

中山醫學大學牙醫學系

口腔病理學講義

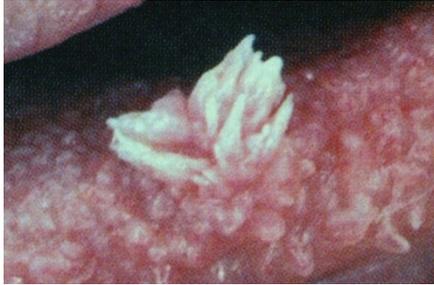


Year	
Topic	Epithelial pathology
Owner	

中山醫學大學牙醫學系 級

Part I：人類乳頭瘤病毒感染相關口腔上皮病變 (HPV-related oral epithelial lesions)

Squamous papilloma (鱗狀細胞乳頭狀瘤)



圖一：舌背上之 squamous papilloma，可見許多長的、尖的白色表面突起。病變底部周圍則有較小的突起。



圖二：口角之 squamous papilloma，表現出短而圓鈍的表面突起，顏色呈現淡紅色。



圖三：軟顎之 squamous papilloma，呈現許多白色、短小的突起。

一、病因病理

1. 又可稱為 papilloma (乳頭狀瘤)。
2. 50%以上的口腔乳頭狀瘤可發現人類乳頭瘤病毒 HPV type 6、11，而在正常黏膜細胞發現的比率則少於5%。(請比較不同人類乳頭瘤病毒感染相關口腔上皮病變是由那些 HPV subtypes 所引起?)(人類乳頭瘤病毒特徵及其感染機制。)
3. 為一種良性腫瘤 (benign tumor)。(問題與思考：相對於良性腫瘤一詞為惡性腫瘤，其英文為？如何判定一個腫瘤是良性還是惡性？Tumor 這個字的定義為何?)
4. 潛伏期 (incubation period)：3~12 個月。(問題與思考：什麼是潛伏期？對於臨床有什麼重要性?)

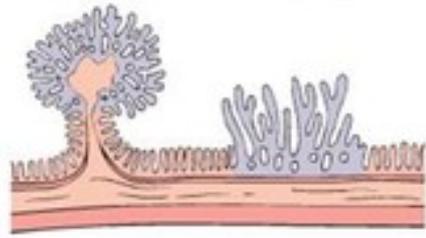
二、流行病學特徵

1. 好發年齡¹：30~50 歲。
2. 好發部位：舌 (最常見)、唇、軟顎。
3. 為軟顎最常見的軟組織腫瘤。

三、臨床特徵

1. 有柄的 (pedunculated)、向外生長的 (exophytic)、像是指頭一樣往外伸展的突起 (finger-like projections)，表現

¹好發年齡指的是疾病常見於某個特定的年齡層，但不代表此疾病只發生在這個年齡層。底下的好發部位也是相同意思。

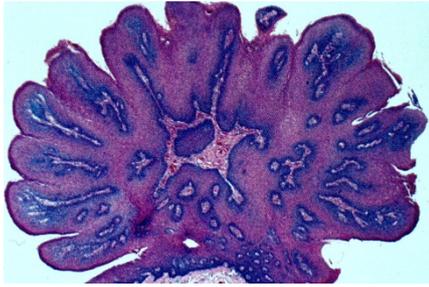


(左邊為有柄，右邊為無柄)

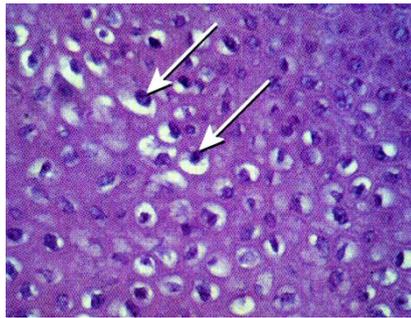
pedunculated (有柄的)	上寬下窄
sessile (無柄的)	上窄下寬
exophytic (外生型的)	向外生長
endophytic (內生型的)	向內生長

出菜花狀或疣狀外觀。(問題與思考: "Pedunculated" 的相對字? "Exophytic" 的相對字? 這兩組相對字在定義上有什麼不同? 請試著畫圖說明它們的不同。解答請參考左圖表。) 突起可表現為尖銳狀或較為圓鈍。

- 通常是白色，但顏色會隨著表面角化程度的不同而呈現白色、淡紅色或無明顯顏色改變。(複習: 健康口腔黏膜的顏色? 是否依部位而有所不同? 為什麼會有顏色的差異?)(問題與思考: 決定口腔黏膜顏色有那些因素? 什麼原因會造成口腔黏膜呈現白色外觀?)
- 大約 0.5 cm (一般小於 1 公分)。



圖四：顯微鏡下可見角質化複層鱗狀上皮增生，並有排列整齊的指狀突起。病變底部有 pedunculation 的特徵，也可形容為一帶蒂或柄 (peduncle/stalk) 的病變。在此放大倍數下無法確認指狀突起的表面角質層型態 (hyperkeratosis or parakeratosis)，但仔細看可發現在區部地方 (focal) 可見角質層增厚的現象 (顏色比較濃染的部分)。(問題與思考：角質層增厚對於此病變在臨床上的特徵有什麼影響?)。此外，在指狀突起的中心可見明顯的纖維結締組織核心 (fibrovascular connective core) 支撐整個指狀突起。



圖五：箭頭所指即為 koilocyte。(問題與思考：請比較 koilocyte 和周圍正常角質細胞的差異。)

四、組織病理學特徵

1. 增生的角質化複層鱗狀上皮就像手指狀突起，並與血管纖維性的核心 (fibrovascular connective core) 排列在一起來獲得血液及養分的供應。
2. 因為是有柄的 (pedunculated)，所以看起來底部較窄，像是一棵樹。
3. 可發現病毒感染引起的上皮空泡細胞 (koilocytes)，其特色為：
 - 細胞核濃染且皺縮
 - 成空泡狀，核周圍一圈空空亮亮的
 - 出現在棘細胞層 (prickle cell layer) 頂部。(複習：角化上皮與非角化上皮的分層、各分層特徵、以及彼此間的差異。)

五、治療及預後

1. 手術切除即可，應包括其基底部。一般情形下，切除之後不會再發。
2. 也可利用冷凍治療²或光動力治療³。
3. 在一般情形下，病變如果沒有治療，在幾年之內也不會轉變成癌症或繼續增大、或擴及身體其它部位。

²冷凍治療 (cryotherapy) 為利用極低溫的方式 (如液態氮) 破壞腫瘤細胞的完整性及其生理作用來達到治療的目的。詳細補充資料請參考底下白斑一節。根據我自己的臨床經驗，利用冷凍治療的方式治療乳頭瘤可以完全治癒，而且不會留下疤痕。

³光動力治療 (photodynamic therapy, PDT) 為利用特殊波長的光將外加給細胞的特定的光感物質激發之後，造成一連串破壞細胞的反應來達到治療的目的。詳細補充資料請參考底下疣狀增生一節。

Verruca vulgaris (尋常疣)



圖一：軟顎的尋常疣。呈現白色乳頭狀的突起。



圖二：手指上多個尋常疣。表面粗糙呈現乳頭狀。

一、病因病理

1. 又可稱為 **common wart** (尋常疣)。
2. 為一種病毒誘發的良性病變。
3. 幾乎所有的病例都可以發現 HPV types 2、4、6、40。

二、流行病學特徵

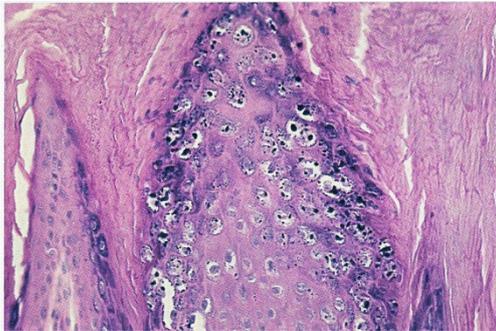
1. 具傳染性 (**contagious**)，可透過自身接種而傳播到自身其他部位的皮膚或黏膜。
2. 口腔少見，常見於皮膚。
3. 好發於孩童或年輕人。

三、臨床特徵

1. 無痛的乳頭狀突起或粗糙的小圓石狀表面。
2. 口腔的病變常為白色，常見於唇紅緣、唇黏膜或舌前部。
3. 直徑通常小於 0.5 cm。
4. 有時可見緊密的角質堆積過多而產生較高的硬的表面突起，稱為皮角 (**cutaneous horn**) 或角質角 (**keratin horn**)。



圖三：此圖可見過度角化的複層鱗狀上皮，包覆著乳頭狀的突起。病變底部伸長的 rete ridges 向病變中心滙合。請注意，在明顯指狀突起兩側的上皮仍然有輕度的指狀突起，且其上仍覆蓋有一層增厚的角質層。



圖四：高倍鏡下顯示上皮層的 koilocytes。在這兩個指狀突起的兩側有增厚的角質層。（問題與思考：如何形容你所看到的角質層？它是如何形成的？有什麼特徵？有那些種類？不同種類之間有什麼差異？）

四、組織病理學特徵

1. Hyperkeratosis（複層鱗狀上皮過度角化而變得很厚）。指狀突起內有 connective tissue core。
2. 伸長的 rete ridges 向病變中心滙合而產生杯狀效應 (cupping effect)。(複習：口腔黏膜上皮和結締組織交界處的結構特徵及名稱？這些突起的作用？在口腔黏膜的不同部位是否存在差異性？)
3. 可見很明顯的 granular layer，又稱為 hypergranulosis。(問題：為什麼此處的顆粒層很明顯？)且細胞核可見到一些 virus 的包涵體和細胞質中的 keratohyaline granules。(複習：keratohyaline granules 是什麼？在角化及非角化上皮的角質細胞中有何不同？)
4. 表面的 spinous layer 有許多 koilocyte。(複習：spinous layer 命名的由來？是什麼樣的構造會造成這樣的現象？在光學顯微鏡和電子顯微鏡下的構造有什麼差異？)

五、治療與預後

1. 手術切除、雷射、冷凍治療⁴、光動力治療或電刀切除 (electrosurgery)。所有破壞性的手術方法都必須延伸到病變的基底部。
2. 不會轉為惡性。
3. 在兒童中，約 2/3 的病例可在兩年內自行消失。

⁴此處的冷凍療法課本有特別提到：冷凍療法可導致上皮下水泡的產生，進而將受感染的上皮從底層的結締組織處頂起並導致其脫落。

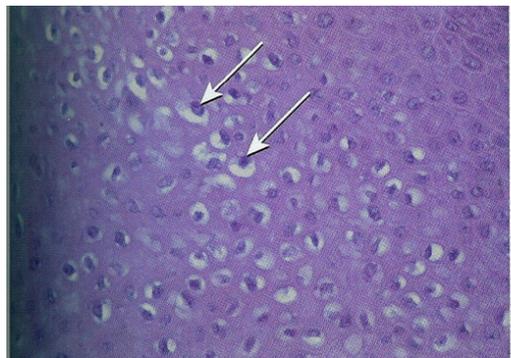
Condyloma acuminatum (尖狀濕疣)



圖一：在上唇黏膜有兩個病變，外觀呈現淡粉紅色，有短而圓鈍的突起。



圖二：顯微鏡下顯示，鱗狀上皮形成圓鈍狀的突起，同時上皮有增生的現象。在突起的下方可見有纖維結締組織的核心。



圖三：高倍鏡底下可見 koilocytes，如箭頭所指處。

一、病因病理

1. 別名：venereal wart、菜花。
2. 為一種病毒誘發、發生於生殖器、肛門周圍、口腔以及咽部的複層鱗狀細胞增生病變。
3. HPV types 2、6、11、53、54 中的一種或多種可在病變中檢測到。但是高危險類型 16、18、31 也常出現於生殖器與肛門的病變中。
4. 為一種性傳播疾病 (sexually transmitted disease, STD)⁵。佔性病門診臨床診斷病例的 20%。若發生在兒童時，要注意個案是否有被性侵犯。
5. 潛伏期：1~3 個月。

二、流行病學特徵

1. 好發於青少年和年輕的成年人（性接觸頻繁者）⁶。
2. 口內好發於唇黏膜、軟顎以及舌繫帶。（問題與思考：為什麼好發於這些部位？）

三、臨床特徵

1. 無柄 (sessile)、粉紅色、界線分明 (well-demarcated/defined)、無痛 (non-

⁵Recently, STD was gradually replaced by sexually transmitted infections (STIs). STIs are infections that are spread primarily through person-to-person sexual contact. There are more than 30 different sexually transmissible bacteria, viruses and parasites. The most common conditions they cause are gonorrhoea, chlamydial infection, syphilis, trichomoniasis, chancroid, genital herpes, genital warts, human immunodeficiency virus (HIV) infection and hepatitis B infection. Several, in particular HIV and syphilis, can also be transmitted from mother to child during pregnancy and childbirth, and through blood products and tissue transfer. (http://www.who.int/topics/sexually_transmitted_infections/en/, 2015)

