口腔癌防治新進展

侯勝博教授
新光醫院耳鼻喉科主任
新光全方位口腔癌防治中心主任
輔仁大學醫學系教授
台灣頭頸部腫瘤醫學會理事長
亞洲頭頸部腫瘤醫學會理事長

一、前言

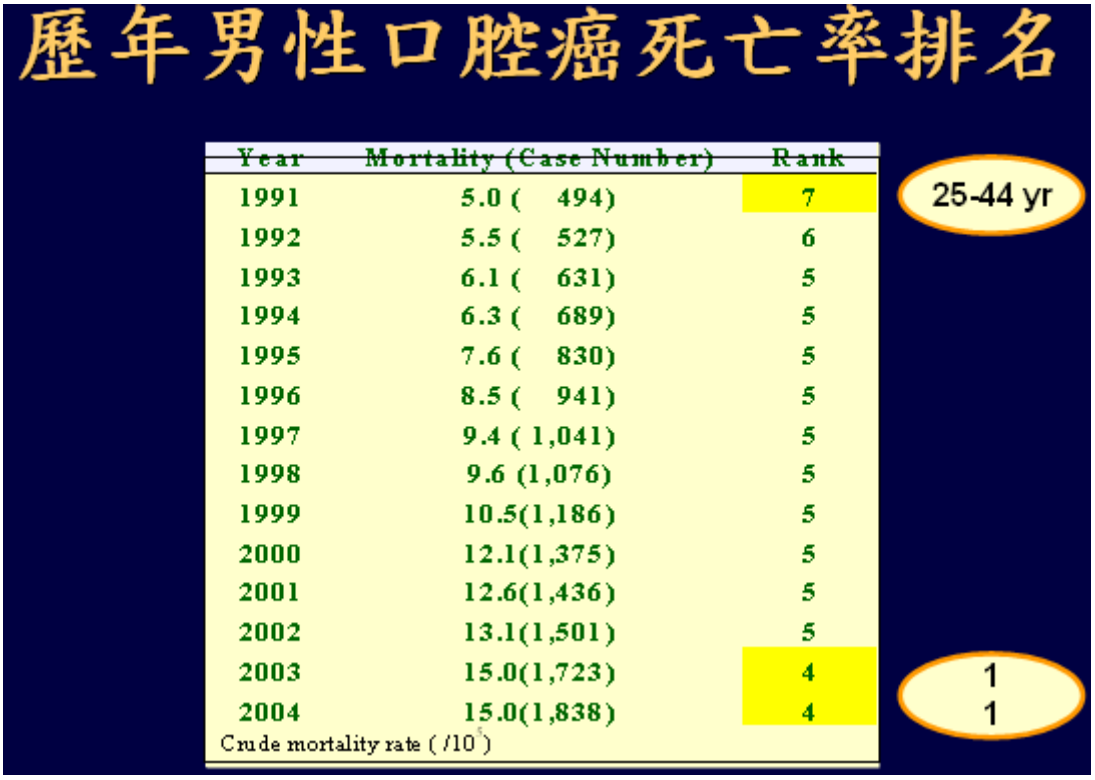
口腔癌在全世界的統計中是第六常見的癌症，在台灣由於嚼食檳榔的影響，在男性的十大癌症死亡率中排名第四位（表一）。且在 25 至 44 歲此一年齡層，口腔癌更是排名首位的殺手（表二）。根據衛生署統計每年約有兩千人死於口腔癌，且此癌症發生的年齡族群較一般癌症要年輕十歲，因此嚴重影響我國青壯年男性的健康。抽煙、嚼食檳榔及喝酒為口腔癌最重要的致病因子。同時嚼食檳榔、抽煙及喝酒，罹患口腔癌的機率為正常人(無此三大惡習)的 123 倍（表三）。口腔癌的防治已是台灣社會必須面臨的重大議題。

在 2003 年，檳榔子中之檳榔鹼也被讚賞為一級的致癌物。但諷刺的是，在台灣也發現檳榔消費量的增加和口腔癌的死亡率成正比(表四)。雖然眾人皆知”every cancer is a genetic disease”，但在”癌症基因易感受性”尚未被全部了解前，吾人實在沒有必要將自己暴露於後天的致癌物中。意即，一般民眾不要嚼食檳榔、不要抽煙及少喝酒。臨床的觀察顯示，台灣的口腔癌病患，約有 86%是有嚼食檳榔的病史，而完全沒有上述危險因子的病人只佔 15%不到。而也由於台灣的口腔癌病人數目急劇增加，健保局近年來使用於口腔癌治療的金額也大幅增加（表五）。

