，HE 染色。如果镜检未见肿瘤，则需要对剩余标本进行更彻底的角蛋白的免疫组化检查。真正的连续切片在常规中是不实际的，一个折中的办法是每隔 150 μ m 切片，进行 HE 染色和 AE1/3 免疫染色的检查²²⁰²。这些切片的重要性是免疫组化可疑区域可以用显示肿瘤细胞的 HE 切片鉴别，但也要鉴别其他原因导致的角蛋白阳性，比如淋巴结中包含的正常涎腺导管上皮，或者甲状腺滤泡，包括隐匿的转移或侧方异位的甲状腺。另外一种不太常见的情况是角蛋白阳性，但 HE 切片上表现为非常强的嗜伊红染色，看起来不像肿瘤细胞。

对于前哨淋巴结的解释需要足够的病理经验。病理评估的结果可能是出现转移、微转移、直径小于 2mm 的实体瘤、或者单独的肿瘤细胞²⁴⁷⁷。微转移的定义¹⁰⁷³为捕获和种植细胞。这些细胞可能与血管或淋巴窦壁接触，或者是血管外的。淋巴管或血管内的、不与管壁接触的单个细胞或小团细胞被定义为孤立（isolated）的肿瘤细胞。

组织病理学

鳞状细胞癌的组织学特点已在第 3 章有关喉咽部、喉和气管肿瘤中讨论过。口腔和口咽部的情况与咽喉部的肿瘤没有明显的不同。个别口咽部肿瘤表现为不同的组织学亚型，预后也不同。

这将在后面的章节中涉及。非常重要是假上皮瘤样增生（PEH）与鳞状细胞癌不同。PEH 可以发生于颗粒细胞瘤的黏膜、腭部的坏死性涎腺化生和乳头状增生。PEH 合并有炎症，部分发生于接受放射后，可能与鳞状细胞癌不易鉴别。

对于有经验的病理学家来说，大部分鳞状细胞癌是不难诊断的。然而，困难的是甄别出浸润的最早期阶段。在这方面没有公认的标准。需要仔细检测上皮的最深层和上皮与固有层的交界处。当同时合并有明显炎症浸润的时候，这一检测通常会变得更加困难。相关的特征包括失去组织学上良好的交界、以前描述的基底膜消失和基底层次紊乱、基底细胞部分被更大的不规则细胞取代，胞质突起深入结缔组织。在一些病例中，细胞异型性和有丝分裂的程度可以提示为恶性肿瘤，但是这些并不总是出现。从某种程度上讲，早期浸润的判断带有主观性。对于病理学家，向临床医师解释难点是重要的。有些病理学家会指出，当有明确的浸润证据的时候，他们感觉病变应该被认为是早期浸润癌。

体细胞遗传学

口腔和口咽部鳞状细胞癌的遗传学表型有一些变异，这反映出各种致癌剂的部位特异性影响和不同的临床特点。例如，烟草中的致癌物质会增加 TP53 突变²⁶⁸。与吸烟患者引起的癌症相比，不吸烟的癌症患者具有较少的 TP53 突变，这一规律不成比例地与女性有关，尤其在舌部，影响非常年轻或非常老的患者^{1351,2258}。对于口咽癌来说，致癌性人类乳头瘤病毒（HPV）特别是 HPV-