⁶子曰：「君子有三戒：少之時，血氣未定，戒之在色；及其壯也，血氣方剛，戒之在鬥；及其老也，血氣既衰，戒之在得。」《論語•季氏第十六》

tender)、向外長 (exophytic) 的腫瘤、短短的表面突起而且比較圓鈍 (顆粒狀)⁷。(請注意，此病的中文為「尖狀」濕疣或「尖銳」濕疣，但是病變表面的突起是圓鈍狀，而非像乳頭狀瘤般的尖銳突起。此病的字源請見註解 7 的補充。)

2. 通常會成與其他的尖狀濕疣聚集成簇。
3. 通常比乳頭瘤大，平均大小為 1~1.5 cm

四、組織病理學特徵

1. 上皮棘層增生，伴隨輕度角化的乳頭狀突起。(問題與思考：課本這裡描述此病變為「輕度」角化，因此你可想見它在臨床上所表現出來的顏色會有什麼變化?) 可見結締組織的核心支持著乳頭狀上皮突起。
2. 這些突起比乳頭狀瘤和尋常疣的突起更為圓鈍、更寬，使得在突起之間會呈現出充滿角質的凹陷。
3. 顯微鏡下可見 HPV 感染的特徵，亦即在上皮棘層細胞中可見 koilocytes。

五、治療與預後

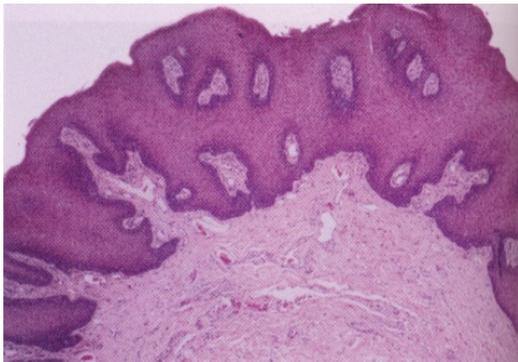
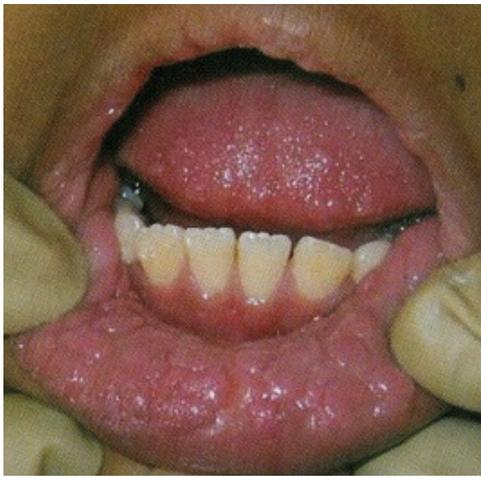
1. 手術切除。也可使用電燒或雷射治療，但是這兩種治療方式會引起一些問題，在治療過程中，由病變組織所產生的霧化微粒會引起 HPV 病毒空氣傳播。

⁷Condyloma acuminatum: the word roots mean "pointed wart" (*kondylos* Greek κονδυλος, "knuckle" + *-oma* Greek ωμα, "disease" = kondyloma, "knuckle-like growth"; *acuminatum* Latin="pointed"). (https://en.wikipedia.org/wiki/Genital_wart)

	<p>2. 尖狀濕疣具有傳染性，可以傳播到口腔其他表面黏膜，而且可通過直接接觸（通常為性接觸）傳染他人，因此必須切除。</p> <p>3. 在肛門和生殖器的尖狀濕疣中，感染 HPV 16 和 18 的病例有較高的機率會轉變成鱗狀細胞癌，但在口腔病變中沒有這種表現。（進階問題與思考： HPV 16 和 18 與子宮頸癌的相關性？目前對於子宮頸癌有什麼預防措施？）⁸</p>
--	---

⁸Cervical cancer is caused by sexually acquired infection with certain types of HPV. Two HPV types (16 and 18) cause 70% of cervical cancers and precancerous cervical lesions. There is also evidence linking HPV with cancers of the anus, vulva, vagina and penis. Cervical cancer is the second most common cancer in women living in less developed regions with an estimated 445,000 new cases in 2012 (84% of the new cases worldwide). In 2012, approximately 270 000 women died from cervical cancer; more than 85% of these deaths occurring in low- and middle-income countries. Vaccines against HPV 16 and 18 have been approved for use in many countries.
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>, 2015)

Multifocal epithelial hyperplasia (Heck's disease) (多灶性上皮增生)



圖三：上皮棘層增厚。Rete ridge 變寬且伸長。有時可觀察到乳突狀的表面。

一、病因病理

1. 病毒誘導的口腔鱗狀上皮增生。
2. HPV types 13、32。
3. 有家族性感染的傾向
4. 在AIDS感染者易見到多發性。

二、流行病學特徵

1. 好發於兒童。
2. 好發於唇、頰、及舌黏膜。

三、臨床特徵

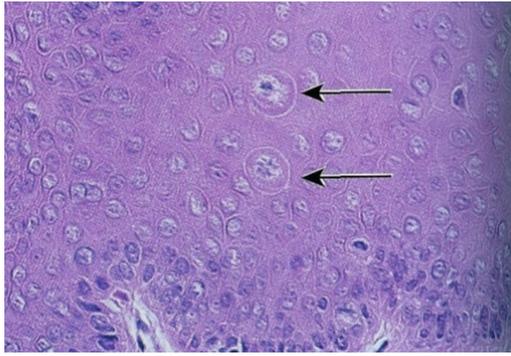
1. 多發性的質軟、無觸痛、扁平或圓形的丘疹，聚集成簇。
2. 色澤如一般黏膜
3. 單個病灶為 0.3~1.0 cm，分散且界限清楚。但是常可見病變聚集在一起形成鵝卵石 (cobblestone) 或裂縫樣 (fissured) 外觀。

四、組織病理學特徵

1. 可見棘層細胞增生。因增厚的黏膜是往上增生，而不是向下延伸到底下的結締組織，因此在病灶處的 rete ridge 和旁邊正常黏膜的 rete ridge 的深度相同。
2. 可見 koilocytes。偶爾可見類似於有絲分裂樣的 mitosoid⁹ cells。

五、治療與預後

⁹“-oid” in Medicine: resembling; one that resembles. Word origin: from Greek *-oidēs* resembling, form of, from *eidos* form.



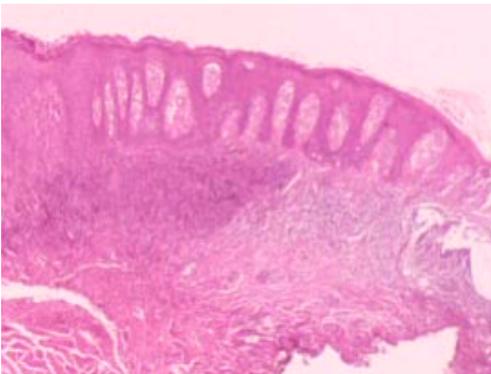
圖四：有絲分裂樣細胞 (mitosoid cell)。(問題與思考：除了 mitosoid cell 之外，請分辨周圍其它的細胞與結構。)

1. 手術切除、雷射。
2. 不會變惡性。

Verruciform xanthoma (VX) (疣狀黃瘤)¹⁰



圖一：在第二小白齒的頰側角化牙齦處可見疣狀粗糙表面的病變。顏色略黃，病變輕微隆起，與周圍組織界限清楚。



圖二：病變上皮 rete ridge 延伸的深度大約相同。

一、病因病理

1. 此病在 1971 年由 Shafer¹¹首次提出。
2. 病因不明，可能是一種對局部上皮創傷或損害的不尋常免疫反應。
3. 雖然疣狀黃瘤是一種乳突狀病變，但只有在很少的病例中能檢測到乳頭瘤病毒。也沒有明確的證據顯示乳頭瘤病毒和此病變的發生有關。
4. 此病變的組織病理學特徵雖與脂質有關，但與高血脂症或其他代謝紊亂無關。

二、流行病學特徵

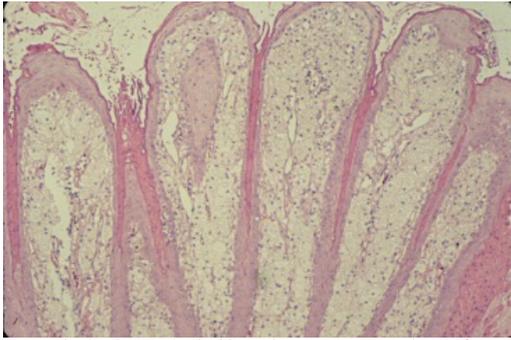
1. 好發於 40 到 70 歲的成人。
2. 男性略多於女性。
3. 口腔內的病變多出現於牙齦及齒槽黏膜。

三、臨床特徵

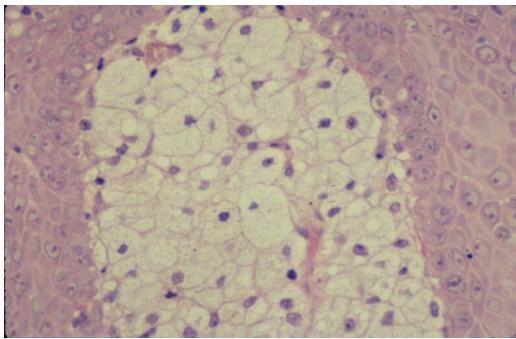
1. 病變界線清晰，呈白色、黃白色或紅色。
2. 無柄的突起，表面呈現乳頭狀或疣狀的突起。
3. 大部分的病變最大直徑小於 2 cm。
4. 可見單一 (solitary) 或多發 (multiple) 病變。

¹⁰台灣的病例報告可參考此篇文獻：Yu et al. Oral verruciform xanthoma: a clinicopathological study of 15 cases. *J Formos Med Assoc*, 2007; 106(2): 141-147. 文獻重點整理如下：疣狀黃瘤為罕見口腔疾病，從 1988 至 2005 年約 18 年期間，台大醫院口腔病理科的切片檔案中，共有 15 例疣狀黃瘤（平均一年多才有一個病例）。病人平均年齡為 45 歲；男性多女性一人；發生於牙齦比例最高；病變最大直徑平均為 0.8 公分。（以上各項流行病學特徵皆與課本的描述相符）。臨床診斷正確率為 20%（3/15）；最常被診斷為疣狀增生（verrucous hyperplasia, 5/15）。（問題與思考：為什麼疣狀黃瘤在臨床最常被診斷為疣狀增生？）

¹¹Dr. William G. Shafer, Indiana University's Distinguished Professor, Emeritus of Oral Pathology and one of the world's most influential pioneers in the field of oral pathology, died in Indianapolis, Ind., on June 17, 2000. He was 76. (<http://subrarv.tripod.com/articles/shafer.pdf>). Dr. Shafer 所寫的教科書「A Textbook of Oral Pathology」在我讀大三的時候（1999年）是口腔病理學指定參考書，也是國考用書，在當時已是 Dr. Shafer 本人所寫的最後一版。此書後來轉贈給我的迦納牙醫師朋友，未能留下來珍藏。



圖三：病變表面的疣狀突起間可見不完全角化角質的堆積。疣狀突起為診斷疣狀（疣狀的表面）黃瘤（黃色瘤細胞）的重要特徵之一。

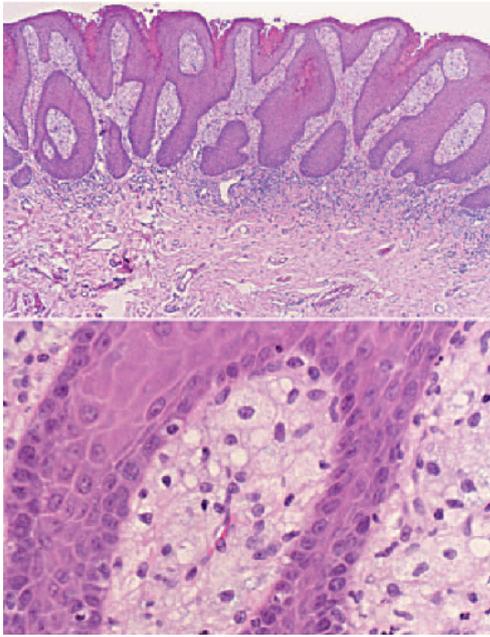


圖四：結締組織乳頭可見大量的黃色瘤細胞堆積，此為診斷疣狀（表面疣狀）黃瘤（黃色瘤細胞）的重要特徵之一。

四、組織病理學特徵

1. 疣狀的上皮增生。疣狀表面所形成的裂縫或陷窩 (crypt or cleft) 中可見增厚的不完全角化角質 (parakeratin)。(問題與思考：parakeratin 與 orthokeratin 的在光學顯微鏡下要如何分辨？「不完全角化」代表什麼意義？它的結構是什麼？)
2. Rete ridge 延伸到相同的深度。
3. 最重要的診斷特徵在於在疣狀突起上皮底下的結締組織可見有泡沫狀細胞質的巨噬細胞 (foamy histiocytes) 大量聚集。這種細胞也被稱作黃色瘤細胞 (xanthoma cell)。產生這些細胞的可能原因推測為細胞受到傷害後破裂，釋出細胞膜的脂質（細胞膜的結構？）到鄰近的組織中。這些脂質被巨噬細胞 (macrophage) 吞噬後，不知什麼原因沒有被代謝掉，而累積在巨噬細胞的細胞質中。大量的這些細胞聚集在突起的結締組織乳頭中（請說明什麼是 connective tissue papilla）。(問題與思考：histiocyte 和 macrophage 有什麼不同？)
4. 在泡沫狀細胞的細胞質中，可見對於 PAS 染色呈現陽性且有抗澱粉酶顆粒的存在 (PAS-positive, diastase-resistant granules)¹²。