男性前五名癌症發生率及死亡率

癌症別	發生率(2002)		死亡率(2004)		
	數目	粗率	數目	粗率	死亡年齡中位數
肝癌	6,405	56	5,179	45	73
肺癌	4,755	41	4,961	43	64
結直腸癌	4,525	39	2,278	20	73
口腔癌	3,357	29	1,838	16	54
胃癌	2,454	21	1,633	14	75
全體癌症	34,596	301	37,222	207	66

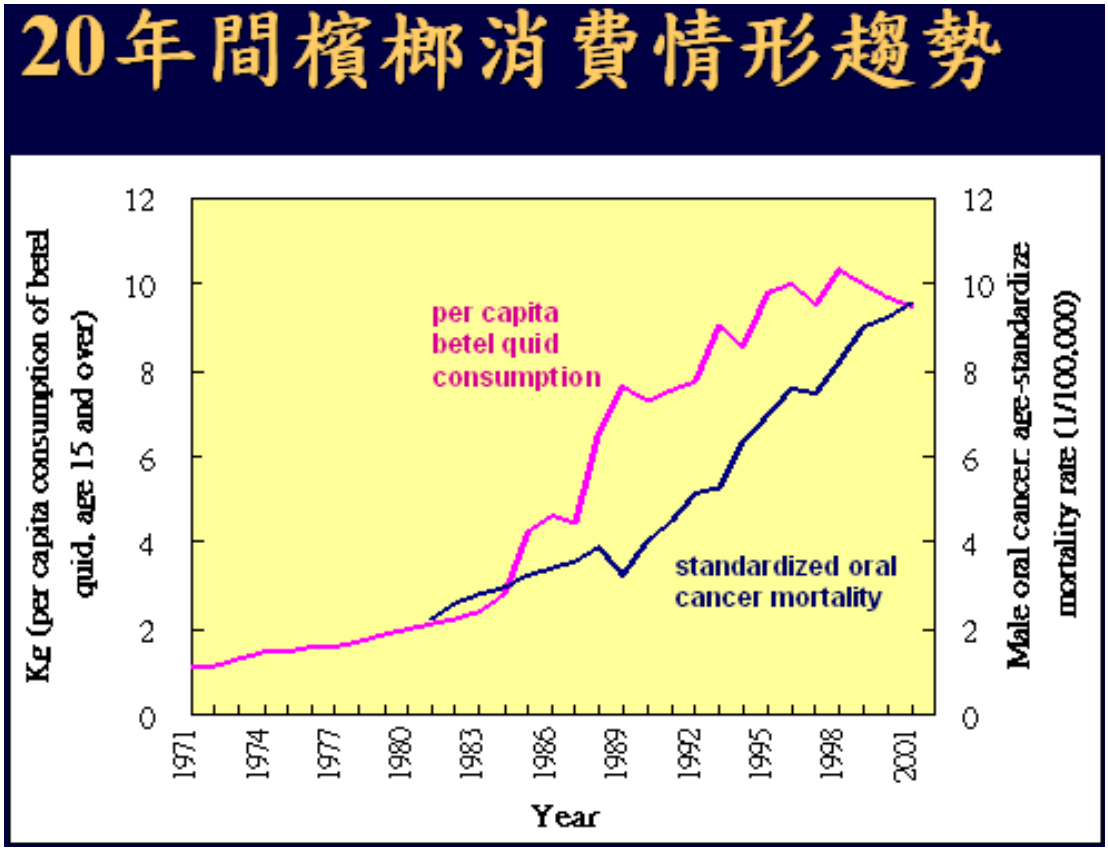
表一


歷年男性口腔癌死亡率排名
Year
Mortality (Case Number)
Rank
1991 5.0 (494) 7
1992 5.5 (527) 6
1993 6.1 (631) 5
1994 6.3 (689) 5
1995 7.6 (830) 5
1996 8.5 (941) 5
1997 9.4 (1,041) 5
1998 9.6 (1,076) 5
1999 10.5(1,186) 5
2000 12.1(1,375) 5
2001 12.6(1,436) 5
2002 13.1(1,501) 5
2003 15.0(1,723) 4
2004 15.0(1,838) 4
Crude mortality rate (/10)
25-44 yr
1
1