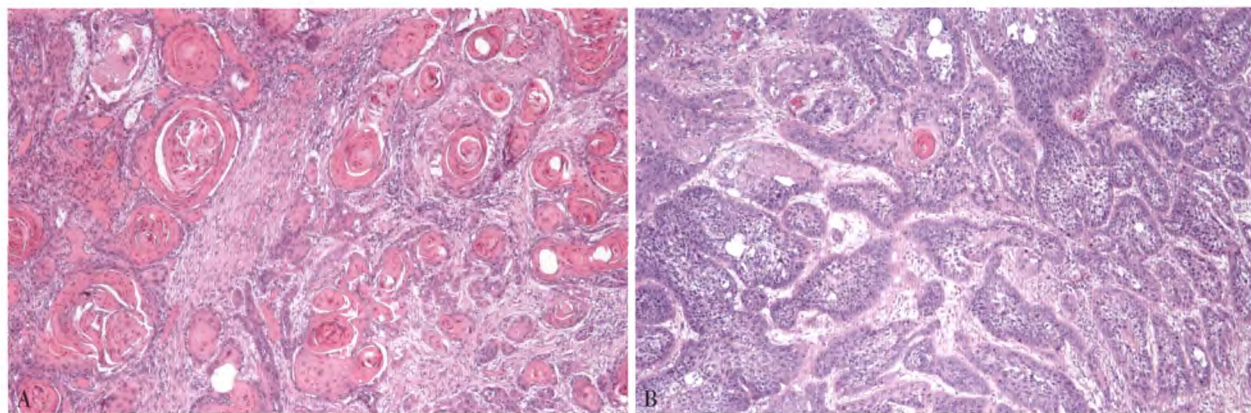


图 4.6 A. 高分化鳞状细胞癌（SCC），大量的角化珠形成是其特征。B. 中分化鳞状细胞癌，肿瘤形成大的有角化珠的相互吻合区。角化珠不多，大部分肿瘤细胞有明显的细胞核非典型性。

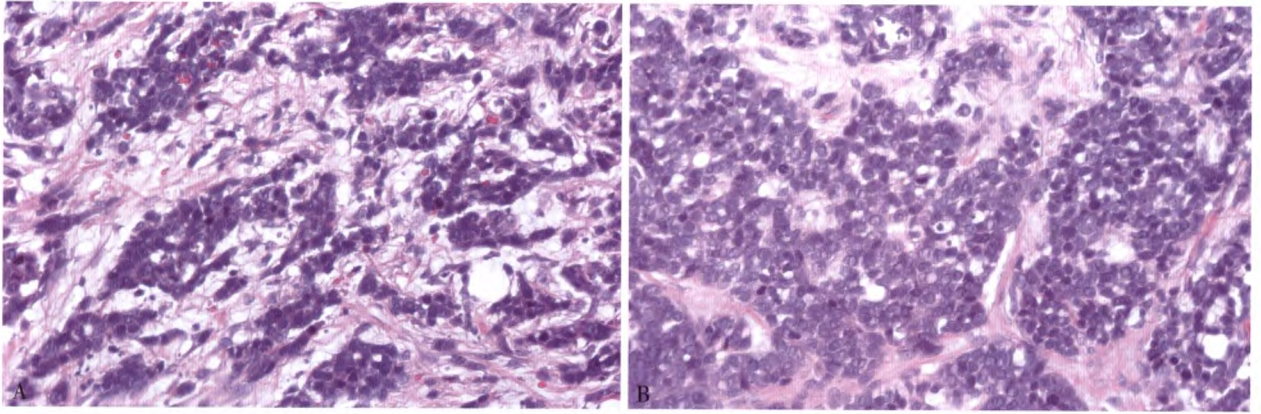


图 4.7 低分化 SCC。A. 肿瘤形成条索和小巢，细胞核具非典型性，很少的边缘性胞质。B. 低分化 SCC 的细胞核倾向于呈泡状。该肿瘤的细胞较 A 图中的更具黏附性，形成更大的巢。