¹²PAS染色法 (Periodic Acid-Schiff stain) 在組織學上，主要用來檢測組織中的醣類，過碘酸把醣類相鄰兩個碳上的羥基氧化成醛基，再用Schiff試劑和醛基反應使呈現紫紅色。
(<https://zh.wikipedia.org/wiki/PAS染色法>). Periodic acid-Schiff (PAS) is a staining method used to detect polysaccharides such as glycogen, and mucosubstances such as glycoproteins, glycolipids and mucins in tissues. (https://en.wikipedia.org/wiki/Periodic_acid-Schiff_stain). PAS 和PAS-D 有時會合併使用來分辨細胞中的物質是 glycogen 或 mucin。"PAS stain shows positive (red color) in glycogen, basement membranes, mucins, colloid, fungi. PAS-D stain is positive with those as the PAS stain except glycogen which has been digested and will not be stained." (Manual of Surgical Pathology, 2nd edi., p73). "Some mucins are PASD (PAS with predigestion with diastase) positive (i.e. stain is present after diastase predigestion; also called diastase resistant); glycogen is PASD negative (also called diastase sensitive because diastase removes PAS staining)." (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainspas.html>, you can see some examples of PAS stain slide of various human tissue on the website).



圖五：這兩張為課本所附的疣狀黃瘤組織病理切片。請自行練習描述這兩張切片。要如何從這兩張切片診斷出 verruciform xanthoma？

5. 經由免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC)¹³ 分析發現，這些黃色瘤細胞對於 CD68 和 cathepsin B 呈現陽性反應。

五、治療與預後

1. 採用保守性的手術切除。
2. 有兩例報告指出疣狀黃瘤和原位癌 (carcinoma in situ, CIS) 或鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 有關，但因病例過少，彼此的相關性無法下定論。(原位癌與鱗狀細胞癌於本章後段會學到。)

¹³免疫組織化學染色是利用抗原與抗體特異性結合的原理，透過化學反應讓標記抗體的顯色劑來確認組織中細胞抗原的存在。例如在光學顯微鏡底下，有時無法在常規的 H&E 染色切片中辨別腫瘤細胞的來源（上皮細胞或間葉細胞），此時我們可以利用 CK (for epithelial cells) 與 vimentin (for stromal cells) 來辨認腫瘤細胞的來源。“IHC refers to the process of detecting antigens (e.g. proteins) in cells of a tissue section by exploiting the principle of antibodies binding specifically to antigens in biological tissues. IHC takes its name from the roots "immuno", in reference to antibodies used in the procedure, and "histo," meaning tissue. The procedure was conceptualized and first implemented by Albert Coons in 1941.” (<https://en.wikipedia.org/wiki/Immunohistochemistry>)

Seborrheic keratosis (Seb K, 脂溢性角化病)



圖一：棕色斑塊，請注意病變中央有凸起，表面有裂紋。



圖二：Dermatosis papulosa nigra 出現在顴骨區，有多個小的棕黑色病變。

一、病因病理

1. 不明。可能跟長期陽光曝曬有關。
2. 可能有遺傳傾向。

二、流行病學特徵

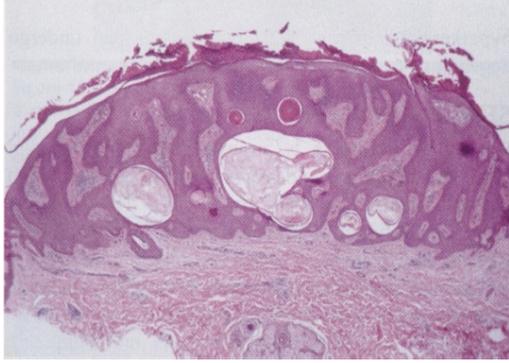
1. 老年人常見的皮膚病。
2. 不會發生在口腔。

三、臨床特徵

1. 常為多發性的棕色斑點，會隨時間增大且隆起。表面可為平滑或產生細微的裂縫、凹痕或疣狀。
2. 直徑通常小於 2 cm。
3. Dermatitis papulosa nigra¹⁴ 是此病的一種，發生在 30% 的非洲裔人群中。常為多發性，直徑較小，顏色為深棕色到黑色斑塊，分布在顴弓和眼眶周圍。

四、組織病理學特徵

¹⁴“nigra”這個字我第一次聽到是在 2008 年去聖多美普林西比民主共和國 (São Tomé & Príncipe, 位於非洲中西部幾內亞灣的海島，由聖多美島、普林西比島和附近一些礁、嶼組成。面積 1001 平方公里，大約和彰化縣 (1074 平方公里) 一樣大。人口 12.2 萬，約 90% 居住在聖多美島。居民主要是班圖人，還有混血種人和印度人，葡萄牙語為官方語言，原為葡萄牙殖民地。1975 年 7 月 12 日獨立，成立民主共和國。資料來源：維基百科。) 幫忙牙科醫療工作時，我的翻譯 Isalde 告訴我的。他是個很虔誠的基督徒，經常告訴我上帝對他生命的影響。他說他不喜歡別人用 “nigra” 這個字稱呼黑人。原來 “nigra” 這個字有種族歧視的意思，在網路上可查到這個字的註解：“(ethnic slur) extremely offensive name for a Black person; only a Black can call another Black a nigga”，因此在與黑人朋友交談時，要注意不要提到這個字，還有另一個字 “nigger” (黑鬼)。另外一個種族歧視的字和大家有關，因為林書豪的關係讓我認識這個字 “chink”。維基百科中文版解釋是這樣：「Chink 意譯為窄眼、小縫隙，是英文中一個種族性的污辱用語，對象是中國人、華人或東亞人。漢語中通常將該詞翻譯成中國佬。... Chink 的污辱性，與針對黑人的 nigger 一字齊名，被視為種族歧視性的污辱字，...2012 年 2 月，NBA 紐約尼克球員林書豪曾打輸一場比賽，ESPN 記者在 2 月 18 日以「chink in the armor」作雙關，隨即被砲轟，撤下網站。」中國的互動百科網則有以下的解釋：「Chink 從中國人的眼睛而來，字面意思是：狹長的細縫，指中國人眼睛細長。...當時晚清八國聯軍攻打中國，國民備受侮辱，清的 qing 和 chink 是諧音，所以外國人就叫中國人 chink。」



圖三：病變表面過度角化，上皮有增生的現象。上皮的增生是朝外發展，所以可見病變區域高於兩側正常的上皮。在上皮之間有許多囊狀的結構，內含類似角質的物質。(問題與思考：學完了底下介紹的鱗狀上皮細胞癌之後，再回過來看圖三和圖四的切片，你會發現這裡的囊狀結構乍看之下就像 SCC 的 keratin pearls。請問你要如何分辨顯微鏡下的 Seb K 和 SCC?)



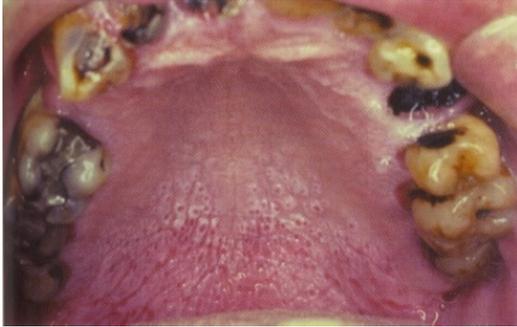
圖四：充滿角質的陷窩。周圍的上皮細胞表現為基底細胞樣的外觀。請注意，一般常見的口黏膜上皮增生多半是棘層細胞增生，在這裡則是基底細胞增生，且從它的名字來看是沒有基底細胞增生的意思，不像基底細胞癌，從它的命名就知道和基底細胞有關。(問題與思考：基底細胞樣的外觀是什麼外觀？和棘層細胞有什麼不同?)

1. 上皮基底細胞的突起增生。有不同程度的表面角化、棘層增厚(acanthosis)以及乳突狀突起 (papillomatosis)。
2. 常見深且堆滿角質的陷窩 (keratin-filled invaginations)，在切面下呈現囊狀 (cyst) 的外觀，稱為角囊腫 (horn cysts) 或偽角囊腫 (pseudo-horn cysts)。(問題與思考：請問 cyst 的定義為何？True cyst 和 pseudo-cyst 有什麼差別?)

五、治療與預後

1. 無惡性轉變的可能。
2. 除非是美觀因素，否則很少需要被去除。
3. 可用液態氮冷凍治療或手術切除。

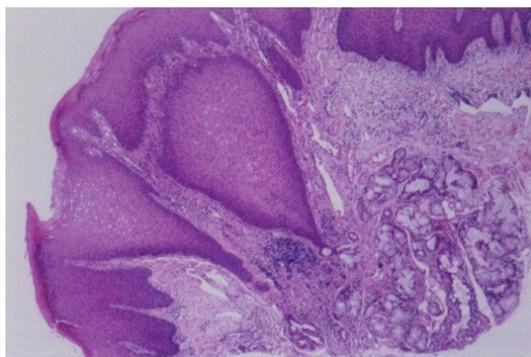
Nicotine stomatitis (尼古丁口炎), Smoker's palate (吸菸者口炎)



圖一：使用煙斗吸菸者的上顎黏膜可見廣泛的白色變化，並有許多紅色丘疹樣的突起，此紅色小點為發炎的唾液腺導管的開口。在上顎牙齦處也可見黏膜發生角化。



圖二：硬顎黏膜上多發性的丘疹狀突起，看起來像肚臍，中間紅色是唾液腺開口，周圍可見白色的角化環。



圖三：硬腭上皮可見角化及上皮增生。底下的結締組織有發炎的現象。

一、病因病理

1. 腭黏膜對熱所產生的反應，而非化學物質。
2. 與吸菸有明顯關係。使用煙斗比其它方式在腭部產生更多熱量。長期飲用過熱的飲料也會產生類似的病變。
3. 在南美和東南亞的一些人群中，會將手工捲成的菸或雪茄將點燃的一頭放入口中，稱為「反式吸菸」，會在上腭產生明顯的角化，稱為「reverse smoker's palate」。這種情形下，會增加上皮產生異常增生或變成癌症的機會。

二、流行病學特徵

1. 好發於 45 歲以上男性。

三、臨床特徵

1. 瀰漫性的灰白色腭黏膜。
2. 硬腭有像肚臍一樣的突起，中間通常可見紅點。這些突起為小唾液腺發炎合併周圍黏膜的過度角化，中間紅色的部分為唾液腺的開口。
3. 牙齒可見明顯的棕或黑色菸斑。

四、組織病理學特徵

1. 上皮過度角化 (hyperkeratosis)、棘層增生 (acanthosis)，所以臨床上呈現白色。過度角化和上皮增生的程度與熱量刺激持續的時間成



圖四：這張切片用來說明 **clinico-pathological correlation**，也就是在切片看到的現象來解釋臨床的表現。這張切片中央的位置出現唾涎腺分泌管及其擴張的開口，往下連接到一個小唾液腺，這解釋了臨床上看到的丘疹狀突起的紅色中心。開口周圍的上皮呈現過度角化及上皮增生，可以解釋臨床上看到紅色中心周圍的白色突起現象。(複習：切片中所見的唾液腺屬於那一類？人體中有那三大唾液腺？各屬於那一種腺體？)

正比。

2. 上皮下結締組織和黏膜腺體輕度的慢性發炎。
3. 外分泌管有鱗狀化生(squamous metaplasia) 的現象。(問題與思考：唾液腺外分泌管正常的細胞型態為何？何謂細胞的化生？鱗狀化生是什麼意思？)

