

口腔疣狀癌之臨床及組織學之研究

魏丕勇 陳中和 陳鴻榮
林正仲 林立民

口腔疣狀癌為鱗狀細胞癌之一異型，在臨床上不易與鱗狀細胞癌或疣狀上皮增生區別。其組織病理學上的特徵與偽上皮瘤性增生，角化棘皮瘤等病變又很相近，須仔細鑑別診斷，且其致病因素及治療方式又有各種不同的論點，造成臨床上的困擾。本研究為對高雄醫學院自1981至1986年所診斷為口腔疣狀癌的16個病例，作一臨床與組織病理學的研究。幾乎所有的文獻報告都認為口腔疣狀癌與使用煙草有關，但我們發現在南台灣嚼檳榔為口腔疣狀癌的主要原因，而非使用煙草。手術切除後預後良好，放射線治療與化學藥物治療則可作為輔助性治療。

Key words: verrucous carcinoma

(Kaohsiung J Med Sci 4: 140-146, 1988)

1941年Friedell⁽¹⁾首先由“乳突狀疣狀癌 (papillary verrucoid carcinoma)”來描述口腔內的一種特別形式的鱗狀細胞癌。到了1948年Ackerman⁽²⁾則代之以“疣狀癌 (verrucous carcinoma)”，並提出其臨床上與組織學上的特徵。自此疣狀癌被認為是一具局部侵犯，生長緩慢，罕見轉移的上皮腫瘤。

臨床上，疣狀癌可發生在口腔以外之頭頸部，如咽喉、食道、鼻腔；另外在皮膚⁽³⁾及生殖器官⁽⁴⁾也可發生。但以口腔為最常發生的部位⁽⁴⁾。

口腔疣狀癌約佔口腔內上皮癌的2-4.5%^(4,5)，最常發生在頰粘膜，約佔40~50%^(6,7)，齒槽脊粘膜約佔25~30%，其次為齒齦或舌部、腭部。多發生在50~80歲的老年人，而以男性較易發生⁽⁸⁾。幾乎所有文獻均認為口腔疣狀癌與使用煙草有關^(4,9,10,11)，此外也有學者認為與不合適的義齒或口腔衛生不良有關。疣狀癌與一般鱗狀細胞癌的主要不同點在於前者生長緩慢，具外生性疣狀或乳突狀表面，罕見轉移。組織學上，疣狀癌主要特徵為乳突狀或疣狀上皮增生，表面伴有過度角質化，在乳突間裂隙常見不全角化帶壓填。由於其增生

上皮通常分化良好，少見顯著的浸潤生長，基底膜完整，所以常被誤診為良性腫瘤。疣狀癌的治療，目前大部分學者認為經由手術切除^(1,2,4)即有良好預後。

自Ackerman提出疣狀癌定義命名後至1985年，各家發表病例已超過500個，於1987年第一屆國際口腔癌及腭骨腫瘤會議上，印度學者Rajendran更一次提出426個病例，但疣狀癌的診斷標準仍未統一，診斷仍相當困難，治療方式也意見不一，故本研究就以上問題作一探討。

材料與方法

本研究是回顧1981至1986年，經高雄醫學院口腔病理醫師與口腔外科醫師，依其臨床特徵及組織病理切片檢查，確認為疣狀癌的16個病例，作一臨床與組織病理學的研究。追蹤資料的來源主要為醫院病歷記載或患者親自返院接受檢查，如未能返院接受檢查的病例，我們則利用電話或信件詢問是否有復發的症狀，或口腔內有不尋常的改變。所有病例均被詢問是否有使用煙草、酒、檳榔的習慣及使用的方式及數量，並檢查是否有不合適補綴物存在及口腔衛生情形。所有檢體均浸入10%福馬林中固定，並利用H.E.染色，並作連續切片。