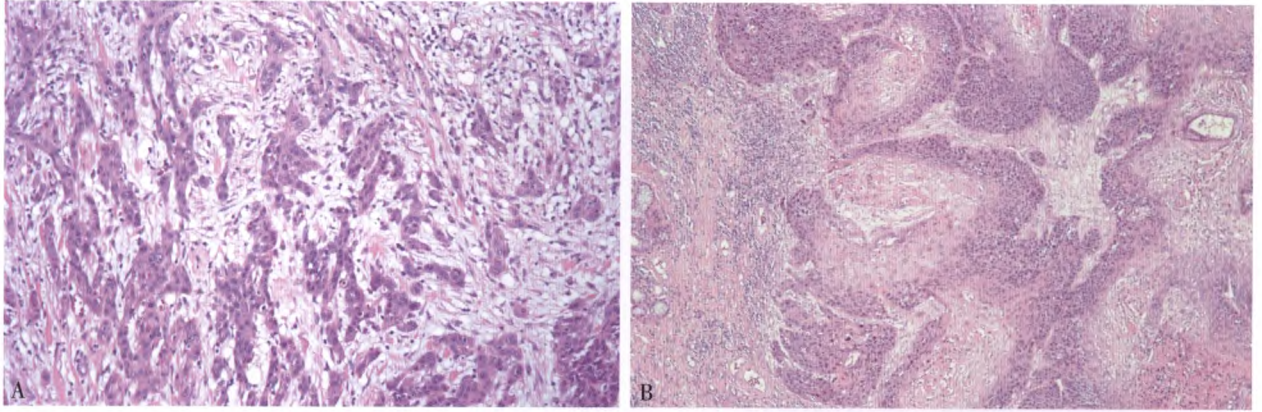


图 4.8 鳞状细胞癌 (SCC)。A. 弥漫浸润性 SCC 的生长方式，肿瘤形成小条索。该生长方式者预后不佳。B. 中分化 SCC 呈大团块生长，较 A 图中的生长方式者预后好。

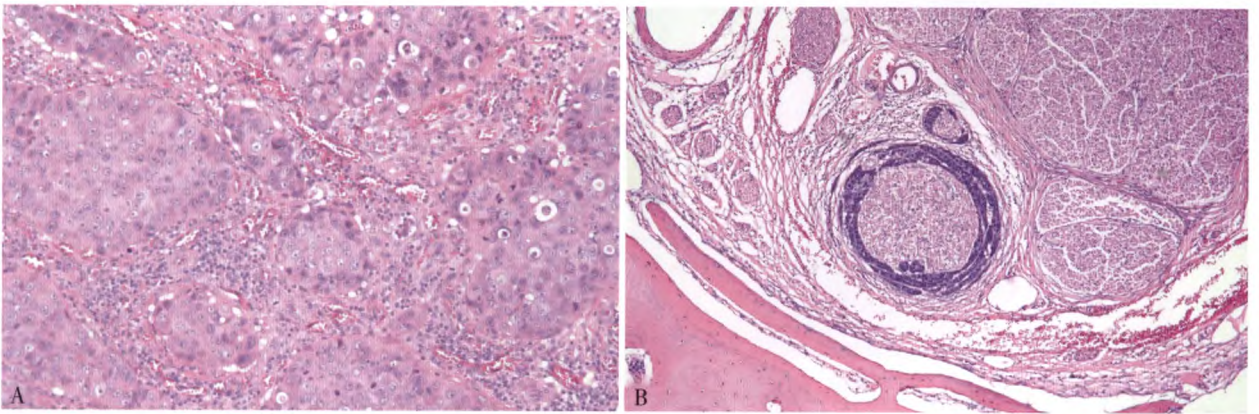


图 4.9 鳞状细胞癌 (SCC)。A. 中分化 SCC，肿瘤间质中有密集的淋巴细胞浸润。B. SCC 有神经周围生长，沿下牙槽神经扩展。

16 是非常重要的病因学因素。超过 50%的口咽癌整合有 HPV DNA^{60,888,1999}。E6 和 E7 病毒肿瘤蛋白结合并且分别使 TP53 和成视网膜细胞瘤基因产物失活,使两个在细胞周期调控²⁷⁸⁸ 中非常关键的通路分离。这些 HPV 阳性的口咽部肿瘤组成了一个特征性的病理疾病群,具有自己的临床特点和形态学的基底细胞样表现^{888,1012,2072}。表明遗传特征可能在判断预后和决定治疗方式方面具有重要作用¹⁶⁹¹。

遗传学证据已澄清了“区域癌变”的含糊概念。在多数情况下,即使不是全部,上消化道的多发性原发癌来源于同一个克隆的前体细胞,经历同一个早期遗传变异过程^{187,2271}。遗传上的证据有助于解释在看似完整切除肿瘤后的局部肿瘤复发。在许多病例中,肿瘤的局部复发反映出遗传上损害的细胞已超出临床外科切除边界和显微镜下的癌症边界^{268,1626,1982,2777}。

对于头颈部鳞状细胞癌患者口腔中棉拭子或漱洗下的脱落细胞进行微卫星分析发现,他们都有与原发肿瘤相同的遗传改变,提示唾液的非侵入性特异性 DNA 序列变异测试可以作为一种鉴别患者处于浸润前或浸润性肿瘤的方法²⁴³⁰。在患