五、治療與預後

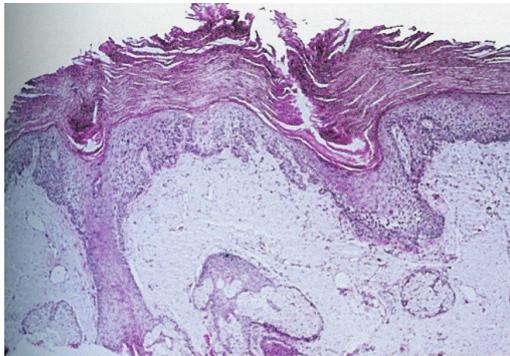
1. 這類病變即使存在很多年，也可以完全恢復。通常在戒菸後 1 到 2 週即可恢復正常。
2. 此病非癌前病變 (precancerous lesion)，極少發展成為癌症。(對於癌前病變，本章後段會有詳細說明。) 但若在戒菸後一個月仍存在白色病變，則要特別注意是否為白斑。

Part II：皮膚及光線引起之相關皮膚病變

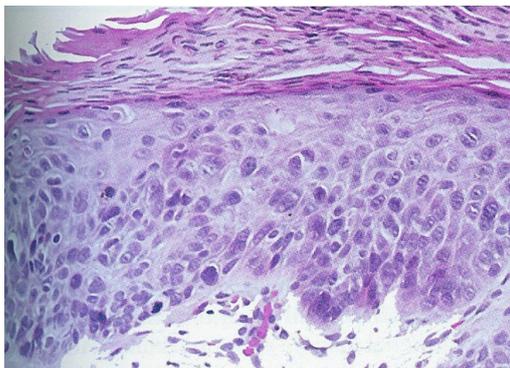
Actinic/solar keratosis (日光性角化病)



圖一：臉部皮膚的斑塊，呈現粗糙的、砂紙樣表面。



圖二：上皮表面可見過度不完全角化。在真皮層可見蒼白的嗜鹼性帶改變，即 solar elastosis。



圖三：高倍鏡下可見上皮細胞異常及多形性。

一、病因病理

1. 日光中紫外線照射累積所引起。曝露在紫外線下會引起抑癌基因 p53 發生突變。

二、流行病學特徵

1. 為常見的皮膚癌前病變。
2. 好發於 40 歲以上。

三、臨床特徵

1. 顏色多變，病變呈不規則的鱗狀斑塊、脫屑狀斑塊。觸診感覺像砂紙樣 (sandpaper) 的粗糙表面。

四、組織病理學特徵

1. 過度不完全角化、棘層增生。淚滴狀 (teardrop-shaped) 的 rete ridges，也可見不同程度的上皮異常增生。
2. 真皮層表現為蒼白的嗜鹼性帶改變，此為陽光破壞膠原蛋白和彈性纖維 (solar elastosis 或 actinic elastosis) 所導致的結果。在這個陽光破壞的結締組織中，彈性纖維增加四倍，而這種破壞帶的厚度隨著曝露時間增加而增加。

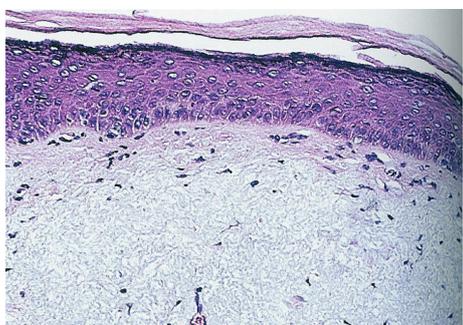
五、治療與預後

1. 為一種癌前病變。大約 10% 在兩年內會轉為鱗狀細胞癌。
2. 可用冷凍療法、刮除術、電乾燥法或手術切除。

Actinic cheilosis (光化性唇乾裂)



圖一：唇部出現白色斑塊狀的變化，局部有粗糙及鱗片狀病變。在白色斑塊處的唇黏膜與皮膚的界限模糊。



圖二：上皮過度角化及萎縮。真皮層可見 solar elastosis。

一、病因病理

1. 長期或過度暴露在陽光中紫外線下的結果。

二、流行病學特徵

1. 為常見的下唇唇紅緣癌前變化。
2. 好發於容易發生日光曬傷傾向的淺色皮膚人群。與戶外工作明顯相關，如農夫唇和水手唇。
3. 好發於 45 歲以上，男性多見。

三、臨床特徵

1. 下唇唇紅緣萎縮，造成唇黏膜與皮膚的界限模糊。唇紅緣呈現平滑表面和斑點狀蒼白色變化。
2. 嘴唇逐漸呈現粗糙、鱗片狀及增厚。
3. 慢性區域性潰瘍可能轉變成 SCC。

四、組織病理學特徵

1. 複層鱗狀上皮萎縮及過度角化。
2. 不同程度的上皮異常增生。
3. 可見 solar elastosis，為紫外線誘發的膠原蛋白和彈性纖維改變。

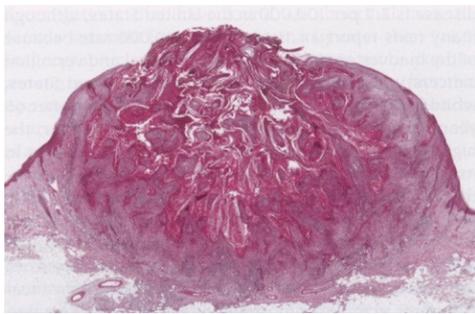
五、治療與預後

1. 大部分唇部變化可逆轉，需鼓勵病人使用防曬的護唇膏來預防進一步的損害。
2. 必要時應做切片檢查。若臨床表現較嚴重的病人，可採用唇紅緣切除術 (vermilionectomy)。
3. 大約 6~10% 機率會轉為鱗狀細胞癌。

Keratoacanthoma (角質棘皮瘤)



圖一：位於下唇唇紅緣外側的病變，表現為向外突起，中心有角質栓塞。



圖二：位於下唇唇紅緣外側的病變，表現為向外突起，中心有角質栓塞。與臨床所見病變外觀比較（參考圖一），切片中兩側的上皮為正常上皮，中間向外突起及外形可解釋臨床所見病變為往外突起的圓頂狀外形。中心處有許多角質栓塞，也反映在臨床外觀。

一、病因病理

1. 病因不明。

二、流行病學特徵

1. 為一種自限性的上皮增生。
2. 臨床和組織病理學上與高度分化之鱗狀細胞癌非常相似。
3. 好發於 45 歲以上，男性較多。
4. 大部分影響暴露於陽光的皮膚，8%位於唇紅緣之外側緣。

三、臨床特徵

1. 堅硬的、無觸痛的 (nontender)、界限分明、圓頂狀 (dome-shaped) 的結節，中心可見角質栓塞 (central plug of keratin)。
2. Muir-Torre syndrome: sebaceous neoplasms + keratoacanthoma + GI carcinoma.
3. 病變發展可分成三個階段：
 - (1) 生長期：病變迅速增大，在 6 周內直徑達到 1~2 公分。這種特徵可幫助區分生長更慢的鱗狀細胞癌。
 - (2) 靜止期：6 周內呈現穩定狀態。
 - (3) 退化期：在 6~12 月內自發性退化，並在病變區域留下一個凹陷的瘢痕。

四、組織病理學特徵

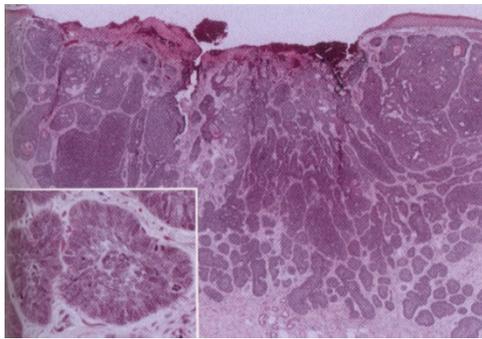
1. 很像分化良好的 SCC。
2. 組織切片時最好連同鄰近的正常組織一起切下以得到正確的組織病理學診斷。
3. 有明顯的角化不良 (dyskeratosis，為異常或未成熟的角質產物) 和角質珠 (keratin pearls)。中間區域凹陷，內有 keratin

	<p>plug。凹陷底部的上皮向下增生，但不會超過汗腺或肌肉組織。</p> <p>五、治療與預後</p> <ol style="list-style-type: none">1. 手術切除。2. 4~ 8% 機會復發。
--	--

Basal cell carcinoma (BCC, 基底細胞瘤)



圖一：臉頰部色素性基底細胞癌。



圖二：濃染的腫瘤細胞，往下侵犯至結締組織。腫瘤細胞排列成島狀或索狀，其外圍的細胞排列呈現柵欄狀。

一、病因病理

1. 長期暴露在紫外線的照射所引起。

二、流行病學特徵

1. 是最常見的皮膚癌，有 80%發生在頭頸部皮膚。
2. 好發於成年白人。
3. 診斷年齡多在 40 歲之後。

三、臨床特徵

1. 結節狀基底細胞癌 (nodular BCC) 為最常見的類型。病變表面呈結節狀，中心有凹陷，周圍可見一或多條擴張的血管穿過卷曲的邊緣。
2. 當病變被擠壓時，可見典型的乳白色珍珠狀分泌物。
3. 其它尚有色素性 (pigmented) 及硬化型 (sclerosing)。
4. Nevoid basal cell carcinoma syndrome 為與此病相關的一個症候群。

四、組織病理學特徵

1. 為基底細胞增生，核濃染，細胞質較少。
2. 細胞排列成界限清楚的島狀和繩索狀，起源於基底細胞層，往下侵犯至真皮結締組織。
3. 構成島狀周圍的腫瘤細胞呈現柵欄狀排列 (palisading)。
4. 可在鄰近的基質中看到 solar elastosis。

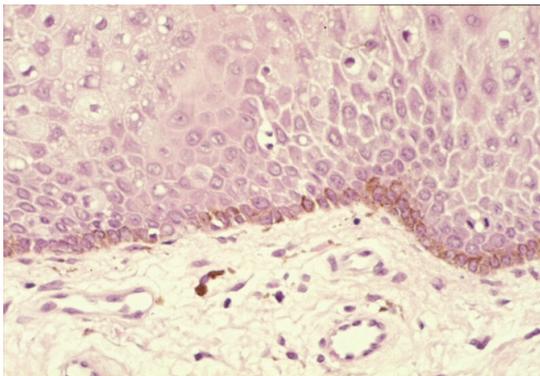
	<p><u>五、治療與預後</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. 治療方式由病變大小和部位決定。2. 常用的治療方式為手術切除。若接受正確處理，病變很少復發。
--	--

Part III：有關黑色素的病變，包括良性、惡性

Oral melanotic macule (口腔黑斑)



On the vermilion zone



一、病因病理

1. 病因不明。

二、流行病學特徵

1. 好發於女性（女：男 = 2：1）。
2. 平均年齡 43 歲。

三、臨床特徵

1. 下唇的唇紅緣區占最多（33%），其次為頰黏膜、牙齦和腭。
2. 典型的病變是單一的 (solitary, 17% multiple)、表面平坦的、界線明顯的、均勻的深棕色斑塊。（問題與思考：從它的病名用「macule」這個名詞，你認為此病變的外觀會是什麼表現？為什麼？）
3. 直徑為 7 mm 或更小。

四、組織病理學特徵

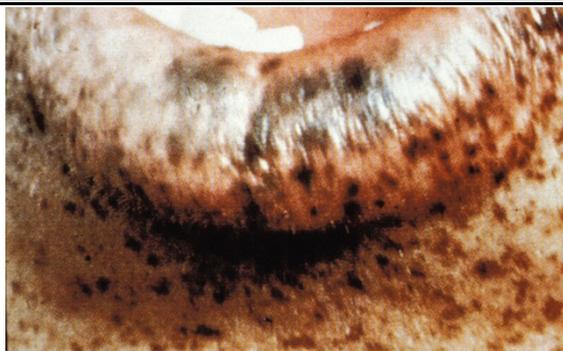
1. 在 basal 和 parabasal（基底層附近）有累積的黑色素 (melanin)。
2. 在表皮下結締組織，可見到巨噬細胞在吞噬黑色素後會形成的吞噬黑色素細胞 (melanophage)，此現象又叫 melanin incontinence。