所有患者均先接受手術治療，再發者才接受放射線治療或化學藥物治療。

組織病理診斷的標準，主要是依據 Ackerman⁽²⁾所提出的疣狀癌特徵，再加上其他學者的發現^(12,13)，整理如下：

- (1) 為疣狀或乳突狀，緻密的角質表面。
- (2) 與周圍正常組織有明顯的邊界。
- (3) 有寬鈍如杵狀的上皮嵴 (epithelial ridge)。
- (4) 底層呈現一種特有的推進式侵犯 (pushing invasion)。
- (5) 鄰近的結締組織有發炎細胞浸潤，通常為單核細胞。〔(1)至(5)項組織學表現請見 Fig. 1〕。
- (6) 細胞有或無發育異常的改變。
- (7) 上皮有不全角化帶，尤其在乳突間溝隙。
- (8) 大部分學者認為基底膜往往完整，少有破壞現象，但有些病例基底膜被破壞。
- (9) 常見個別細胞角質化。〔(6)(8)(9)項組織學表現請見 Fig. 2〕。

另外有文獻報告患者可能伴有念珠菌感染⁽¹⁰⁾。Eisenberg 等人⁽¹¹⁾則提出細胞可能有 Viral modification 的改變，本研究並未作這方面深入的探討。



Fig. 1. Photomicrograph showing marked epithelial proliferation with broad, blunted epithelial ridges, outward projection and downward invasion. Adjacent mucosal tissue exhibits epithelial atrophy and fibrosis. (H.E. $\times 4$)

結 果

本研究依患者的性別、發病年齡、發病位置，是否有骨破壞及頸部淋巴腫大，T N M臨

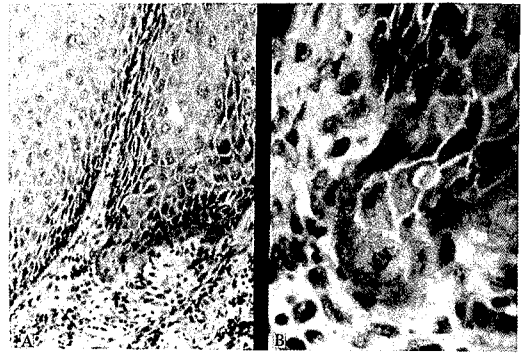


Fig. 2. Histopathologic features show small foci of the disintegrated basement membrane (A), under high magnification (B). The dysplastic cells show basilar hyperplasia, loss of orientation of cells and hyperchromatic nuclei with mild pleomorphism. Mononuclear inflammatory cell infiltration was seen in the underlying fibrous connective tissue stroma. (H.E. (A); $\times 100$, (B); $\times 400$)

床分類；及可能致病因素如使用煙草、酒、檳榔的習慣，是否有不合適義齒，是否伴有口腔粘膜下纖維化症。患者接受治療的情形及預後作統計分析 (Table 1.2.3)。16位患者中男性13例，女性3例，後者均為70歲以上。平均年齡為60.1歲。本研究中有許多病變太大，擴張到鄰近的解剖位置，經詢問患者發現最初發病位置，在頰粘膜者有6例，齒齦或齒槽粘膜者有6例，舌有2例，腭粘膜有1例，唇1例。依T N M臨床分類 (1978 U. I. C. C.) 其中 stage I 6例，stage II 3例，stage III 7例。有6例可摸到頸部淋巴腫大，作活體切片後，發現均為發炎反應，並無癌細胞轉移。有4例可發現腭骨被腫瘤所破壞，但並無病理性骨折發生。患者從症狀出現至初診時間，由2個月至3年不等，平均11.1個月。

其中有抽煙習慣的7例，(本研究並未發現有嚼煙草或吸鼻煙的習慣)。有喝酒習慣的5例，12例有嚼檳榔的習慣(其中純嚼檳榔者有5例，另有7例同時伴有抽煙或喝酒的習慣)，並發現11例有口腔粘膜下纖維化症，均為嚼檳榔的患者。3例有不合適補綴物存在，並無上述習慣。(Table 2)

治療方式及預後：所有患者均曾接受手術切除，其中11例在第一次手術後被控制(患者



Table 1. Sex, Age, Location, Stage, Bone Destruction and Time Lapse from First Symptom to Diagnosis in Patients with Oral Verrucous Carcinoma.