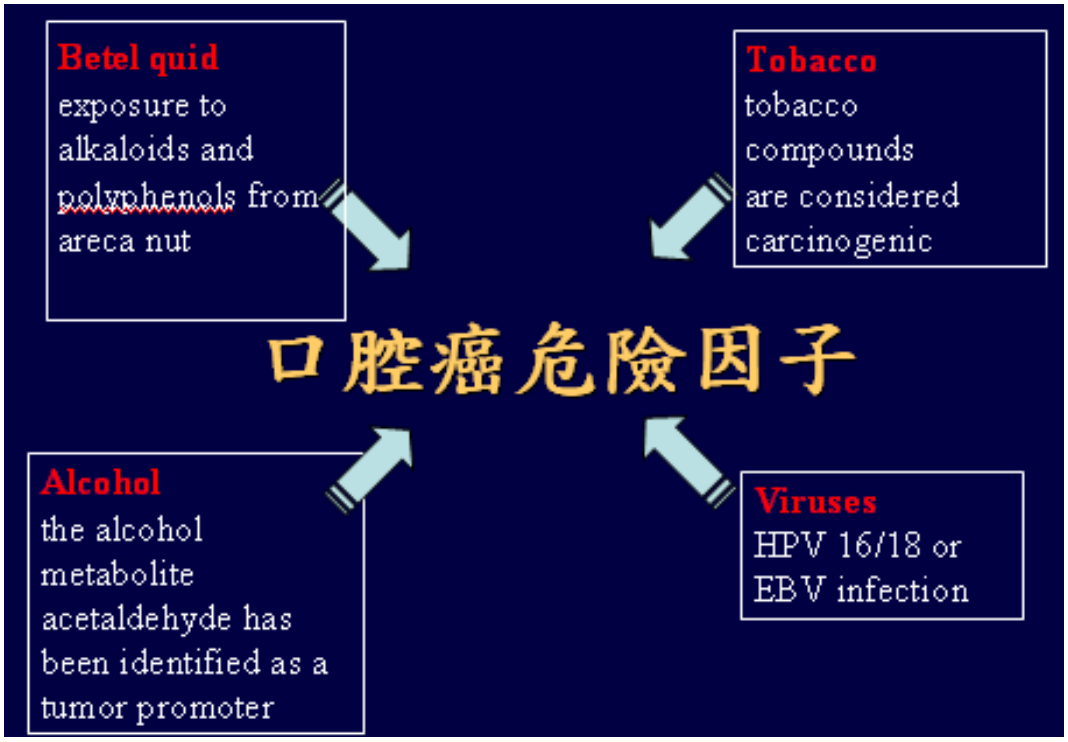
表二


檳榔致癌實證
飲酒
嚼檳榔
抽菸
罹患口腔癌危險機率倍數
無
無
無
假定不抽菸,不飲酒,不嚼檳榔危險機率為1
有
有
有
123
有
有
89
有
有
54
有
28
有
有
22
有
18
有
10

表三


20年間檳榔消費情形趨勢
per capita betel quid consumption
standardized oral cancer mortality
Kg (per capita consumption of betel quid, age 15 and over)
Male oral cancer age-standardized mortality rate (1/100,000)
Year
0
2
4
6
8
10
12
1971
1974
1977
1980
1983
1986
1989
1992
1995
1998
2001