五、治療與預後

1. 不一定要治療。
2. 若要可使用電燒，冷凍治療，冷凍治療較安全，因為癒後較美觀。
3. 不會轉變惡性，但如果有變大或顏色變雜亂就要做切片檢查。

與系統性疾病相關的口腔黑色素沈澱

(1) Peutz-Jeghers syndrome



嘴唇及其周圍會出現很多小的黑色斑點（典型特徵），外觀只有顏色上的變化，沒有凸起的現象。



手指與口腔黏膜也有許多小的黑色斑點。



大腸會有很多息肉，這些息肉容易轉變成 adenocarcinoma。

(2) Addison's disease



是腎臟代謝的疾病，患者會出現青銅色的皮膚。

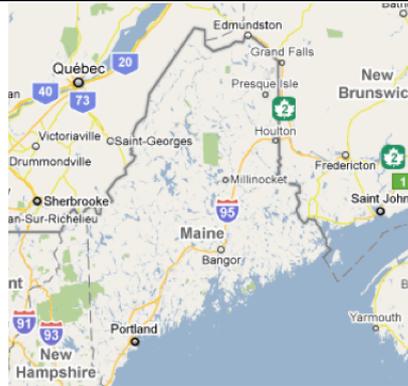


口腔黏膜有大範圍的色素沈澱的斑塊。

(3) Neurofibromatosis



患者全身會出現大小不等的神經纖維瘤。



皮膚上出現咖啡牛奶斑 (Café-au-lait spots)，屬於Coastline of California，邊緣平滑的類型。

(4) McCune-Albright syndrome

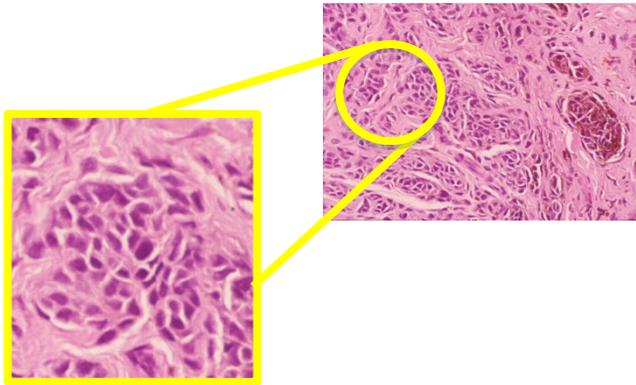


也有咖啡牛奶斑，屬於Coastline of Maine，邊緣曲折不平滑。

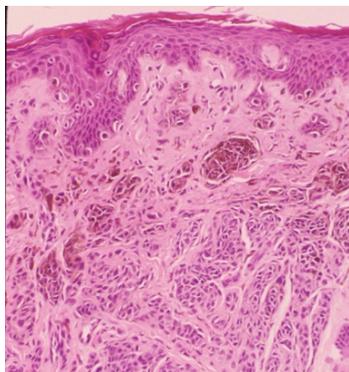
Intraoral melanocytic nevi (口內的黑色細胞痣)



圖一：(左)發生於上顎右側之黑色痣。顏色為黑色夾雜部份的褐色。與周圍組織界線清楚。表面黏膜完整，無潰瘍現象。(右)發生於牙齦處之黑色痣。無色素的表現，外觀突起，與周圍組織界線清楚。表面黏膜完整。無黑色素之黑色細胞痣較難從臨床做出確切的診斷，必要時需做切片確認組織病理學變化。



圖二：在切片中可見良性增生的 nevus cell (痣細胞，缺乏 dendritic process)。



圖三：黑色素通常會出現在表淺層細胞 (superficial cell)。表淺層的痣細胞容易聚集成一圈圈的 theques，或稱 nest。

一、流行病學特徵

1. 2/3 的女性患者。
2. 平均年齡 35 歲。

二、臨床特徵 (圖一)

1. 好發於顎或牙齦。
2. 約 20% 的痣在臨床上不具有色素。

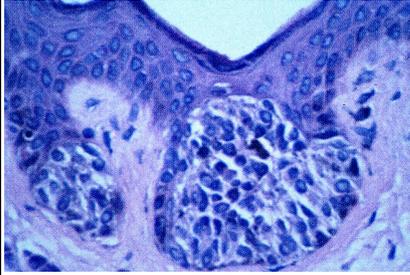
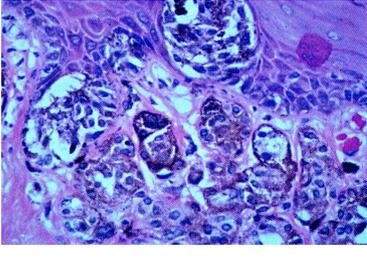
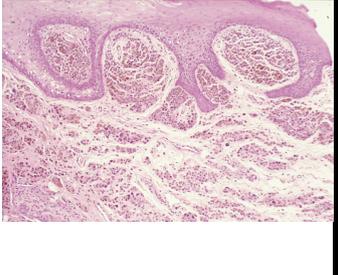
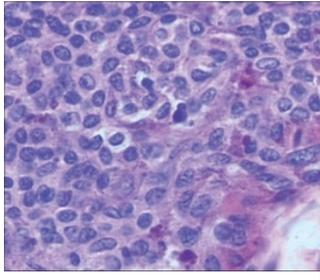
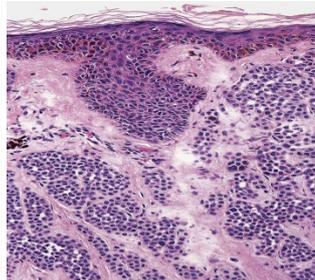
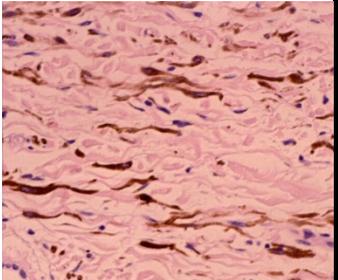
三、組織病理學特徵 (詳見圖二、圖三說明)

四、治療與預後

1. 口腔中的黑色痣，建議切除。

皮膚的後天性黑色素細胞痣分期與痣細胞類型

Melanocytic nevi 發展的三個階段：Junctional nevus → Compound nevus → Intradermal nevus

			
Stage 1: Junctional nevus (交界痣) 位於上皮與結締組織交界。	Stage2: Compound nevus (複合痣) 位於上皮與結締組織交界及固有層。	Stage3: Intradermal nevus (真皮痣), 痣細胞侷限在真皮。	
痣細胞 (nevus cells) 的三種類型 (依照形態位置區分):			
			
類型	Type A	Type B	Type C
位置	淺層	中層	深層
細胞型態	較大，圓形，呈現上皮樣外觀 (epithelioid)。	像淋巴細胞 (lymphocyte-like)。	細長的紡錘狀 (spindle shape)。
細胞質	較多	較少	-
備註	有集結成痣細胞團 (theques) 的趨勢。	-	像許旺細胞和 fibroblast。

Blue nevus (藍痣)



圖一：發生於上顎黏膜的藍痣。



圖二：發生於上顎黏膜，呈現藍紫色的藍痣。

一、病因病理

1. 分成兩種類型：common 及 cellular
2. Common blue nevus 為在口腔中出現率第二的黑色素細胞痣。
3. 外觀為藍色的原因可能為廷德爾效應 (Tyndall effect)¹⁵。

二、流行病學特徵

1. 小孩或年輕成人。
2. 女性多於男性。

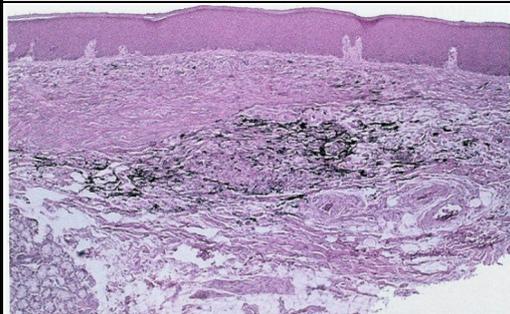
三、臨床特徵

1. 皮膚好發於手背、腳背、頭皮、面部。口腔中則常見於硬顎。
2. 外觀呈現斑塊或圓頂狀 (dome-shape) 凸起。大小通常不超過一公分。
3. 顏色為藍色或藍黑色。

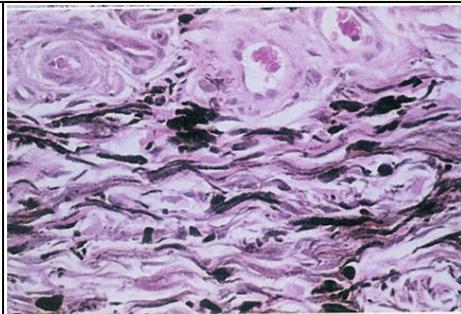
四、治療與預後

1. 手術切除。
2. 惡性轉變率及復發率低。

Common Blue Nevus



圖三：由長且梭狀的黑色素細胞構成，位於固有層深處並與表層上皮平行。



圖四：高倍下可見含有黑色素的梭狀痣細胞。

¹⁵Tyndall effect：因為黑色素粒子在表皮深處，表層組織的吸收長波長（紅黃）而反射短波長（藍）的光線，故觀察者看到痣成藍色。

Cellular Blue Nevus



圖五：皮膚藍紫色痣。

一、流行病學特徵

1. 好發於 20~40 歲之間。
2. 多出現在骶、尾骨部或臀部皮膚 (sacroccocygeal or buttock region)

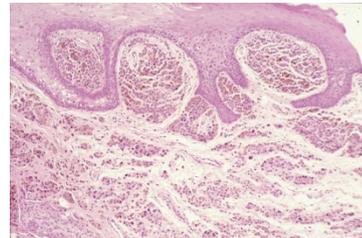
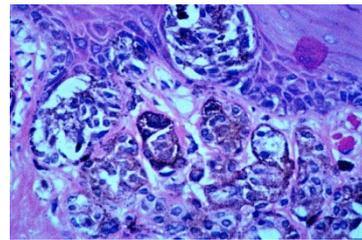
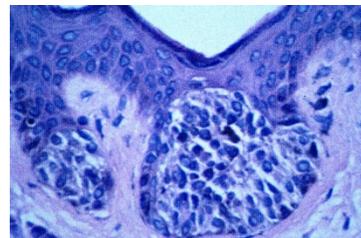
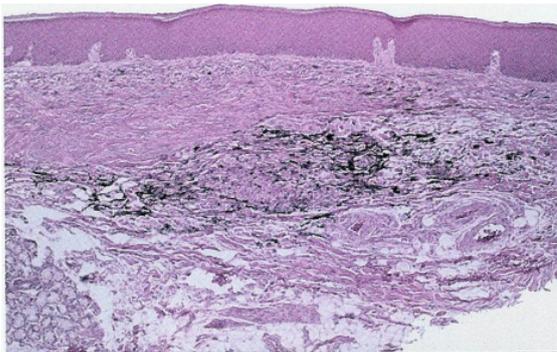
二、臨床特徵

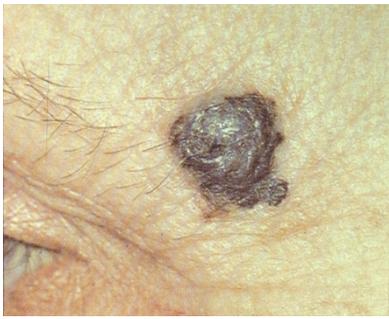
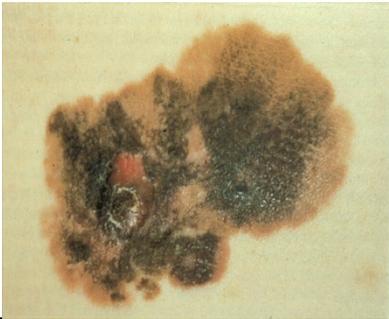
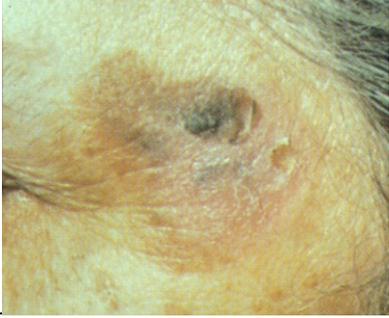
1. 呈現藍黑色丘疹或結節狀。

Combined nevus

Blue nevus plus melanocytic nevus

藍痣 + 黑色素細胞痣



Melanoma (黑色素瘤)	
	<p>圖一：結節型黑色素瘤 (nodular melanoma)。</p>
	<p>圖二：表淺散播型黑色素瘤 (Superficial spreading melanoma)。</p>
	<p>圖三：惡性黑色素瘤 (lentigo maligna melanoma)。</p>
	<p>圖四：肢端型黑色素瘤 (acral lentiginous melanoma)。</p>

一、病因病理

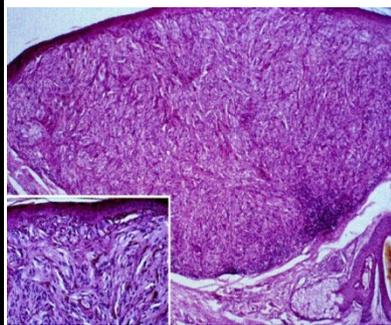
1. 從良性色素損傷，如 *nevus* 或 *melanotic macule* 而來，或正常皮膚或黏膜中的黑色素細胞 *de novo* (拉丁文，重生) 而來。
2. UV 是造成病變主因
3. 大多數的黑色素瘤發生在皮膚，為第三多的皮膚癌（第一位是基底細胞癌，*basal cell carcinoma*），占全部皮膚癌的 5%。
4. 25%發生於頭頸部、40%發生於肢體末端（如手指、腳趾）、35%於軀幹；口腔黏膜發生率低於 1%，但是比在皮膚上更具侵略性。
5. 口腔中的黑色素瘤，通常由原本的色素病變形成。