者循环血浆或血清中发现与头颈部原发鳞状细胞癌的不同克隆遗传改变,提示一种探测早期癌变

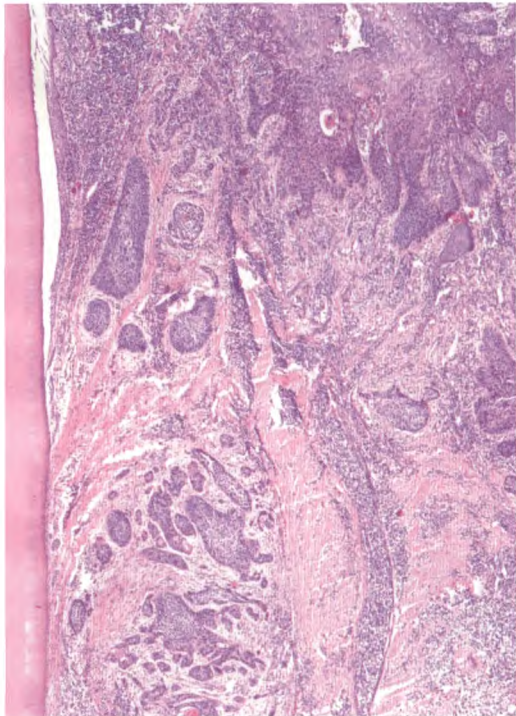


图 4.10 SCC 浸润牙周韧带。

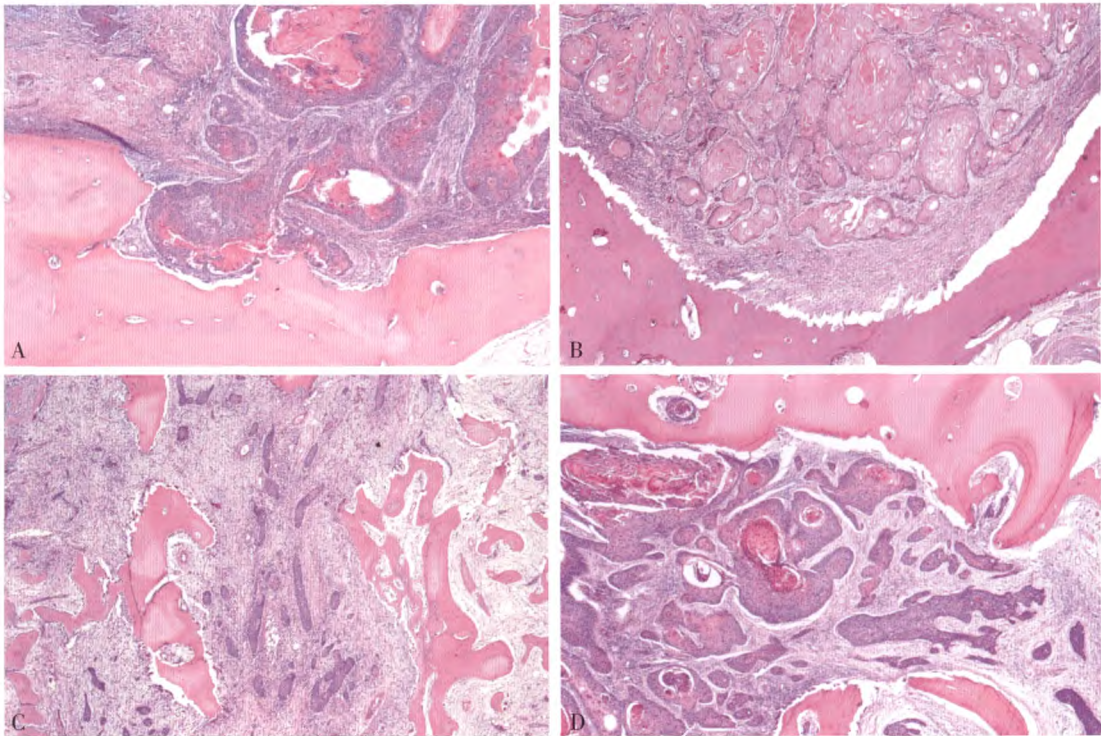


图 4.11 鳞状细胞癌 (SCC)。A. 下颌骨表面侵蚀,已破坏骨皮质。因为无骨髓扩散,此例尚不够 T4 的标准。B. SCC 碟形侵犯。此例肿瘤生长造成相当的骨丧失 (符合 T4)。C. SCC 广泛浸润下颌骨骨髓 (T4),同时有中度破骨细胞介导的骨吸收。D. SCC 弥漫性下颌骨侵犯。