表四



表五

二、口腔癌的預防

癌症是可以預防的，只要能不嚼檳榔、不抽煙、少喝酒，即可大幅減少罹患口腔癌的風險，對於有口腔癌前病變－如白斑、紅斑黏膜下許斑化的病人，戒除上述的數病因子尤其重要。

再者，可嘗試使用”防口腔癌飲食”，即多攝取富含抗氧化劑的食物，如蕃茄(蕃紅素)、葫蘿蔔(類蘿蔔素)…等，或任何一種有顏色的蔬果。

對於有抽煙或嚼食檳榔的民眾，定期(每三~四個月)，到耳鼻喉科或牙科進行口腔癌篩檢是必要的。

三、口腔癌的診斷

口腔癌的診斷，仍以臨床切片為主。若有以下症狀，則應迅速就醫。

口腔癌－口腔內有不正常的腫脹、增厚或出現白色或紅色的斑塊。

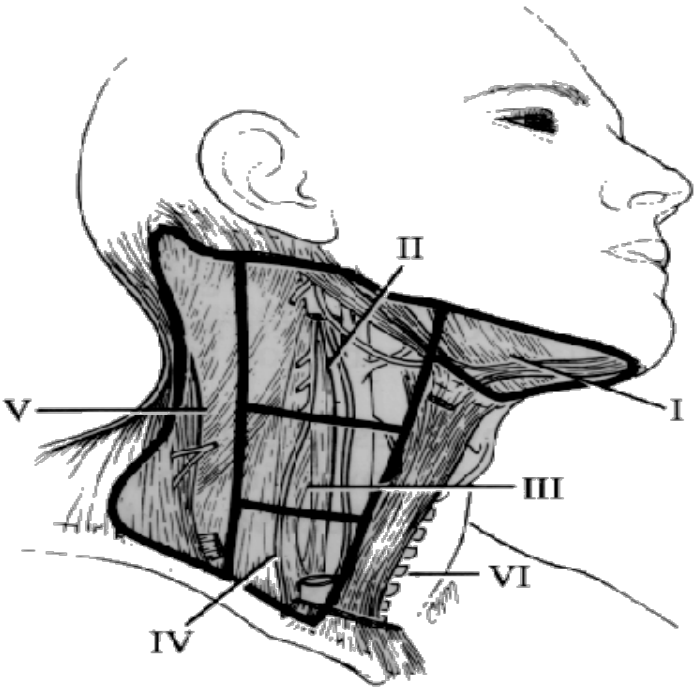
－口腔黏膜潰瘍，超過十天以上都沒有癒合。

－口腔在沒有刺激的情況下出現不明原因的出血、疼痛或麻木。

－張口不易、舌頭活動困難。

近年來吾人投入大量心力於口腔癌的早期診斷，譬如甲基藍染色篩檢、photodynamic screening 等，但皆無重大突破，目前則寄望能研發口腔癌的生物標記。口腔癌前病變的處理亦是目前的重點研究方向，尤其化學藥物預防，譬如以抗 COX-II 藥物，搭配標靶治療藥物等。

甲基藍已被證實可以有意義的增加早期增側再發或第二個口腔癌的機率 (Head&Neck,2003;25:911-21)（表一）



表一

甲基藍在有經驗的醫師手中也以

1. Radical neck dissection
2. Modified radical neck dissection
3. Selective neck dissection
   - SND (I-III/IV)
   - SND (II-IV)
   - SND (II-V, postauricular,suboccipital)
   - SND (level VI)

4. Extended neck dissection

四、口腔癌的治療

在口腔癌的治療方面，近三十年的進展其實不多，仍以手術治療為主，包括原發部位的切除重建及頸部淋巴的擴清手術，術後輔佐以放射線治療或同步放射線及化學治療，雖然存活率因為早期診斷及術後輔佐治療的進展有些微提升，但五年存活率仍維持在百分之五時左右，另外手術技巧進步及整形方法特別是顯微手術進展、下顎骨重建進展得以改善病患生活品質外，仍有許多值得努力之處。

口腔癌治療的原則和身體其他癌症的治療並無太大的差異，即 1.徹底的切除腫瘤。2.保留或重建機能。3.保留或重建外觀。

頭頸外科在近 30 年來有了非常不同的面貌

1.Surgiacl approach：在 80 年代，由於熟悉口腔癌侵犯下顎骨的方式，所以開始有 mandible sparing surgery, 即嘗試避免整段下顎骨的切除(segmental manclibulectomy)，改而使用 matginal mandibulctomy，或 mandibulotomy。

在筆者新近的研究中，也發現 manginal mendibulectomy 是既可完全的切除腫瘤，又可以保留下顎骨的功能及外觀(Head & Neck in prese 即 Dr.陳宜龍的論文)

Mandibulotomy 的各種術式中，側中切開(paramidline)又比正中切開(midline)有更好的功能，但有時為了避免 segmental mandibulectony，而勉強作 mandibulotomy 及 manyinal mandibulectomy，則會增加術後放射性骨壞死的機會，得不償失。

近年來，由於 mendibulotomy 後，再接受放射線治療，則放射性骨壞死的機率一直存在(15%~30%)，是故吾人再避免 mendibulotomy，改用 visor flapt pull through procedune，此減少術後功能及外觀的影響，這種想法即是 organ preservation surgery.