P't No.	Sex	Age (years)	Location	Stage	Bone destruction	Time lapse from first symptom to diagnosis
1	M	40	A.M.*	T2N1MO	+	2m
2	F	77	A.M.	T2N1MO	+	3m
3	M	58	A.M.	T1N1MO	-	3m
4	M	59	Tongue	T1N1MO	-	1y
5	M	73	A.M.	T1N1MO	+	2y
6	M	52	B.M.**	T1N1MO	-	2m
7	F	72	A.M.	T2N1MO	+	1y
8	M	70	B.M.	T1N1MO	+	2m
9	M	40	B.M.	T3N1MO	-	1y
10	M	50	B.M.	T1N1MO	-	2m
11	F	71	B.M.	T2N1MO	-	2y
12	M	55	Tongue	T2N1MO	-	1y
13	M	50	Lip	T2N1MO	-	2y
14	M	53	B.M.	T2N1MO	-	3y
15	M	64	A.M.	T2N1MO	-	6m
16	M	78	Palate	T1N1MO	-	2m

* A.M.: Alveolar Mucosa, ** B.M.: Buccal Mucosa

Table 2. Occurrence of Ill-fitting Dentures, Smoking, Alcohol and Betel Nut Usage in Patients with Oral Verrucous Carcinoma.

P't No.	Ill-fitting denture	Smoking habits	Alcohol usage	Betel nut chewing	Submucous fibrosis
1	-	+	+	+	+
2	-	+	-	-	-
3	-	-	-	+	+
4	-	+	+	+	+
5	+	-	-	-	-
6	-	-	+	+	+
7	-	-	-	+	+
8	-	+	+	+	+
9	-	-	-	+	+
10	-	-	-	+	+
11	+	-	-	-	-
12	-	+	-	+	-
13	-	+	+	+	+
14	-	-	-	+	+
15	-	+	-	+	+
16	+	-	-	-	-



經過一年到六年的追蹤未曾再發)。有 5 例再發，再發病例中有 1 例在術後 3 個月時再發，因患者身體狀況不適合再次接受手術而改以放射線治療，病況未受控制，於術後一年病逝。另有 1 例在術後 2 個月再發，也因同樣理由而改以放射線治療及化學藥物治療，因化學藥物治療引起併發症於術後 4 個月病逝。另有 1 例在術後 5 個月再發並轉變成鱗狀細胞癌，因患者不願再接受手術，而改以放射線及化學藥物治療，因病況未改善，而自行回家接受中藥治療後，即失去聯絡。另有 2 例再發後，即不願再接受治療，而改服中藥治療，均於術後一年病逝，死因不明。(Table 3)

在組織學上，所有病例均呈現疣狀或乳突狀生長，上皮表面有角化層增生，上皮增厚現象，有寬鈍呈杵狀的上皮嵴，結締組織有發炎細胞浸潤，及裂隙有不全角化帶，有增生上皮向底層結締組織作推進式侵犯。故上述組織學特徵為診斷口腔疣狀癌的主要依據。有 8 例基底膜被破壞，故基底膜是否完整，並非診斷口腔疣狀癌的主要依據。有 12 例有不同程度的上皮細胞變異，如不正常的細胞分裂、細胞排列失去整齊性、染色質濃染，增加細胞核對細胞質的比例，細胞形狀變為怪異等等；細胞的發育異常改變並非所有病例均有，且程度上不一。有 5 例有個別細胞角質化。有 2 例於上皮細胞中發現核周暈輪(perinuclear halo)，因未作特殊染色，無法確認是否與濾過性病毒有關。(Table 4)

Table 3. Result of Therapy

Treatment	No. of cases	Cured	Recurred
S.T.	16	11	5
S.T.+R.T.	1	0	1*
S.T.+R.T.+C.T.	2	0	1+1**

S.T.: Surgical Treatment, R.T.: Radiotherapy, C.T.: Chemotherapy

*: Pt recurrence 3 months post operation, then received R.T., died 1 year post operation.