和监视肿瘤发生的机制¹⁸⁵³。在肿瘤切除边缘检测个别癌细胞的高度敏感的遗传分析方法，具有预测肿瘤复发的应用前景^{268,1983}。

预后及预测因素

肿瘤大小和淋巴结情况是最主要的预测因素²⁰⁶⁰。组织学分级与预后关系不大^{1292,2195}。只有当评价肿瘤最深的浸润边缘时，分级的价值才会有所提高^{291,292,1927,2818}。具有推进缘的肿瘤，其浸润性要弱于由于黏着性丧失而表现为小条索或单个细胞的分散浸润性肿瘤^{1325,2132,2342,2653,2841}。能够影响预后的主要危险因素是两个或更多区域淋巴结转移、淋巴结包膜外浸润或者切除边缘有肿瘤¹⁴²⁹。其他与预后较差相关的重要组织学特征是肿瘤厚度、血管浸润。能够明确预测预后的分子标志尚不确定^{428,1052,1561,2106}。

疣状癌 (verrucous carcinoma)

ICD-O 编码：8051/3

虽然不常见，但 75% 的疣状癌发生在口腔。表现为外生性，疣状，缓慢生长，具有推进缘的鳞状细胞癌的变异型。常发生于老年男性^{950,1251,1677,1695,2621}。长期使用无烟烟草是口腔疣状癌的主要病因学因素。人类乳头瘤病毒亚型 16 和 18 感染占口腔疣状癌的 40%^{1927,2349}。开始时为边界清楚、细的白色角化斑块，迅速变厚，发展成乳头状（钝头）或者疣状（尖头），表面有突起。有时肿物表现为红斑或者粉红的丘疹。病变颜色依赖于角化程度和宿主对肿瘤的炎症反应。此肿瘤通常表现为宽的基底或者无蒂，病变在诊断时由于向两侧生长，范围可能已非常广泛。极少数菌样生长的病例出现某种程度的蒂。无烟烟草角化症（烟袋）经常出现在咀嚼烟草或使用鼻烟的患者肿瘤的邻近黏膜表面。除非感染或进入颌骨的牙槽神经，疣状癌是一种无症状的疾病。不出现溃疡和出血，除非在大片病损中出现小灶性的鳞状细胞癌。

疣状癌由厚的棒状乳头和具有明显角化的分化良好的鳞状上皮钝性基质内陷构成。鳞状上皮缺乏一般恶性肿瘤的细胞学改变，细胞比鳞状细胞癌中的大⁴⁸⁹。有丝分裂偶见，见于基底层。S 期细胞也主要局限在基底层⁷³⁷。疣状癌呈推进式侵犯基质，无浸润边缘。常见较多的淋巴、浆细

胞反应。可见上皮内的微脓肿，广泛的角化可以引起异物反应。

周边黏膜表现为从增生到疣状癌的渐变过程。下陷生长的上皮通常环绕疣状癌的周边，这是深部活检的理想部位^{174,1192}。如果有广泛的外科切除而不做颈清手术，5 年无病存活率是 80%~90%。虽然 8% 的患者在此期间需要至少一次其他的外科处理^{1870,1927}。通常治疗失败发生在有广泛浸润或因为无关的系统疾病而不能忍受广泛切除手术的患者。目前，对于口腔疣状癌尚无分子或其他标志物具有预测性意义。然而 1/5 的肿瘤与鳞状细胞癌共存，这些鳞状细胞癌如果不做广泛的组织学切片不易被发现¹⁹²⁷。这些杂交瘤更易局部复发，稍有向同侧颈部转移的倾向。