二、流行病學特徵

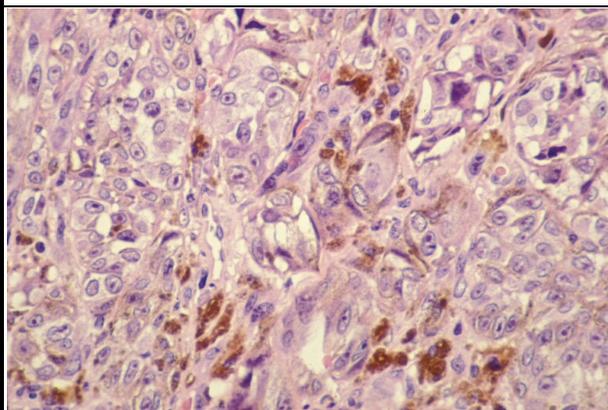
1. 發生的平均年齡約為 50~55 歲。
2. 放射成長型：惡性黑色素瘤 (*lentigo maligna melanoma*)，如：表淺型與肢端型：惡性黑色素細胞水平分布在表皮的基底層中。
3. 垂直生長型：如結節型黑色素瘤 (*nodular melanoma*)。



圖五：黑色素瘤臨床特徵的“ABCD”。



圖六：Nodular melanoma, spindle cell type。細胞型態以梭狀為主。



圖七：口腔黑色素瘤癌細胞呈現類上皮細胞樣，有明顯的核仁。黑色素顆粒可見於部份的癌細胞的細胞質中。

三、臨床特徵：ABCD (圖五)

1. **A**symmetry：形狀與顏色不對稱。由於生長無法控制，黑痣左半邊和右半邊看起來不一樣；
2. **B**order irregularity：黑痣的邊緣有突出、凹陷等不規則的情況；
3. **C**olor variegation：整個黑痣的顏色不一致，例如有黑色、棕色和咖啡色交錯；與黑色素沉積的數量和深度有關；
4. **D**iameter greater than 6mm：大於 6 mm (大概跟鉛筆後頭附的那個橡皮差直徑差不多大小)；
5. **E**volving：大小、顏色、形狀會隨時間而改變。

皮膚黑色素瘤分為四種類型：(圖一~四)

1. 結節型黑色素瘤 (nodular melanoma)
2. 表淺散播型黑色素瘤 (superficial spreading melanoma)→最常見
3. 惡性黑色素瘤 (lentiginous melanoma)
4. 肢端型黑色素瘤 (acrolentiginous melanoma)→口腔黑色素瘤最常見的類型

四、組織病理學特徵：(圖六~圖七)

1. 由類上皮細胞 (epithelioid) 或梭狀細胞 (spindle-shaped) 排列成層狀或束狀。
2. 有明顯的核仁。
3. 腫瘤細胞對 S-100 protein、MART-1 和 HMB-45 呈陽性反應。

五、治療與預後

1. 皮膚黑色素瘤的預後和黑色素瘤侵入的深度有關 (從顆粒層的頂端算起到腫瘤的最下部)，但是這個標準無法用在口腔，因為口腔的結構與皮膚不同。
2. 手術時通常會留一公分的安全區域給較小

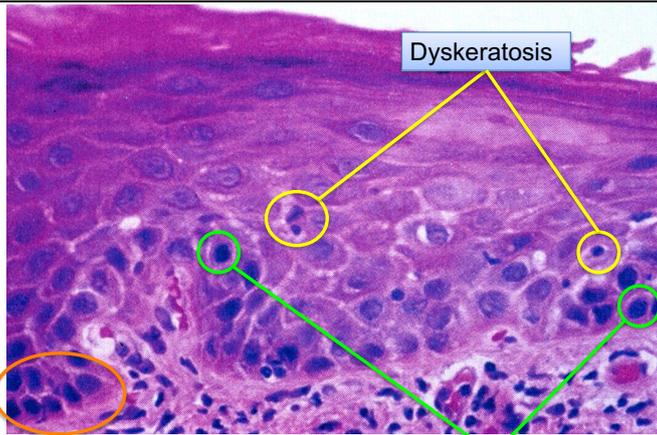
	<p>或早期的腫瘤，避免手術後復發。</p> <p>3. 預後較差的區域為 BANS：</p> <p>(1) B：背部的肩胛中間(interscapular area of <u>B</u>ack)</p> <p>(2) A：手臂後上方 (posterior upper <u>A</u>rm)</p> <p>(3) N：脖子後外側 (posterior and lateral <u>N</u>eck)</p> <p>(4) S：頭皮(<u>S</u>calp)</p> <p>4. 女性或五十歲以下的預後較好。</p>
--	--

Oral melanoma (口腔黑色素瘤)



圖八：發生於上顎之口腔黑色素瘤。

	<p><u>一、流行病學特徵</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 好發於 50~70 歲。 2. 三分之二是男性。 3. 五分之四在硬顎或上顎無牙脊。 4. 與使用活動假牙有關，但原因不明。 <p><u>二、臨床特徵</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常為肢端型黑色素瘤 (acral lentiginous melanoma) 或黏膜型黑色素瘤 (mucosal lentiginous melanoma)。 2. 約有 1/5 為無黑色素。 <p><u>三、組織病理學特徵</u>：與皮膚黑色素瘤相似。</p> <p><u>四、治療與預後</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 預後非常差。 2. 五年的存活率低於 20%。 3. 年輕的患者有較好的存活率。 4. 無黑色素型的患者預後較差。 5. 若無治療則六個月死亡；有治療的活約存兩年。
--	---



Loss of polarity of basal cells

✓ Increased N/C ratio
✓ Hyperchromatism

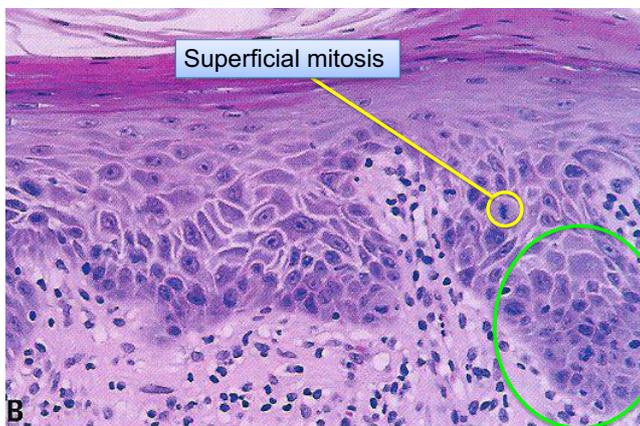
Mild dysplasia：將上皮分為三層，輕度上皮變異的範圍從基底層至 1/3 以下。



Drop-shaped rete ridges

Atypical mitotic figures -
star-shaped mitosis

Moderate dysplasia：中度上皮變異從基底層開始至 1/3 以上，但在 2/3 以下。



Superficial mitosis

✓ Abnormal in nuclear and cell size
✓ Cellular and nuclear **pleomorphism**

Severe dysplasia：重度上皮變異，細胞異常自基底層開始，變異程度

一、前言

藉由病理組織的結構特徵與細胞的特徵對上皮變異程度加以分類。

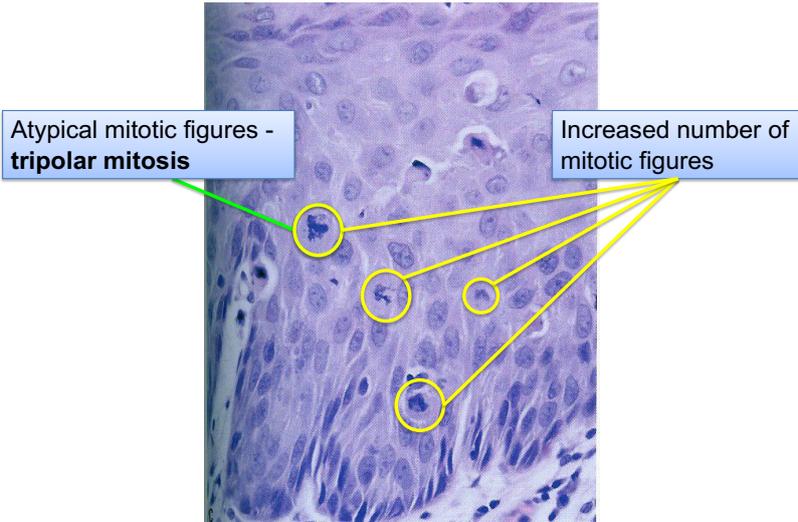
二、結構特徵

1. 不規則的上皮增生。
2. 基底細胞喪失極性（核本來在基底膜附近，可能會跑到細胞中間，又或者，上皮細胞應該往表面成熟，然而卻沒有）。
3. 上皮呈現水滴狀（drop-shaped）。
4. 細胞有絲分裂增加。
5. 淺層細胞分裂（通常淺層細胞不會分裂，只有基底層的細胞才會有細胞分裂）。
6. 可以看到底部有未成熟的單一細胞角質化的現象，即 dyskeratosis。
7. 可以看到上皮鱗有角化的 keratin pearls。

三、細胞特徵

1. 細胞核大小有不正常的變化 (anisonucleosis)。
2. 細胞核外型有不正常的變化 (nuclear pleomorphism)。
3. 細胞體積不正常的變化 (anisocytosis)。
4. 細胞外型有不正常的變化 (cellular pleomorphism)。
5. 細胞核的體積變大，也會造成 N/C ratio（細胞核比

超過上 2/3，但尚未達到整層細胞。



重度上皮變異組織病理學變化，圖中可見非典型的細胞分裂型態與細胞分裂數量增加。

細胞質；核質比）比例變大。

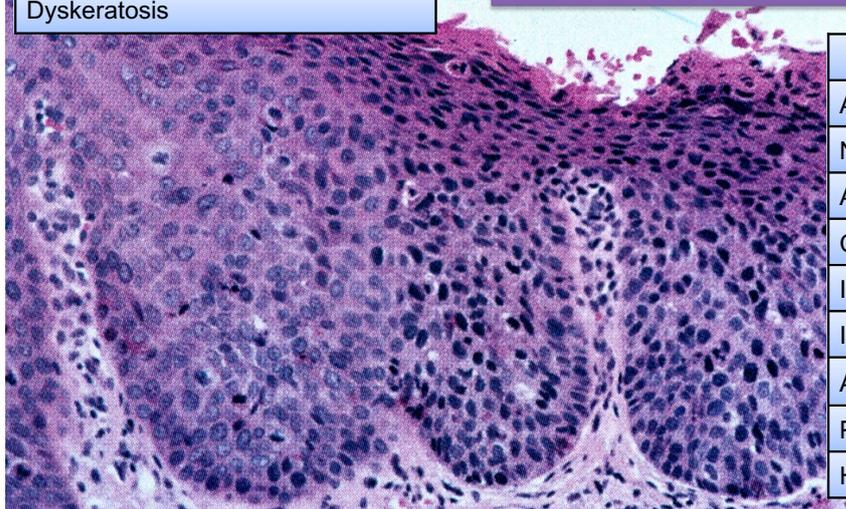
6. 細胞核變大。
7. 非典型性的細胞分裂，如三極或星形的分裂。
8. 具有明顯的核仁 (prominent nucleoli)。
9. 核的染色較深 (hyperchromasia)。

整理：

Architecture
Irregular epithelial stratification
Loss of polarity of basal cells
Drop-shaped rete ridges
Increased number of mitotic figures
Abnormally superficial mitoses
Dyskeratosis

Carcinoma in situ:

Dysplastic epithelial cells extending from the basal layer to the surface of the epithelium (top-to-bottom change)



Cytology
Anisonucleosis
Nuclear pleomorphism
Anisocytosis
Cellular pleomorphism
Increased N/C ratio
Increased nuclear size
Atypical mitotic figures
Prominent nucleoli
Hyperchromasia

口腔癌前病變與狀況

- 癌前病變 (precancerous lesion, precancer, premalignancy)：組織形態改變 (morphologically altered tissue)，比一般病變具有較高的惡性轉變率 (malignant transformation)。
- 癌前狀況 (precancerous condition)：組織形態改變無明顯改變，但比一般病變具有較高的惡性轉變率。

口腔癌前病變 (oral precancerous lesion)

一、白斑 (leukoplakia)：

1. 均質性白斑 (homogenous)：又分為薄白斑與厚白斑。
2. 非均質性白斑 (nonhomogenous leukoplakia)
 - (1) 顆粒狀 (granular)
 - (2) 結節狀 (nodular)
 - (3) 紅白斑 (erythroleukoplakia, speckled leukoplakia)
 - (4) 疣狀白斑 (verruciform)
 - (5) 增殖型疣狀白斑 (proliferative verrucous leukoplakia, PVL)

