[1] 口腔白斑亚型/期的诊断及预后

Oral leukoplakia-Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "Phases"

Jerry E. Bouquot S. Bryan whitaker

原载 Quintessence Int 1994; 25 (2) :133-140 (英文)

李盛琳 译 章魁华 校

摘要 自从143年前James Paget首次提出白斑一词而引起专业人士的注意以来，人们对于白斑这一常见的慢性口腔粘膜病损的癌前本质没有任何时候比现在认识得更为清楚。过去的十几年临床研究使得人们现在能够辨别口腔白斑的高危特性以及被白斑影响的人群。本文总结了目前对这一重要疾病的了解并对临床实践提出了适当的处理建议并进行了各种亚型或分期的界定。

前言

在Schwimmer使用白斑这个术语前的四分之一世纪，在癌前概念被接受前的半个世纪，早在1851年，James Paget就已认识到此病转化为癌的潜在危险性及其与吸烟的关系，并报告了白色角化病变与烟斑。140年后，口腔白斑被确认为人类典型的癌前病变之一。如今，牙科医生会经常遇到并处理这种病变。对白斑癌前性质的怀疑始于发现大量的粘膜癌邻近有白斑存在，特别是砷制剂治疗过的梅毒病人。后来的研究发现，17%-26%的白斑活检标本有上皮异常增生和/或微侵润。但是，真正的癌前性质是长期随访大量的白斑病人后才被证实的。近半个世纪来，经过大量的随访研究已得到其恶性转化率(表1)。

这些研究不仅证实了癌前性质，也揭示了白斑的一些临床特征，能有力预测将来的危险性，它比现代实验室检查更具权威性。但由于设计及临床研究报告的不一致，转化率的范围很大，很难决定接受哪一个。疾病的基本特性，如病损的大小、病期、多样性和病因因素等常被忽视，仅在最近才提出了癌前分期系统，以保证以后的随访研究的一致性。然而在这一系统发生作用之前，除了建议一个转化率以外，其它都不合适。从表1中可以看出,这一转化率从3%到20%。特殊的白斑亚型（后边将讨论）与高达40%转化率有关。

应该强调的是，白斑不仅是最常见的口腔癌前病变，占癌前病变的85%，而且在所有慢性口腔粘摸病损中也是最常见的。3%的白种成年人患有此病。由于白斑的活检率只有四分之一，由于活检的部位是由临床的评价来决定的，由于随访是临床检查的主要组成，所以，熟悉白斑的临床特征就成为每个牙科医生义不容辞的责任。

鉴别诊断

第一个有记录的白色斑块病是1818年Alibert在巴黎报告的鱼鳞癣,据我们所知，从那时起，关于白色病损的早期文献对理解此病帮助不大。白斑经历了比口腔其他任何疾病都多的诊断术语和定义。到目前为止至少使用过75个术语。这使得许多临床医生除了白色斑块外拒绝使用任何术语。而白斑这个术语也再不用于描述泌尿生殖道的类似疾病。然而，当给白斑以临床的定义后，它确实是个不错的名字，并得到WHO的承认和目前普遍的承认。其定义：口腔白斑为一角化的白色斑块，不能被刮除，也不能诊断为其它疾病。以此再也不能认为白斑的诊断需有显微镜下异常增生的证据。回顾以往会使人感到惊异，显微镜检查曾被认为是诊断疾病的依据，但这种疾病一般却不需进行活检。

白斑是临床诊断，其不寻常的特点见于：它不象具有白色斑块的口腔其它疾病那样，鉴别诊断过分依赖一定的症状，而是依靠排除其它的白色斑块性疾病后才能作出

[1] 译者：北京医科大学口腔医学院口腔颌面外科实验室
中国，北京.海淀区白石桥路38号（100081）

诊断的疾病。作出白斑诊断前，必须排除下列疾病：如扁平苔癣、慢性咬颊、摩擦性角化病、尼古丁腭、白色水肿、白色海绵痣等。这一概念很混淆，但在口腔疾病中也不是唯一的。

白斑的临床特征

白斑有多种临床表现，有时这些表现经常变化。这些变化或它的发展使人们给予白斑又一个新的概念：它是一种长期存在，但不能说明未来是无害的疾病之一。病期长的比病期短的恶变危险性大。患白斑时间越长，预后越差。诊断时的平均病期为2.4年。由白斑转化为癌，一般从发现白色斑块后的2-4年中，但也可发生于10年以后。恶性转化似乎不取决于患者的年龄。