因為目前同步化學放射治療的很多頭頸部而言，已和傳統的手術治療再加術後治療有相同的存活率，但會有更高的器官保留率。是故，若是口腔癌的手術會妨礙病人術後的功能，可轉而讓病人也接受同步化學放射治療，也因此種思維的影響，目前的口腔癌手術是 organ preservation surgery 或 Surgery function preservation。

口腔癌的外科處理

新光醫院
耳鼻喉科　侯勝博

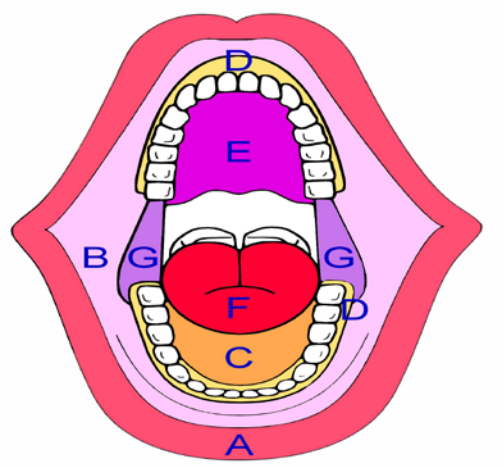
一、前言

口腔癌是台灣最重要的癌症之一，嚼食檳榔、抽煙及喝酒為重要的致病因子。口腔癌的治療需視腫瘤期別的不同而有所變更，但不脫外科手術治療、化學治療和放射線照射治療及各種不同的組合。口腔癌大多為局部疾病 (loco-regional disease)，鮮有遠端轉移，是故外科手術治療的角色更顯重要。但外科手術切除局部組織，必引發功能及外觀的改變，但幸在近三十年來，整型重建外科手術的發展，運用各式皮瓣，足以重建缺損，進而保持或重建病人的功能及外觀。

二、口腔的解剖

口腔 (oral cavity) 在解剖學上有嚴格的定義，前界為上唇及下唇，後界為舌前三分之二及後三分之一的交界，即味蕾 (circumvillae papillae)。口腔包括了下列各部分 (subsite)：

- A：上、下唇 (upper & lower lips)
- B：頰膜 (buccal membrane)
- C：舌底 (mouth floor)
- D：上、下牙齦 (upper & lower gingiva)
- E：上顎 (hard palate)
- F：舌 (tongue -- anterior 2/3^{rds})
- G：臼齒後三角 (retromolar trigone)



口腔的後部為口咽，不包含於口腔解剖中，本文不加以討論。

文中依台灣林口長庚醫院 2002 至 2005 年間癌症登記的資料，進行口腔癌案例之統計分析報告。口腔癌之各個部位分佈如下表所示；在台灣，口腔癌最常見於舌及頰膜。

Site Distribution

Site	Number	Percent
Tongue	579	34.30%
Buccal	551	32.64%
Gum	218	12.91%
Retromolar	119	7.04%
Lip	90	5.33%
Hard palate	69	4.08%
Mouth floor	62	3.67%
Overall	1688	100%

Cancer registration (CGMH 2002~2005)

三、口腔癌的 TNM 分期

Clinical	Pathologic		Primary Tumor (T)
☐	☐	TX	Primary tumor cannot be assessed.
☐	☐	T0	No evidence of primary tumor.
☐	☐	Tis	Carcinoma in situ.
☐	☐	T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension.
☐	☐	T2	Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension.
☐	☐	T3	Tumor more than 4 cm in greatest dimension.
☐	☐	T4	(Lip) Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face, i.e., chin or nose(1).
☐	☐	T4a	(Oral Cavity) Tumor invades through cortical bone, into deep [extrinsic] muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), maxillary sinus, or skin of face.
☐	☐	T4b	Tumor involves masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases internal carotid artery.
			Regional Lymph Nodes (N)
☐	☐	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
☐	☐	N0	No regional lymph node metastasis.
☐	☐	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension.
☐	☐	N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
☐	☐	N2a	Metastasis in single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension.
☐	☐	N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
☐	☐	N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
☐	☐	N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension.
			Distant Metastasis (M)
☐	☐	MX	Distant metastasis cannot be assessed.
☐	☐	M0	No distant metastasis.
☐	☐	M1	Distant metastasis.
			Biopsy of metastatic site performed. ☐Y ☐N
			Source of pathologic metastatic specimen. _____