二、紅斑 (erythroplakia)

三、疣狀增生 (verrucous hyperplasia)

各種口腔癌前狀況 (precancerous condition)

一、Plummer-Vinson syndrome：

1. 吞嚥困難
2. 口腔、咽部、食道上端萎縮
3. 舌炎
4. 低鐵性貧血
5. 脾腫大之症候群 (老師上課只有提到貧血)

二、口腔黏膜下纖維化 (oral submucous fibrosis, OSF)

三、口腔扁平苔癬 (oral lichen planus)

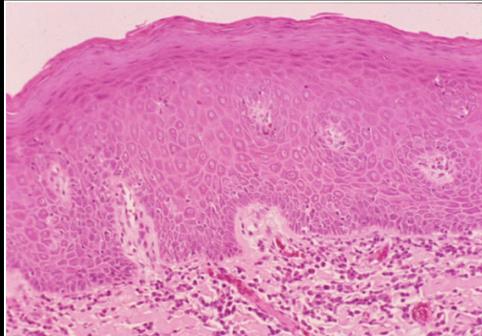
四、免疫抑制劑 (immunosuppression)

個論：

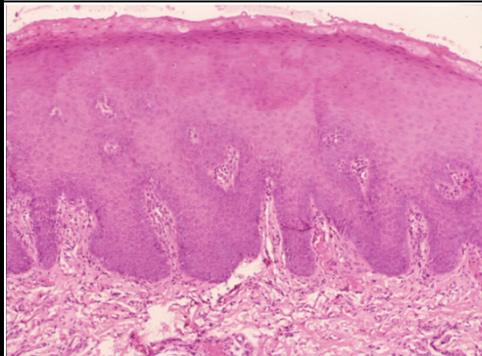
Oral leukoplakia (白斑)	
 <p>圖一：Thin leukoplakia，臨床上看起來有點白裡透紅的感覺。</p>	<p>一、定義：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 一種白色斑點 (patch) 或斑塊 (plaque)，無法在臨床上或病理上歸類為特定的疾病。2. 是一種嚴格被使用的臨床專有名詞，當排除其他可能損傷之後才可使用。 <p>二、流行病學特徵：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 四十歲之後佔 90%。2. 男多於女。3. 台灣因嚼檳榔的關係，好發部位在頰黏膜。 <p>三、潛在危險因子：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 菸草 (tobacco products)：與白斑較有關。2. 酒精 (alcohol)。3. 檳榔 (Betel nut)：與黏膜下纖維化較有關。4. 熱、冷、辣、酸的食物和飲料。5. 酒精漱口水。6. 咬合創傷。7. 尖銳邊緣的假牙或牙齒。8. 光輻射，例如：太陽。9. 微生物，如病毒、白色念珠菌等。 <p>四、臨床特徵：(圖一~圖五)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Homogeneous (均質性)：<ol style="list-style-type: none">(1) Thin (薄) leukoplakia(2) Thick (厚) leukoplakia2. None-homogeneous (非均質性)：<ol style="list-style-type: none">(1) Granular (顆粒狀) 或 nodular (結節狀)(2) Verruciform (疣狀)
 <p>圖二：Thick leukoplakia。</p>	
 <p>圖三：Granular leukoplakia，表面有顆粒狀突起。</p>	
 <p>圖四：Nodular leukoplakia，結節狀白斑。</p>	



圖五：Verruciform leukoplakia，表面有疣狀突起。



圖六：過度角化與上皮增生。



圖七：過度角化與上皮增生。

(3) Erythroleukoplakia (紅白斑) 或 斑駁狀白斑 (speckled leukoplakia)

3. Thin leukoplakia:

- (1) 很少發生上皮變異。
- (2) 在造成此白斑的習慣戒除後，病變可失。

4. Thick leukoplakia:

- (1) 有 2/3 患者會維持現狀，不再繼續往下發展。
- (2) 有 1/3 患者會復原或程度變嚴重。
- (3) 有部分患者會發展成 granular、nodular 或 verruciform leukoplakia。

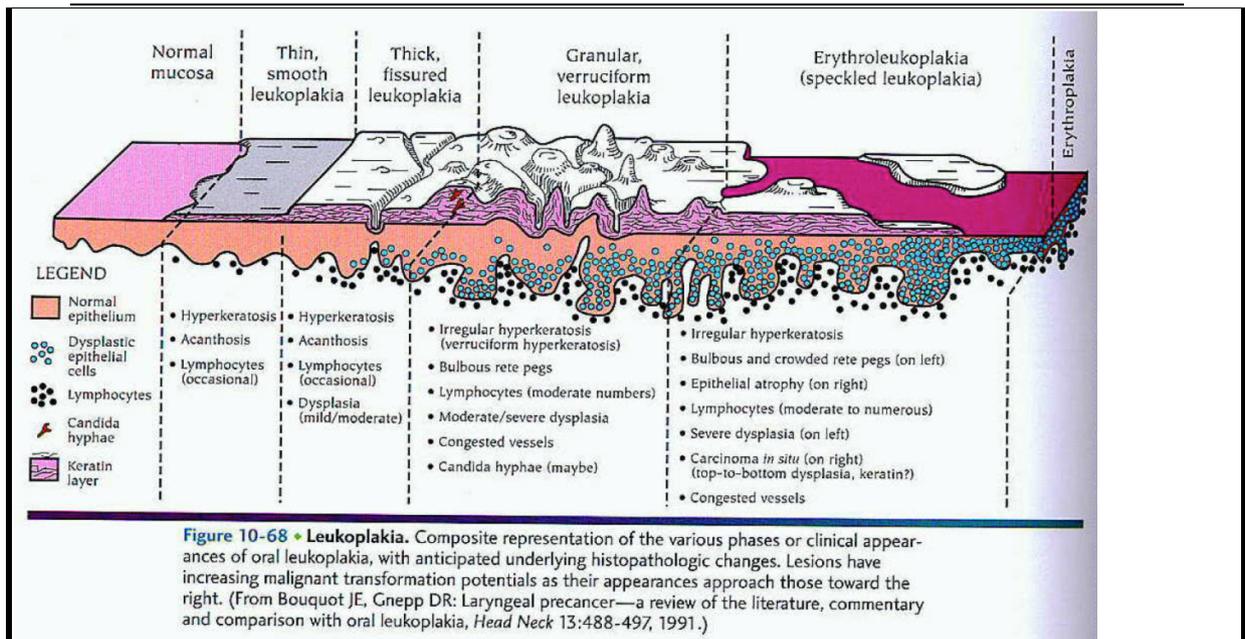
五、組織病理學特徵 (圖六~圖七)

1. 90%：角質增生 (hyperkeratosis) 或上皮層增厚 (acanthosis)。
2. 5%：dysplasia 與 carcinoma in situ。
3. 5%：invasive carcinoma。

六、治療與預後

1. 臨床在選擇切片位置時，要從最嚴重的地方取樣，例如：紅斑、比較粗糙或不規則的表面。若是多發性，則每一個有不同病症的部位都要切。
2. 治療上，程度達到 moderate dysplasia 或更嚴重的病變都要完全地切除。
3. 治療方法有外科切除、電刀切除 (electrocautery)、冷凍切除 (cryosurgery)、雷射切除 (laser ablation)。
4. Verruciform/granular leukoplakia 有 83% 的機率會復發。
5. 白斑若無上皮變異現象，每六個月就必須追蹤一次。

白斑在組織學上的變化，如下圖所示：



惡性轉變率：

1. 臨床型態：

- (1) Thin leukoplakia - nearly 0%
- (2) Thick leukoplakia - 1-7%
- (3) Granular or verruciform leukoplakia - 4-15%
- (4) Erythroplakia - 28% (18-47%)

2. 組織病理學變化：

- (1) Moderate dysplasia - 4-11%
- (2) Severe dysplasia - 20-35%

Oral erythroplakia (口腔黏膜紅斑症)

一、定義：紅色斑塊，在臨床上或病理上皆無法被診斷為特定疾病。

二、臨床特徵：

1. 紅斑常常伴隨著白斑一起出現，稱為紅白斑 (erythroleukoplakia 或 speckled leukoplakia 或 speckled erythroplakia)。單純的紅斑並不常見。
2. 表面可能呈現平滑狀、顆粒狀 (granular) 或結節狀 (nodular)。
3. 好發於頰黏膜、軟顎、口腔底部。

三、組織病理學特徵：

1. 10%：輕度與中度上皮變異；
2. 40%：重度上皮變異與原位癌；
3. 50%：侵襲癌 (invasive carcinoma)

Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL, 增殖性疣狀白斑)

一、臨床特徵：

1. 多發性角化斑塊 (multiple keratotic plaques) 且粗糙表面突起。
2. 診斷上比較困難，要依據臨床特徵與組織切片來判斷。
3. 平均年齡：62 歲。
4. 好發於女性頰黏膜及男性舌頭。
5. 男：女=1：3

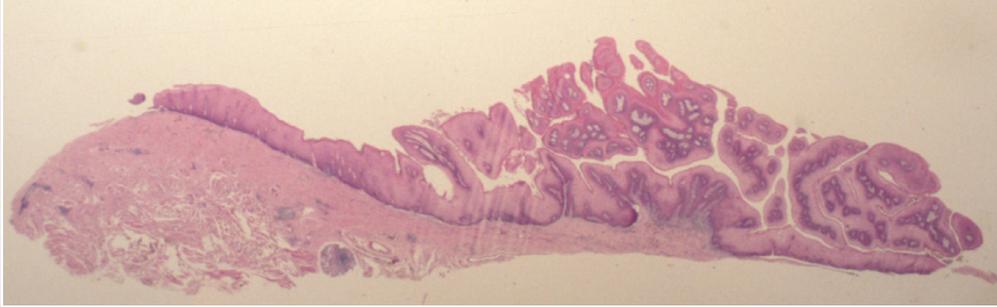
二、組織病理學特徵：具有多樣性。

三、治療與預後：

1. 即便有治療介入，還是有機會發展成疣狀癌或鱗狀細胞癌。
2. 惡性轉變率高達 74%。
3. 長了又切，切了再長，每次長的地方不太一樣。
4. 需要密集的追蹤與及早積極的治療。



Verrucous hyperplasia (疣狀增生)



- 指上皮角化過度、乳頭瘤樣增生像疣狀物突起的病變。
- 組織切片要和疣狀癌 (verrucous carcinoma) 的組織切片做比較。

Oral Submucous Fibrosis (口腔黏膜下纖維化)

一、臨床特徵

1. 口腔黏膜變硬，開口及吞嚥困難。
2. 對辣的食物很敏感。
3. 口腔會有灼熱感 (burning sensation)。
4. 好發於頰黏膜、軟顎、臼齒後側區域、唇黏膜、口底、舌頭。
5. 有研究顯示，17年的惡性轉變率為 7.6%的患者。
6. 與患者咀嚼檳榔有密切關係。

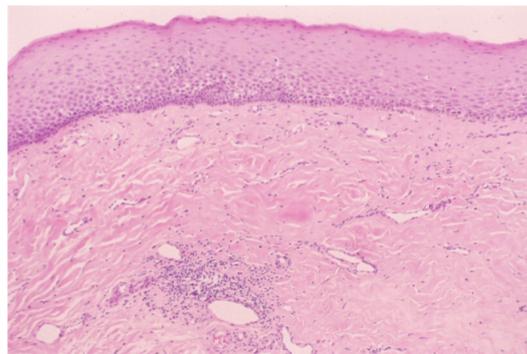
二、惡性轉變率

1. 口腔疣狀增生：3%
2. 口腔黏膜下纖維化：7.6 %



三、組織病理學特徵

1. 許多粗纖維密集沉積在結締組織中，血管變少，臨床上呈現白色特徵。
2. 可見慢性發炎細胞。
3. 於陳舊的病變中，會有角化過度與上皮萎縮的現象。



Oral Cancer (口腔癌)

口腔癌有 90% 屬於鱗狀上皮癌 (squamous cell carcinoma, SCC)。

一、病因病理

抽菸、嚼檳榔、喝酒、嚼菸草(smokeless tobacco)、接觸化學物質如：酚、輻射、缺鐵、缺乏維他命A、梅毒、念珠菌、致癌性病毒感染、免疫低下、致癌基因與腫瘤抑制基因發生問題。