白斑开始时为薄的，灰或灰白并可略呈半透明的斑块，有时有裂隙或皱折，一般为软及扁平的。一般白斑边缘清晰，偶尔也逐渐移行于正常粘摸。白斑的早期有时也称为前期白斑（preleukoplakia）。但最好称为薄白斑（thinleukoplakia），对白斑各亚型的描述性诊断术语极端混淆，它导致了目前作者提议全部取消这些术语。在这一系统里，薄白斑为I期白斑。

薄白斑可以消失或持续不变化,但随着时间的推移三分之二的这种斑块慢慢扩大，变为厚厚的白色角化层斑块（图1,2）。它可以变得触诊时很坚韧，裂隙也可以加深。极少的有结节或表面突起物。只有这种情况才诊断为更严重一期-II期白斑（均质、厚、平滑或裂隙白斑）。在这期大多数病损不稳定，但是有些也许三分之一的或进展或消失，只有少数会加重。

病损发展为表面不规则的结节或颗粒，即称颗粒或结节白斑（图3）。偶尔，在表面可发生突起的疣状物体，如数量多则称之为疣状白斑。这些都是III期病损，预后相似。毛状白斑，见于HIV感染病人的舌侧面及口角处,是一种明显、突发的、非癌前的角化症。它类似于疣状白斑但不是真正的白斑。它更象是由E-B病毒引起的过度角化，称为口腔HIV角化症更合适些。

III期白斑可以变为异常增生甚至浸润，而临床表现可无任何改变。有时也会伴发其他表面变化，多发的圆或椭圆无白色改变的红色斑块,或红斑开始分散出现(图4)。这种现象可能是这些地方的上皮细胞不成熟而不能产生角化所致。红白混合的IV期病损（红－白斑，斑点型白斑，或非均质型白斑）是最严重的一型，有极高的恶性转化危险性。它们的多样性强有力地支持癌多中心起源学说。这种学说起源于口腔癌的研究。另外，有研究表明不管诊断时的分期如何，与白斑有关的口腔癌的预后好于与白斑无关的口腔癌。

红斑的显微镜诊断是典型的重度上皮异常增生或原位癌。它的发生可能没有白斑的存在，而大多数早期口腔癌都是这种情况。一些肿瘤专家非常重视红斑，他们批评有些研究者仍然对常见但没有危害的白斑感兴趣。白斑与红斑的诊断比例是77：1。对于红斑的强调可以使我们从中受益：使口腔癌早期，即在浸润前期、红斑期及原位癌期等的诊断比例比半个世纪前大有增加。图5是各期白斑临床表现及相应的显微镜改变的综合图示。从Ⅰ期到IV期疾病向严重发展或发展为癌的危险性增加。此图不是必然的顺序变化，而是白斑的一种变化潜能。病变可为多样性或表现为多发性。在这种情况下，医生应该使用最高期的分类作为临床诊断，并据此决定最适的活检部位。虽然I、II期的白斑经常是由临床检查来判断，但III期或IV期的白斑都应该进行活检。

什么人、什么部位患白斑

口腔白斑主要是男性疾病，某些女人使用烟草多于男人的地区除外。在美国这种男性多发的偏向有所减低，1935年，患白斑者74%为男性，而1988年为69%。由于男性患白斑较女性有更高的异常增生或恶性转化的危险性，所以这是一种好的变化。总的来说，这一疾病的诊断比1935年更频繁，这可能是由于认识的提高而不是真正的发病率的增加。

这种癌前病变一般累及40岁以上的人，随着年龄的增加而迅速增加，特别是男性。30岁以下的患者低于1%。70岁以上的男性患病高达8%。基于美国人老龄化，对于牙科医生这是个重要的信息。患此病的平均年龄为60岁，与患口腔癌病人的年龄类似。但也有些研究发现患口腔白斑的年龄比患口腔癌早5年。

口腔白斑占上呼吸消化道白斑的80%，其余的大部分是发生在声带的喉角化病，它的有些表现和生物学行为与白斑不易鉴别。三分之二以上的口腔白斑发生于下面三个部位：唇红缘部、颊粘摸及牙龈。然而有些不同的是，与恶性最有关系的白斑部位是舌、唇红部及口底。事实上，后面三个部位在所有异常增生或癌中占93%。另外，牙龈白斑很少成为恶性或有异常增生，可能是因为它们的大多数都是误诊为白斑的摩擦性角化病或胼胝。