Stage Grouping					
☐	☐	0	Tis	N0	M0
☐	☐	I	T1	N0	M0
☐	☐	II	T2	N0	M0
☐	☐	III	T3	N0	M0
			T1	N1	M0
			T2	N1	M0
			T3	N1	M0
☐	☐	IVA	T4a	N0	M0
			T4a	N1	M0
			T1	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N2	M0
			T4a	N2	M0
☐	☐	IVB	Any T	N3	M0
			T4b	Any N	M0
☐	☐	IVC	Any T	Any N	M1

林口長庚之口腔癌各期別分佈如下表。由下表可見，早期及晚期口腔癌的比例為 51%比 49%。

Staging	Number	Percent
I	375	23.02%
II	457	28.05%
III	244	14.97%
IV	553	33.94%
Overall	1629	100%

Cancer registration (CGMH 2002~2005)

四、口腔癌的治療原則

口腔癌根據不同的 TNM 期別，有不同的治療原則。一般而言，M1 或 T4b 或 N3 是以各種化學及放射治療的組合為主要之治療方式，手術切除的角色，乃在治療失敗後的解救考慮方式之一，其餘期別的口腔癌皆以手術切除為主要的治療方式，再依據術後病理考慮追加術後放射治療或同步化學放射治療。

五、外科手術治療原則

施行口腔癌手術時，主要的考量依序為腫瘤及疾病的控制 (病人的存活)、

機能的保存或重建、外觀的保存或重建，其中尤屬腫瘤的控制是最重要的，應追求完整且有安全範圍的切除 (oncologically sound surgical resection)，是故術中冷凍切片的運用來確保腫瘤切除邊緣 (surgical margin) 的安全是必要的。至於手術的安全範圍取捨，依據口腔不同部位會有所不同。一般而言，在軟組織是兩公分，但唇可適度縮小為 1 公分。骨頭一般而言，無法做術中的冷凍切片來確保安全完整的切除，但一般的外科共識為一公分的橫徑安全範圍切除。

口腔癌的切除首重 oncologically sound surgical resection，即必須 margin free，因為這是決定病人存活與否最重要的因子之一，是故很有可能大範圍的切除會影響病人的機能及外觀。目前在咽喉癌有器官保留法 (organ preservation) 來治療，然而口腔癌對化學治療或放射線照射的反應不若咽喉癌，是故器官保留法目前並非口腔癌的第一線標準治療；但若為口腔癌晚期病例，或手術切除會造成病人重大機能的傷害，且無法重建，則可視病人的個別狀況而有所調整治療方式。

六、口腔癌的外科治療方法

口腔癌的手術方式，近二十年來並無革命性的重大突破，但有一些小的修正，譬如更強調功能性手術 (functional surgery)。以下簡介一些主要的術式：

1. Surgical approach to oral cavity

可分為：

(1) Per os
(2) Lower cheek flap
(3) Upper cheek flap
(4) Visor flap
(5) Mandibulotomy - midline, paramidline
(6) Pull through

視腫瘤的大小、位置、侵犯的範圍而選擇最適宜手術途徑。

2. Management of the neck

(1) Wait & See
(2) Sentinel node biopsy
(3) Selective neck dissection
(4) Modified radical neck dissection
(5) Radical neck dissection
(6) Extended radical neck dissection

一般而言，若頸部無腫大之淋巴結，則可採用 wait & see 策略，但需告知病人一有腫大淋巴結必須回診；而且，這樣的病人最好選擇會遵從醫囑的病人，且就醫方便者。

Sentinel node biopsy 在台灣從來不是主流，也鮮少有醫師施行，有時可為 neck

echo with fine needle biopsy or cytology 所取代。

Selective neck dissection 一般選擇是預測隱藏式轉移 (occult metastasis) 的機會高於 20%時則會採用。

在口腔癌最常用的是 supra-omohyoid neck dissection，通常是施行於原發腫瘤同側的頸部，但若為正中結構，如：上下唇、舌底，則考慮雙側施行；若頸部有懷疑頸部淋巴轉移，則採用 modified radical neck dissection，主要保留 SAN 及 IJV，至於 SCM m.則可視情況切除。

至於 radical neck dissection 是泛指切除 SCM、IJV 及 SAN 三者，因對病人有較嚴重的術後功能傷害，是故外科醫師都盡量避免，尤其 SAN 應盡量保留。