**: Pt recurrence 2 months post operation, then received R.T.+C.T., died 4 months post operation.

Recurrence rate after surgery: $5/16 = 31.25\%$

討 論

由文獻^(4,10,13)得知，口腔疣狀癌主要出現在 60 歲以上的老人，本研究的病例平均年齡為 60.1 歲，與世界各地區類似。大部分研究顯示男性較易發病^(10,14)，但也有報告指出女性較多⁽¹³⁾，此種現象可能與各地區的風俗習慣有關，例如女性也有嚼煙草或吸鼻煙的習慣。本研究為男性較多(13:3)。由文獻^(6,7)得知頰粘膜為最易出現的部位，其次為齒齦齒槽粘膜，本研究的好發部位與此相符，以頰粘膜及齒齦齒槽粘膜所佔比例較高。

從發病至初診時間，平均為 11.1 個月，甚至有一位長達 3 年才來求診，可見國人普遍對口腔疾病不大重視，此現象有賴醫療衛生機構及牙醫師們做進一步的口腔疾病知識推廣教育。

Jacobson⁽⁵⁾發現口腔疣狀癌若有頸部淋巴腫大，均為發炎反應。本研究有 6 例頸部淋巴腫大，經活體切片檢查，亦均為發炎反應；但有一病例後來轉變成鱗狀細胞癌時，其頸部淋巴呈現癌細胞轉移。可見雖然疣狀癌罕見轉移，但若變成鱗狀細胞癌時，便可能發生轉移現象。

雖然致病因素尚未確定，但一般學者⁽¹⁵⁾認為煙草為疣狀癌的主要致病因素之一，本研究發現有抽煙習慣的有 7 例(純抽煙而無其他習慣者僅 1 例)，故無法證實抽煙為台灣南部口腔疣狀癌的主要致病因素。酒也被認為是致病因素之一，本研究有 5 例有飲酒的習慣，但均伴有其它習慣，本研究無法確定喝酒是否為口腔疣狀癌的致病因素。本研究發現有 12 例有嚼檳榔的習慣(純嚼檳榔者有 5 例，另外 7 例伴有抽煙或喝酒的習慣)，其中 11 例伴有口腔粘膜下纖維化症，並有不同程度的開口限制。嚼檳榔可引起口腔粘膜下纖維化症、白斑症或口腔鱗狀細胞癌，已由廣泛的研究認定。雖然嚼檳榔會直接引起口腔疣狀癌尚無文獻報告過，但本研究中 75% 的患者有嚼檳榔的習慣，故嚼檳榔與口腔疣狀癌的發生可能有關係，為本研究重要發現。由於本研究只有 16 例，要下定論證據不足，還有待更多的病例，再作進一步探討。另有學者⁽⁹⁾發現大部分的患者有不合適補綴物存在以及口腔衛生不佳。在本研究有 3 例並無上述各種習慣，僅有不合適補綴物存



Table 4. Histopathologic Findings

P't No.	Epithelial hyperkeratosis	Club-shaped rete pegs	Basement membrane pushing invasion or destruction	Parakeratin-filled crypt	Individual cell keratinization	Dysplastic change*	Stromal inflammation infiltration
1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	-	-	+
3	+	+	+	+	-	+	+
4	+	+	+	+	-	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	-	+	+
7	+	+	+	+	-	-	+
8	+	+	+	+	-	+	+
9	+	+	+	+	-	+	+
10	+	+	+	+	-	+	+
11	+	+	+	+	-	+	+
12	+	+	+	+	+	-	+
13	+	+	+	+	-	+	+
14	+	+	+	+	+	-	+
15	+	+	+	+	-	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+

* The criteria for dysplastic change: abnormal mitotic figures, loss of polarity (disorientation), hyperchromatism, increased N/C ratio, bizarre shape cell.