什么引起白斑

白斑的病因仍不十分清楚，与许多物理因素有关，它包括吸烟、饮酒、慢性摩擦、不同修复体金属间的流电反应，以及紫外线照射。虽然明显与吸烟有关的角化病变，如尼古丁腭（烟斑）不是白斑，但烟草仍是目前最为认可的因素。尼古丁腭的癌变危险性非常低，几乎不存在，人们已不再把它看作癌前病变。但倒抽烟的人除外（将香烟有火的一端放入口内）。它的临床表现与温度刺激

表1. 美国及欧洲关于白斑恶性转化率的大量随访研究

作者	国家	病人数	恶性转化率
Roed-Peterson (1971)	丹麦	331*	3.6%
Einborn 和 Wersall (1967)	丹麦	782	4.0%
Pindborg 等(1968)	丹麦	248	4.4%
Kramer等 (1970)	英国	187	4.8%
Banoczy (1977)	匈牙利	670	6.0%
Bouquot 等(1988)	美国	463**	10.3%
Maerker 和Burkhardt (1978)	德国	200	12.0%
Sturgis 和Lund(1934)	美国	143	13.0%
Silverman等 (1984)	美国	257	17.5%
Leonardelli 和Talamazzi (1950)	意大利	268	19.8%
		总=3,549	平均=8.1%+

* 可能包括Pindborg等相同的病人

** 包括13例咽部病人

\+ 不同样本量的加权；许多研究都包括右移病例的不均一抽样；当对所有病例进行评估时，一般认为总的恶性转化率为4%-6%

有很大关系，如果停止此习惯，几星期后症状消失。

然而，白斑的吸烟病因学证据十分有力，不仅70%到90%的白斑病人有此习惯，而且当这些病人戒烟后，在十二个月内78%的病变全部消失（58%）或退化。相反，在吸烟习惯去除后仍存在的白斑，或不吸烟者的白斑比吸烟者的白斑具有更高的癌变危险性。

无烟烟草使用者的角化病与尼古丁腭相似，它是非白斑性角化病，不象真正的白斑，在解除吸烟习惯后常可完全逆转。所以，在这些病人，白斑这个术语只适用于病人戒烟后2个月或更长时间白色斑块仍不消退者。无烟烟草角化病的组织病理亦不同，比白斑的癌变危险性小。

紫外线也是可以接受的白斑病因因素，但仅与日光性唇炎或“农夫唇”有关。Bouquot等的研究表明，三分之二的唇红部癌与白斑有关。这是上呼吸道、消化道癌中与白斑关系最密切的一种。

人们不再认为慢性机械刺激对于白斑癌前性质的产生是重要的。从没有报道象白线、慢性咬颊这种明显的创伤性病损转化为恶性。由机械刺激引起的白色病损一般考虑为摩擦性角化病。它没有恶性转化的潜能。

微生物被认为是白斑的病因已有一个多世纪，它起源于典型的梅毒性舌炎的舌背部白斑。现在三期梅毒很少见，但是真菌、白色念珠菌却很普遍，并常见于III期、IV期白斑，常用念珠菌上皮增生及念珠菌白斑来描述它。现在还不清楚是真菌导致了异常增生，还是继发性感染以前就有了改变的上皮。但是，当经过抗真菌治疗后，一些白斑消失或变为低临床症状期。

最近发展起来的分子生物学和病毒学技术，使研究者第一次在白斑和口腔癌中检出人乳头瘤状病毒。检出率与正常口腔上皮相似。但是，这一技术没有用于大量的随访病人。然而，白斑和口腔癌中被检出的人乳头瘤状病毒16型，已被证实可在体外无菌的环境下引起鳞状上皮的异常增生。

白斑能治愈吗?