至於 extended radical neck dissection，是指切除頸部五個淋巴結區塊以外的淋巴結，如 mediastinal node 或 occipital node，但這在口腔癌鮮有機會施行。

3. Management of mandible

(1) Mandibulectomy - marginal, segmental

(2) Mandibulotomy - midline, paramidline

(3) Mandible sparing technique - pull through

下顎骨的處理在 80 年代是個重要的議題，但是隨著對下顎骨解剖及腫瘤侵犯下顎骨之方式的了解，逐漸追求 mandible sparing technique 或 marginal mandibulectomy，意即避免整段切除下顎骨 (segmental mandibulectomy)，但是若 segmental mandibulectomy 不可避免，則應立即地以自由瓣重建。

- 下顎骨的解剖－雙側為 cortex，外包 periosteum，此為阻擋腫瘤的好組織，內側為 marrow。
- 腫瘤侵犯下顎骨的方式－腫瘤經由 root canal 或 periodontal space 進入 marrow，很少經 periosteum 再穿越 cortex 進入 marrow。這提供了 marginal mandibulectomy 的理論基礎。

Marginal mandibulectomy 的好處是兼顧完整安全的腫瘤切除又同時保留下顎骨的連貫性 (continuity) 功能，同時不需一個較需要特殊手術技巧 (如 free fibular septocutaneous flap) 的重建 (意即用 free soft tissue flap 即可)。mandibulotomy (下顎骨斷離術) 近年來已愈來愈少做，慢慢由 pull through (mandible sparing technique) 所取代。

傳統的 mandibulotomy 是 midline，在八十年代晚期，則逐漸為 paramidline 所取代；因為後者可以保留對吞嚥機能重要的 geniohyoid 及 genioglossus m.，又不用像 midline mandibulotomy 般需拔除一顆下正中門牙，是故亦是一保留功能為導向的手術。

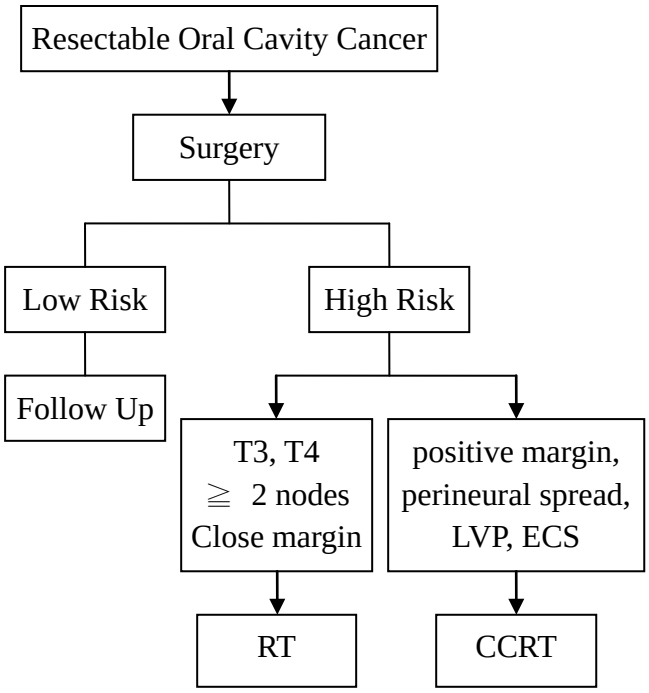
4. Function preserving surgery

這其實是一種觀念，意在不傷害腫瘤切除原則之下，盡量保留病人的功能。要達成這個目的，端靠外科醫師對組織和器官的解剖及生理、以及腫瘤侵犯方式和途徑的了解。上述的 marginal mandibulectomy 應是最好的例子，modified radical neck dissection 也是。此外，如 subtotal glossectomy s laryngectomy (保留

一側的 hypoglossal n.及兩側的 superior laryngeal n.)、mouth angle preserving (preserve orbicularis oris m.) 等也是。