在，故不合適之補綴物所造成的長期刺激，亦可能為口腔疣狀癌的致病因素之一。以上所述僅就文獻上所提過的癌症致病因素作一探討，至於是否還有其它病因還須要更多的病例才能作進一步的研究。

在診斷方面：口腔疣狀癌的正確診斷相當困難，其在臨床上與口腔疣狀上皮增生或鱗狀細胞癌不易分別。Shear 及 Pindborg⁽¹⁶⁾曾提出 68 個口腔疣狀上皮增生的病例，在臨床上無法與疣狀癌分別。此外有許多疣狀上皮增生的病例同時伴有疣狀癌的病變。在顯微鏡下觀察，發現疣狀上皮增生主要具有從內往外生長的特性，而疣狀癌具有向內作推進式侵犯或有時可見基底膜被破壞現象 (Fig. 2)。故我們在作活體切片時，必須多切不同位置，以確定有無疣狀癌及疣狀上皮增生病變同時存在的情況，因未切到疣狀癌病變而誤診；當然在作活體切片時所切的深度要適當，且要包含周圍正常組織，檢體取出後要立刻固定好，不要扭曲變形，並作連續切片檢查，如此病理醫師才可以周

圍正常組織作依據，觀察上皮是由內往外生長，或是向底層作推進式生長，及基底膜是否有破壞，作一正確診斷。

因疣狀癌生長慢，罕見轉移，一般學者主張手術切除病變，不須作根治性頸部廓清手術，即可獲致相當良好的預後。雖有報告指出手術切除後仍易再發，這可能是不適當的切除所致。

Kraus 及 Percy-Mesa⁽⁴⁾認為用放射線治療是不當的，其理由是易導致退行性轉變 (anaplastic transformation)。然而多位學者不認為如此。McDonald⁽⁷⁾於 1982 年回顧在英國所發表的文獻，發現僅 4 例為放射線治療後發生退行性轉變。McClure⁽¹⁷⁾認為放射線治療與手術治療同樣有效。

另一方面化學藥物治療^(18,19)也被認為有好的療效。在本研究發現手術切除治療效果不錯，有 31.25% 再發，再發的 5 例中有 3 位因身體狀況不適合再次接受手術而改以放射線治療或合併化學藥物治療，且病況均未受控制，



但我們不能因此而下結論說放射線治療或化學藥物治療效果不好，因為此 3 例為再發腫瘤，侵犯範圍太廣，身體又太衰弱，它的預後本來就較差。若要正確的比較其療效，必須依 T.N.M. 分類，作對等的比較（亦就是均以原發性腫瘤做比較）才恰當。

由於手術治療有好的預後，疣狀癌為中度輻射線敏感性，化學藥物治療副作用又多。故我們主張疣狀癌的治療以手術切除為主，以放射線及化學藥物治療為輔。如有頸部淋巴腫大，應作進一步檢查，以決定是否要作頸部廓清手術，若作手術則以冰凍切片作快速診斷來幫助手術之成功。因為 Batsakis 等人⁽⁶⁾提出疣狀癌與鱗狀上皮細胞癌同時存在的理論，且發現此種 hybrid 疣狀癌與純疣狀癌在臨床上無法分別，而其再發率卻高很多。HanSen 等人⁽²⁰⁾提出增生性疣狀白斑 (proliferative verrucous leukoplakia) 的病名，認為增生性疣狀白斑會進行一連續性變化（從單純的白斑症可轉變成疣狀上皮增生或再繼續惡化成疣狀癌或鱗狀細胞癌）。故我們在增生性疣狀白斑進行的不同時期作活體切片檢查，可獲致不同的結果。所以我們在處理疣狀癌時，必須以治療鱗狀細胞癌的態度來處理，以防遇到 hybrid 疣狀癌或增生性疣狀白斑中的疣狀癌時期，所採的治療法過於保守。