小块白斑仍可选择保守的手术切除。电烙、冷冻、激光切除作用相似。但热切除妨碍病理学家对异常增生的范围及分期的评价。关键是切除后的长期随访。因为经常会有复发及新生的白斑出现。建议6个月进行一次临床检查，IV期病变有必要2-3个月进行一次检查。如治疗过的部位3年不发生白斑则没有必要继续随访。但对于那些仍有残余白斑的病人应该进行终生随访。大面积的、多发性的、复发的III期和IV期白斑需做多处活检，并及时切除所有已确定为异常增生的组织。即使是中度上皮异常增生也应切除。因为最近对喉部角化病的研究表明，它具有明显的恶性转化的危险性。当然，早期癌应和新生的或恶变的癌前病变一样看待。口腔癌是典型的无痛

图1　白斑应不能诊断为其它疾病的白色斑块。这只是临床术语不须显微镜的检查证实。图中为典型的，厚而平滑（均质）的白斑（II期），可以有裂隙，但表面不应有结节，也不应有散在的红色斑块

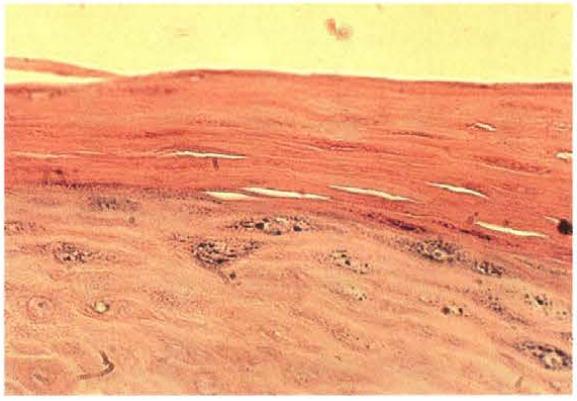

图2　口腔白斑的白色现象来源于厚角质层（过角化），图中标本来自图1中II期病变的平滑表面。图中未见到异常增生的细胞，可以见到上皮下部的类基底细胞核大而黑（核浓染），或异形的（多形性）核，分裂象增加

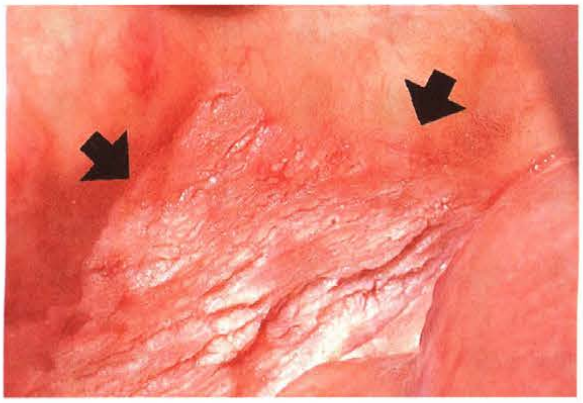

图3　III期（颗粒）白斑，多处不规则结节（箭头处），有些有突起。此病变位于一老年妇女的右侧下颌前庭后部及颊粘膜

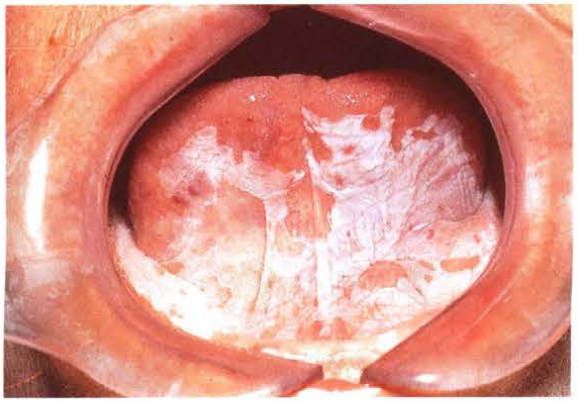

图4　IV期白斑（红白斑、斑块状白斑、非均质性白斑），位于全部口底及舌腹部，有不少粉及红色的斑块，其它部位有I、II、III期白斑。但最后的诊断应依据最差的表现，也就是最高一期

性，但可通过一些变化来发现，如红斑或红白斑、硬度增加、不能解释的出血、慢性溃疡的形成、或包块的形成（白或红，一般伴有表面的发亮或溃疡）。

早期发现预后良好，并可将手术后畸形限制到最小。小的早期口腔癌容易切除，实际上，Bouqout等把唇红部癌划分为极少数可以完全治愈的癌中的一种。在对大量的、所有的美国唇红缘癌患者进行了54年的观察后，没有发现与唇红部癌有关的死亡。如对上述方案给予适当的注意，就没有理由认为口腔内粘膜的病变预后差些，至少对象白斑这种与癌前病变有关的癌是这样。

表2. I期至IV期白斑的各种诊断性描述术语

期*	常用的描述性诊断术语	恶性转化危险性**
I	薄白斑 前期白斑 均质性白斑	+/-
II	厚、平滑白斑 裂隙白斑 均质性白斑	++
III	颗粒性白斑 疣状白斑 粗糙性白斑 念珠菌上皮增生 均质性白斑	+++