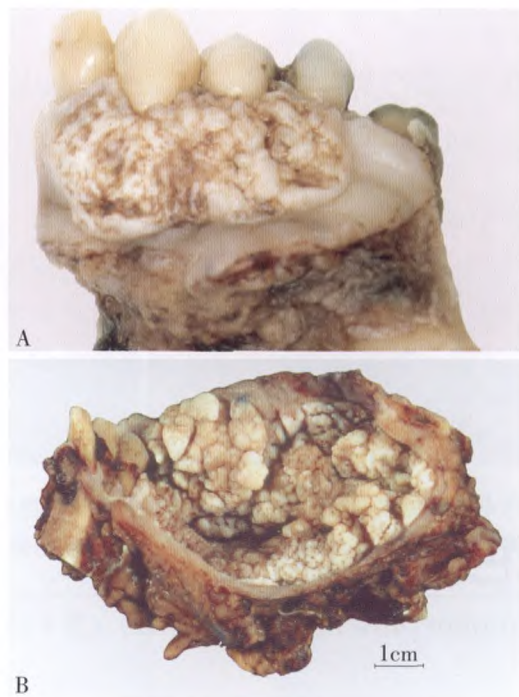


图 4.12 A. 牙龈疣状癌 (VC)。B. 牙龈 VC，向侧方累及颊黏膜。

基底样鳞状细胞癌 (basaloid squamous cell carcinoma)

ICD-O 编码：8083/3

这一肿瘤在口腔不常发生，口咽部稍多见。将在喉咽部、喉和气管肿瘤的章节内介绍。

乳头状鳞状细胞癌 (papillary squamous cell carcinoma)

ICD-O 编码: 8052/3

这一肿瘤在口腔和口咽部很少见, 除非作为一个大体积鳞状细胞癌的组成部分。将在喉咽、喉和气管肿瘤的章节内介绍。

梭形细胞癌 (spindle cell carcinoma)

ICD-O 编码: 8074/3

这一不常见的亚型在喉部比在口腔和口咽部更常见, 将在喉咽、喉和气管肿瘤的章节内详细介绍。

棘层松解性鳞状细胞癌 (acantholytic squamous cell carcinoma)

ICD-O 编码: 8075/3

唇部是口腔的常见部位。无特异的临床特点, 镜下特点在喉咽、喉和气管肿瘤的章节内介绍。这一肿瘤的变异型被认为是假血管性鳞

状细胞癌。

腺鳞癌 (adenosquamous carcinoma)

ICD-O 编码: 8560/3

在口腔中, 这是一种含边界清楚的腺癌区的鳞状细胞癌, 但绝大多数情况下被认为是鳞状细胞癌的一个部分。将在喉咽、喉和气管肿瘤的章节内介绍。

穿掘性癌 (穿掘性上皮瘤) (carcinoma cuniculatum [epithelioma cuniculatum])

ICD-O 编码: 8051/3

这一罕见的口腔癌与常发生于足部浸润到骨组织的病损相似。口腔部位的肿瘤表现为复层鳞状上皮增生, 具有宽大的钉突, 中央含角质, 以及含角质的隐窝, 穿掘至骨组织内, 但是没有明显的细胞学上的恶性表现⁴⁰。活检的病理诊断非常困难, 需要综合考虑临床和放射学特点。

淋巴上皮癌

(lymphoepithelial carcinoma) (图 4.13)

定义

淋巴上皮癌 (LEC) 是一种分化较差或者未分化的肿瘤, 伴有明显的反应性淋巴浆细胞浸润, 其形态学上不易与鼻咽部的有较多淋巴浆细胞浸润的非角化癌相区别。

ICD-O 编码: 8082/3

流行病学

LEC 在口腔和口咽部罕见, 占全部口腔和口

咽部癌的 0.8%~2%^{1339,2741}。见第 2 章。

病因学

只在有限的一些病例中^{819,856,1802,1875,2405}检测到爱波斯坦-波恩病毒 (EBV)。中国患者常是 EB 病毒阳性, 但是高加索人常为阴性。EB 病毒这种种族上的差异与发生在大涎腺上的 LEC 情况相似。见第 5 章。

临床特点

患者常出现口内肿块, 溃疡。部分患者可以

双侧发病^{801,2038}。一部分患者由于区域淋巴结转移而表现为颈部肿块¹¹⁹。

部位和转移性播散

超过 90% 的口腔和口咽部的 LEC 发生于扁桃体和舌根。少部分发生在腭部和颊黏膜^{444,694,2822}。大部分病例有区域淋巴结转移（就诊时比例约 70%）^{119,444,1339}。远处转移常见于肝和肺¹¹⁹。