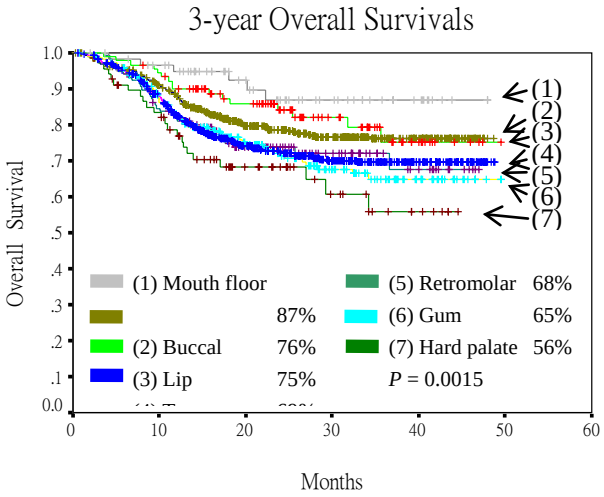
七、口腔癌的 Multi-modality treatment 治療

口腔癌雖以手術為主，但在某些特定情況下需追加術後的放射照射治療，或同步化學放射治療。筆者自 1993 年返國後，即使用以下非常簡單實用的準則。



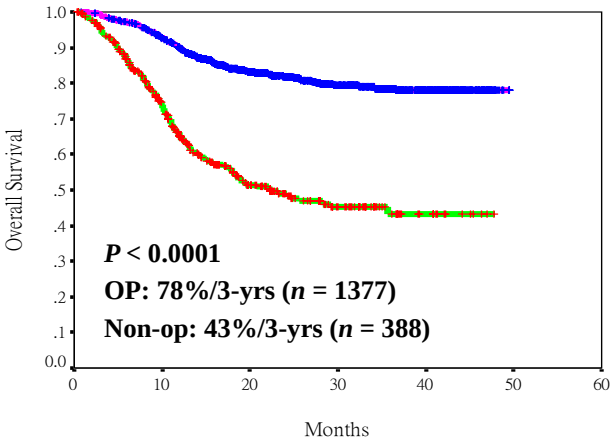
八、口腔癌治療的成效

口腔癌依各個原發部位的不同，其腫瘤的生物活性也大不同。可參考長庚醫院依不同腫瘤部位所統計的 3 年存活率 (圖一)。



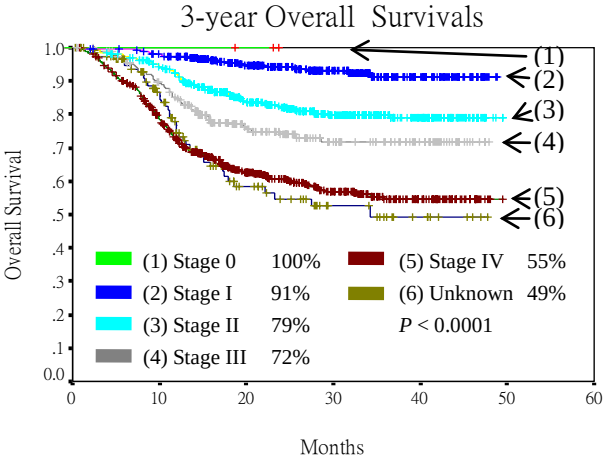
圖一　Cancer registration (CGMH 2002~2005)

由圖二可見，口腔癌整體而言，開刀比不開刀病例有較好的存活率。



圖二　Cancer registration (CGMH 2002~2005)

口腔癌依期別的不同，存活率也不同，如圖三。



圖三　Cancer registration (CGMH 2002~2005)

以下便節錄筆者在 2006 年發表於 Laryngoscope 的論文 “Treatment of squamous cell carcinoma of the retromolar trigone” 來做代表性的說明。由研究可知臼齒後三角癌易侵犯上顎 (22%) 及下顎骨 (18%)。有 26%的淋巴結轉移，施以手術治療，視情況追加術後放射照射治療或同步化學放射照射治療，5 年的存活率為 61%。多變量分析下，影響局部控制的因子為上顎骨或下顎骨的侵犯，影響存活率的因子為腫瘤侵犯下顱窩以及頸部淋巴轉移。

結論

以上所述為口腔癌外科處理的一些已定型的通則，且在二十年前已成為國際學界的共識；但如此的共識在台灣卻未見落實，這也是 Dr. Jatin Shah 在 1998 年來台參加國家衛生研究院年會聽了台灣的報告後，積極鼓勵我在台灣成立台灣頭頸部腫瘤醫學會的主要原因，意即藉由 standardized surgical principle 及 treatment protocol，來提昇台灣的頭頸部腫瘤治療水準。十年後的今天，我們做到了嗎？



侯勝博醫師於亞太頭頸癌研討會暨第十二屆 TCOG 年會演講留影