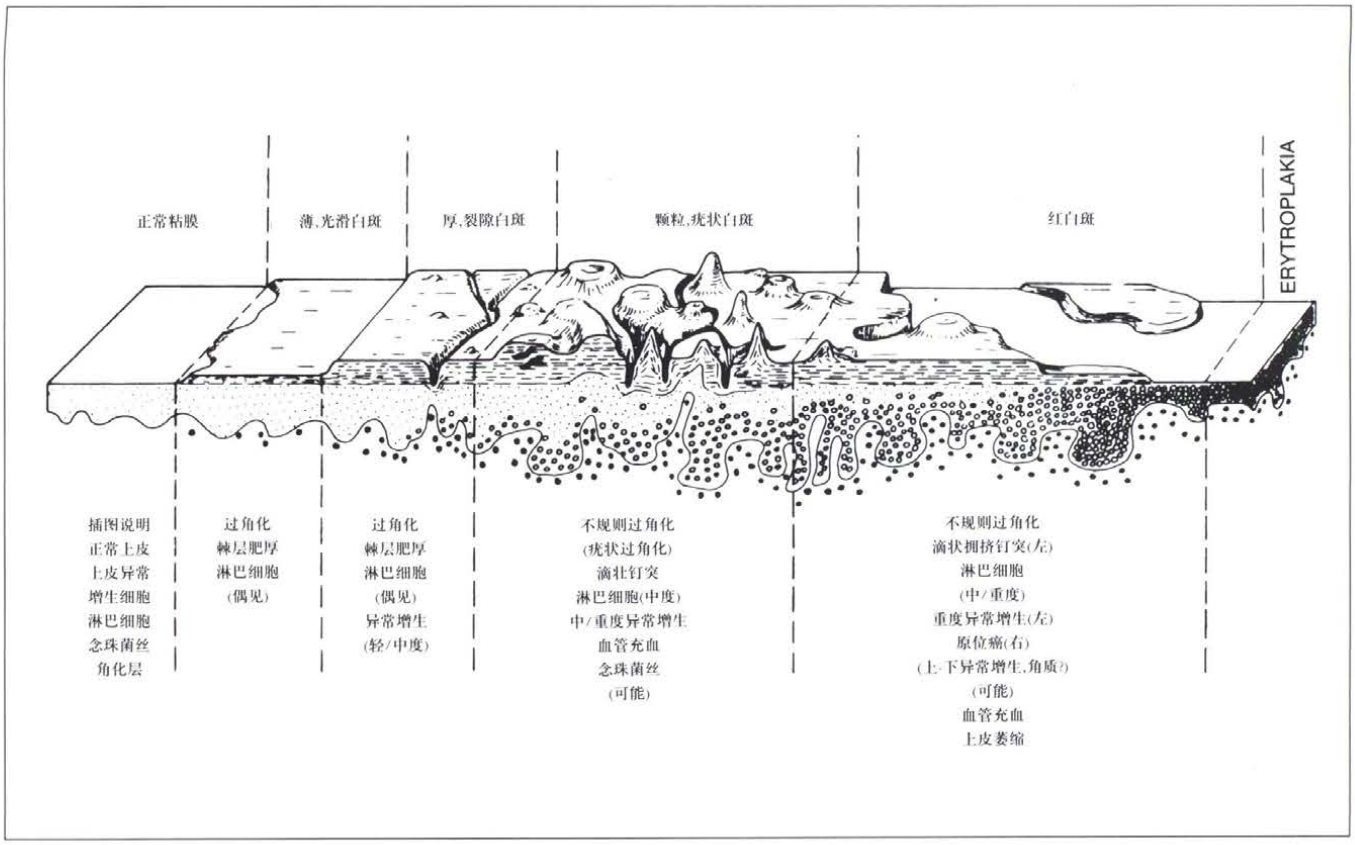

图5 白斑临床表现，由左向右，恶性转化潜能从低向高进展。白斑的四期以它们的描述性名称列出（见表2），并对每一临床症状的相应显微镜下表现进行描述。为清楚起见,裂隙、颗粒（结节）及疣状的表现都有些夸张。对有裂隙及无裂隙的厚而平滑的白斑进行了描述。（Bouquot 和 Gnepp的改良）