A: alcohol, B: betel nut, C: cigarette

A	B	C	OR
+	+	+	122.8
-	+	+	89.1
+	+	-	54.0
-	+	-	28.2
+	-	+	22.3
-	-	+	18.0
+	-	-	10.2
-	-	-	1.0

二、臨床特徵

1. 向外突起 Exophytic - 蕈狀 fungating，乳頭狀 papillary，疣狀 verruciform
2. 向內凹入 Endophytic - 具侵襲性 invasive，造成潰瘍的 ulcerated
3. 白斑 Leukoplakic
4. 紅斑 Erythroplakic
5. 紅白斑 Erythroleukoplakic

三、轉移 (metastasis)：

1. 同側 (ipsilateral) 頸淋巴結。
2. 固定的淋巴結 (fixed lymph node)：惡性細胞穿過被膜侵入鄰近的細胞組織。
3. 2% 的病人會有遠端轉移（鎖骨以下的部位，以肺、肝和骨頭較常見）。
4. 如何分辨腫脹的淋巴結是發炎或是癌症轉移？發炎的淋巴結腫脹，觸診為可動；癌症轉移的淋巴結，觸診為固定不可動 (fixed)。

四、臨床分級 (staging of oral cancers)

1. 臨床上以TNM作為癌症的分級，提供醫師訂定治療方針，並評估預後。
 2. TNM：
 - T：初級腫瘤的大小 (cm)
 - N：局部淋巴結影響的程度
 - M：遠端轉移
- Stage 1 到 Stage 4，Stage 越高，預後越差，即 Stage 4 預後比 Stage 1 差。Stage 3 和 stage 4 為 advanced stage。
- Staging 與 grade：
TNM clinical staging system 作為預後的預測，比 microscopic grading (well、moderately、poorly-differentiation) 更為準確。

五、治療與預後

傳統為廣泛的切除與淋巴結廓清術。

1. 下唇癌：外科手術切除，有 8%的病人會復發，五年存活率達 95~100%
2. 上唇癌：治療後 25%的病人會復發，五年存活率達 58%
3. 口內癌：外科手術來切除，並（或）用放射線治療
4. 口咽癌：放射線治療
5. 如果懷疑有淋巴轉移，以放射線治療或是頸部淋巴結廓清術。（Radical neck dissection：移除上中下的頸靜脈淋巴結，以及鎖骨上淋巴節群和肌肉附近的淋巴結群）

六、預後：

口腔癌的五年無病 (disease-free) 存活率：

1. Stage I 和 II：76%
2. Stage III：41%
3. Stage IV：9%

七、多發性的癌症Multiple carcinomas：

1. 9% 到 25%的口腔癌病人，會再度併發口腔或喉嚨的癌症。
2. 若有二次癌症 (second lesion)，會在初次癌症 (initial cancer) 後三年內出現。
3. 局部癌化學說 (Field cancerization)：所有暴露於局部致癌因子的上皮細胞都有較高癌化的危險，反映出局部癌化現象。例如，吃檳榔的這個危險因子，影響出現口腔癌的區域，也影響整個口腔，出現口腔癌區域因為受到的刺激比較強，或是其他的因素使他先出現癌化，當其他受影響的區域受到的刺激也累積到一

定程度後，也可能出現癌化的現象。

● Verrucous carcinoma (疣狀癌)

一、流行病學特徵

1. 好發年齡為 60~70 歲。
2. 3/4 為男性。
3. 超過 85%的病患有嚼檳榔的習慣。

二、臨床特徵

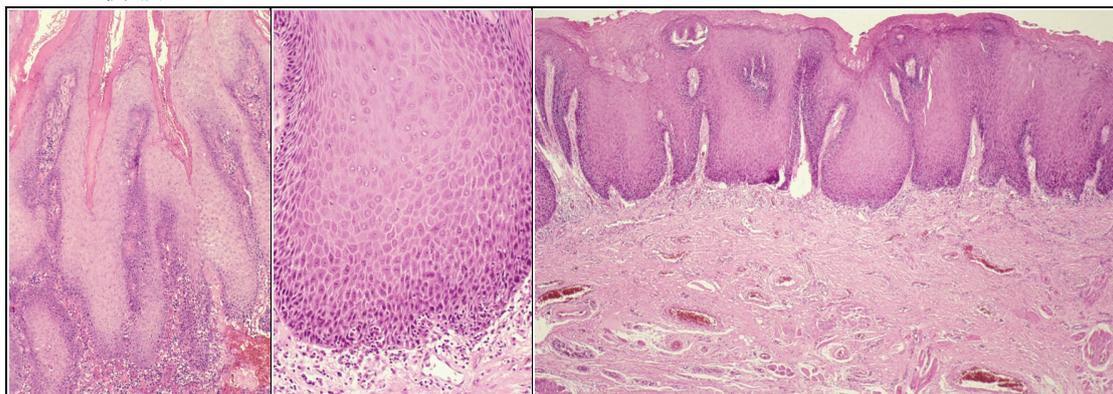
1. 好發部位：下顎前庭、頰黏膜、硬顎。
2. 有著厚的乳突狀或疣狀表面突起。



癌狀癌，表面呈疣狀突起。

三、組織病理學特徵

1. 上皮會向下 (downgrowth) 生長，附帶著圓且鈍的上皮脊 (rete ridges)。
2. 上皮凹陷處有穿插副角化 (parakeratin) 組織。
3. 無任何顯著細胞變異現象 (cellular dysplasia)。
4. 20%併發 microinvasive SCC。



Parakeratin

無明顯細胞變異

上皮向下生長、圓且鈍的上皮脊

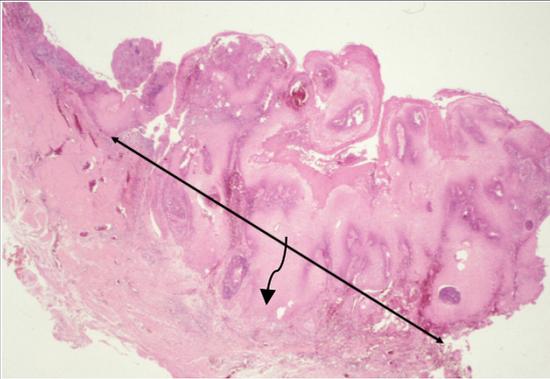
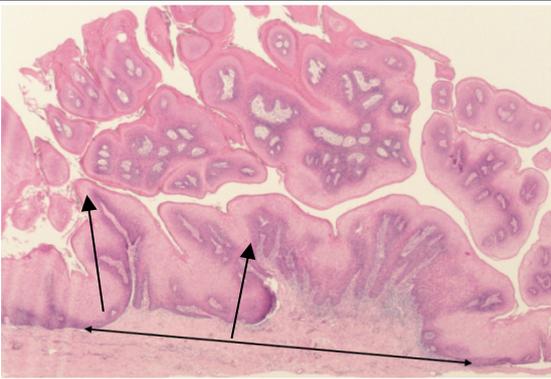
四、治療與預後：

1. 少見惡性轉移。
2. 不需頸部淋巴結廓清術的外科手術切除。

3. 5年存活率高達 90%

五、比較疣狀增生與疣狀癌病理組織切片

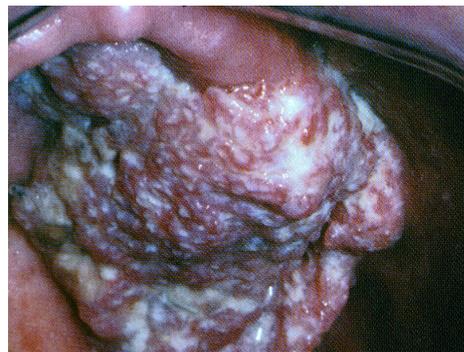
在切片周圍正常的上皮與結締組織交界處底部畫一條線做為基準點，觀察病變處上皮是往上或往下生長。

Verrucous carcinoma	Verrucous hyperplasia
	
上皮往下生長 (downward growth)	上皮往上突出 (upward growth)

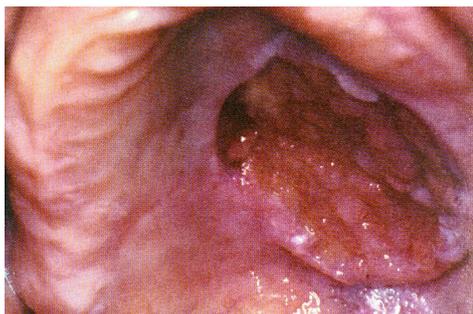
- Oral squamous cell carcinoma (口腔鱗狀細胞癌)

一、臨床病徵：

1. 向外突起 Exophytic - 蕈狀 fungating，乳頭狀 papillary，疣狀 verruciform



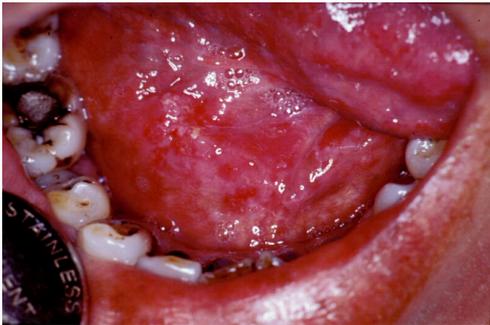
2. 向內凹入 Endophytic - 具侵略性 invasive，造成潰瘍的 ulcerated



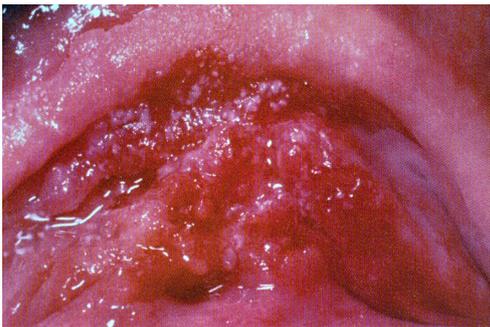
3. 白斑 Leukoplakic



4. 紅斑 Erythroplakic

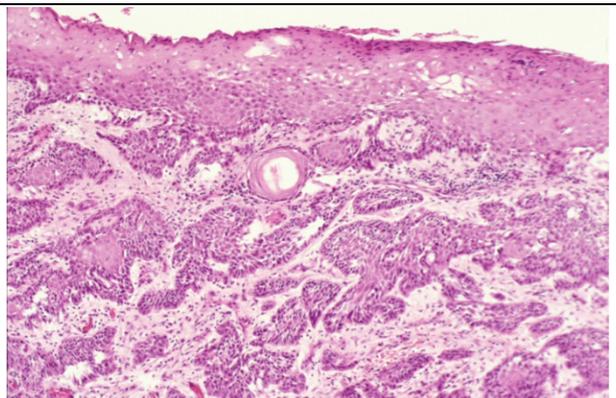


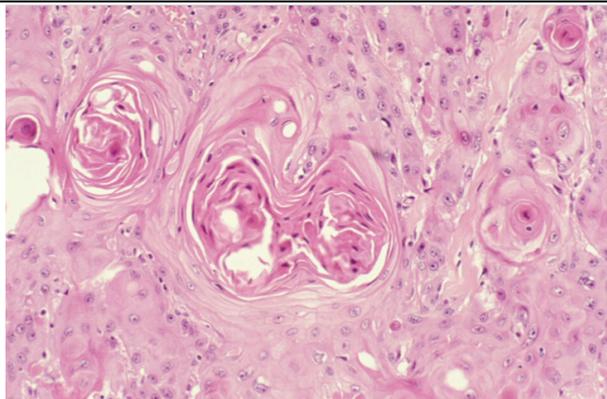
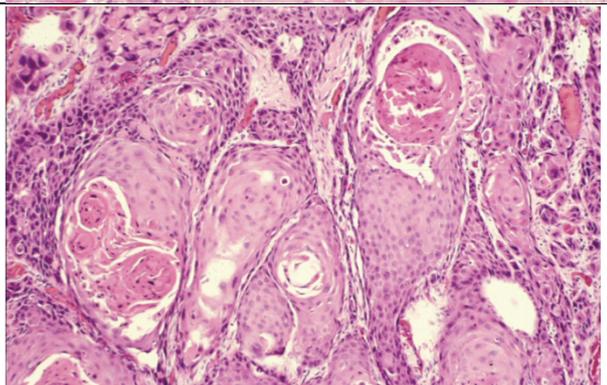
5. 紅白斑 Erythroleukoplakic



二、組織病理學特徵

圖中可見癌細胞侵入結締組織，形成一圈一圈的病灶。圖中中間可見角化上皮珠。



<p>癌細胞變化特徵明顯，可見多處形成角化上皮珠。</p>	
<p>癌細胞表現形成島狀或索狀。</p>	

癌細胞向下侵犯，依癌細胞分化程度分為 3 個等級：

1. **Well-differentiated**：分化良好。可見癌細胞與上皮角質細胞具有相同特徵。
2. **Moderately-differentiated**：分化中等。癌細胞不完全像上皮角質細胞，但仍具有不等程度的相同特徵。
3. **Poorly-differentiated**：分化不良。癌細胞無法辨別是上皮角質細胞來源。必須用免疫組織化學染色來確認細胞種類。