參 考 文 獻

- Friedell HL, Rosenthal LM: The etiologic role of chewing tobacco in cancer of the mouth. Report of eight cases treated with radiation. *JAMA* 116: 2130-2135, 1941.
- Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surg.* 23: 670-678, 1948.
- Brownstein MH, Shapiro L: Verrucous Carcinoma of the skin, epithelioma cuniculatum plantare. *Cancer* 38: 1710-1716, 1967.
- Kraus FT, Percy-Mesa C: Verrucous carcinoma. *Cancer* 19: 26-38, 1966.
- Jacobson S, Shear M: Verrucous carcinoma of the mouth. *J Oral Pathol* 1: 66-75, 1982.
- Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rich DH: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. Part 15. *Head and Neck Surg* 5: 29-38, 1982.
- McDonald JS, Crissman JD, Gluckman JL: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 5: 22-28, 1982.
- Shafer WG: Verrucous carcinoma. *Int Dent J* 22: 451-459, 1972.
- Tornes K, Bang G: Oral verrucous carcinoma. *Int J Oral Surg* 14: 485-492, 1985.
- Sundstrom B, Mornstad H, Axell T: Oral carcinomas associated with snuff dipping. *J Oral Pathol* 11: 245-251, 1982.
- Eisenberg E, Rosenberg B, Krutchkoff DJ: Verrucous carcinoma: A possible vira pathogenesis. *Oral Surg* 59: 52-57, 1985.
- Medina JE: Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. *Arch Otolaryngol-Vol* 110, July 1984.
- McCoy JM, Waldron CA: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg Med Pathol* 52: 623-629, 1981.
- Enriquez RE, Cida B, Bahn SL: Verrucous carcinoma arising in an odontogenic cyst. *Oral Surg* 49: 151-156, 1980.
- Claydon RJ, Jordan JE: Verrucous carcinoma of Ackerman; a distinctive clinicopathologic entity: report of two cases. *J Oral Surg* 36: 564-567, 1978.
- Shear M, Pindborg JJ: Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 46: 1855-1862, 1980.
- McClure DL, Slinger WP, Wysocky GP: Verrucous carcinoma. *J Otolaryngol* 13: 1, 1984.
- Kanee B: Oral florid papillomatosis complicated by verrucous squamous carcinoma. Treatment with methotrexate. *Arch Dermatol* 99: 196-202, 1969.
- Grinspan D, Abulafia J: Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). *Int J Dermatol* 18: 608-622, 1979.
- Hansen LS, Olson JA, Silverman SJ: Verrucous leukoplakia. *Oral Surg* 60: 285-298, 1985.

A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF ORAL VERRUCOUS CARCINOMA

PEI-YEONG WEY, CHUNG-HO CHEN, HONG-RONG CHEN,
CHENG-CHUNG LIN and LI-MIN LIN

The term verrucous carcinoma was first used by Ackerman in 1948 to describe a variant of squamous cell carcinoma. The clinical appearance of verrucous carcinoma is distinguished from verrucous hyperplasia and squamous cell carcinoma with difficulty. Verrucous carcinoma may be confused histologically with pseudoepitheliomatous hyperplasia or other benign papillary epithelial lesions and keratoacanthoma. There is much confusion in the literature as to the etiologic factors and the appropriate therapeutic method. In this study, 16 cases of oral verrucous carcinoma were collected from Kaohsiung Medical College from 1981 to 1986, for clinical and histopathological study. Nearly all reports found a close connection between the development of verrucous carcinoma and the usage of tobacco. This present study considered betel nut chewing as one of

the possible etiological factors in Southern Taiwan area for oral verrucous carcinoma. This study also showed that adequate surgical excision is the proper treatment of choice. Radiotherapy and chemotherapy should be reserved for palliative treatment. Only meticulously manipulative biopsy can make an accurate diagnosis. If verrucous carcinoma transfers to squamous cell carcinoma, the incidence of metastasis will increase highly. In this study, it was found that it took almost 11.1 months, from initial manifestation of the lesion before the patient first visited a dental clinic. This can be explained by the negligence of patients in maintaining oral hygiene and in keeping regular dental check-ups. Dentists and health-provider officials have an important role in educating the public in regards to oral hygiene.