组织病理学

口腔和口咽部的 LEC 形态上与发生在鼻咽和鼻窦的 LEC 不易区分。表面上皮通常是完整的。肿瘤具有侵袭性，由片状和簇状排列的合体样

细胞构成，具有泡状核、明显的核仁，细胞界限不清楚。肿瘤岛和间质内见丰富的淋巴浆细胞浸润，间质可为结缔组织增生性的。肿瘤细胞呈全角蛋白和上皮膜抗原免疫染色阳性。原位杂交检查见中国人口腔和口咽部 LEC 有 EB 病毒编码的 RNA (EBER)。

预后及预测因素

口腔和口咽部的 LEC 对放射线敏感，大多数病例可以达到局部控制，即便出现区域淋巴结转移¹³³⁹。局部复发、区域和远处转移的比例分别为 3%、5%、19%⁴⁴⁴。远处转移者预后不佳。

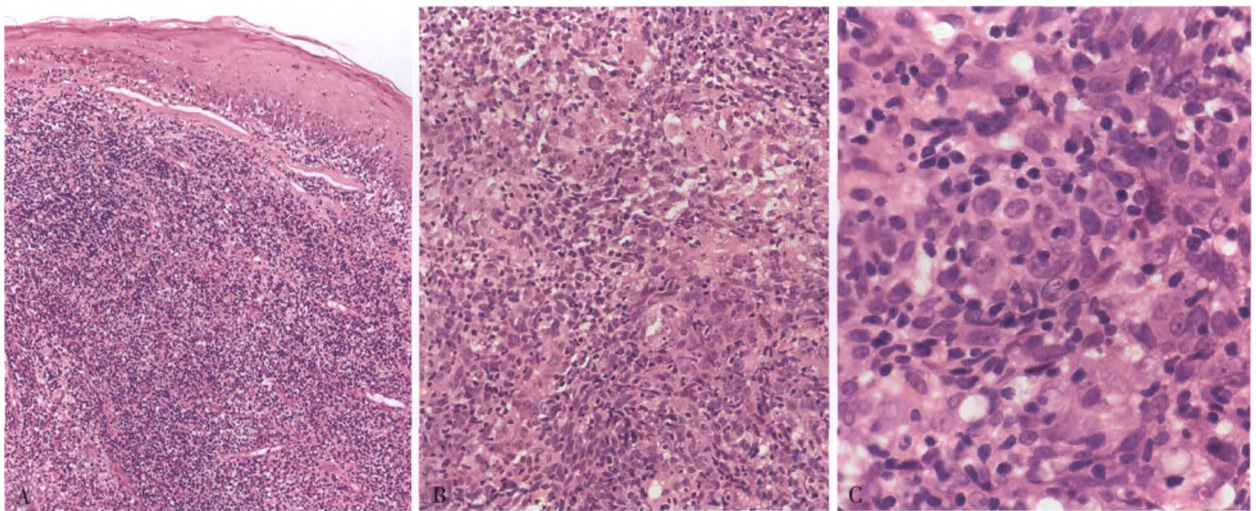


图 4.13 A. 扁桃体淋巴上皮癌。表面完整的上皮下有肿瘤浸润。此例由于密集的淋巴浆细胞性浸润，肿瘤岛不易识别。B. 肿瘤岛和片与淋巴细胞和浆细胞紧密混合。C. 腭淋巴上皮癌。癌细胞有明显的细胞边界、浅染的核和明显的核仁。癌细胞间可见许多淋巴细胞。

上皮性癌前病变

(epithelial precursor lesions) (图 4.14~4.15)

对于癌前病变的病理评价，整个上消化道是相似的。相关叙述见咽喉、喉和气管肿瘤。

临床特点

口腔和口咽部的主要癌前病变是白斑和红斑

(erythroplakia/erythroplasia) 或者红白斑。多数白斑没有异常增生，是一种增生性病变。红斑和红斑异常增生的比例很高，通常程度较严重。多数白斑不会恶变，甚至去除局部刺激因素后可以消退。