

## ▶ 口腔癌診斷與治療

口腔外科 劉崇基 主任

口腔癌是泛指所有原發部位在口咽部的惡性腫瘤，包括唾液腺、神經、肌肉、血管、骨骼、上皮等。在所有惡性腫瘤中，發生率最高的是鱗狀細胞癌，約佔所有口腔惡性腫瘤的百分之九十以上。近年來由於嚼食檳榔的紅唇族日漸增多，口腔癌在國人十大死因的排名也日漸上升。衛生署民國九十二年的統計中，男性口腔癌死亡數為 1723 人，已是壯中年男性癌症死因的四位，顯示口腔癌對國人健康的危害程度，是與日俱增的。

對於口腔癌的防治、診斷、治療上，牙醫師都扮演了重要的角色。吾人每天的工作環境，就是最好的口腔癌篩檢與防治宣導的機會，在口腔癌的診斷與治療上，口腔顎面外科醫師更是重要的一環。為增進國人的健康，若每位牙醫師都對口腔癌有所警覺，必能促進癌症的早期診斷早期治療，提昇癌症防治的效果。以下僅依據口腔癌的病理學、診斷、分期、預後及治療等方面作介紹。

### 口腔癌的病理學：

眾所周知，口腔癌與菸、酒、檳榔等不良嗜好之間有密不可分的因果關係，早在 1985 年世界衛生組織即指出「檳榔與煙草一起咀嚼與口腔癌之發生有直接關係」。而在台灣這現象更是尤其明顯，根據高雄醫學大學葛教授的研究指出，若同時嗜用菸、酒、檳榔三種刺激物，則罹患口腔鱗狀細胞癌的危險性，約比一般不使用這些刺激的人大 123 倍。且隨著嚼食檳榔的人口的年輕化，近年來，口腔癌罹患的族群有逐年擴大且年輕化的趨勢。

在台灣地區，檳榔嚼塊的使用又與世界上其他地區不盡相同，除了使用新鮮檳榔而非乾檳榔外，還加上紅灰、白灰及荖藤或荖花食用，甚至在紅白灰中還加上其他特別配方，這些在台灣本土型口腔癌的癌症衍發上可能都佔有一席之地，造成台灣口腔癌的好發部位、病程、發生率、預後等都可能與歐美的報告有所差異。在目前所知的研究結果上，檳榔的致癌因素，主要是檳榔子中的檳榔鹼、及荖花、荖葉中的黃樟素等成分，造成上皮細胞中去氧核糖核酸 (DNA) 的破壞突變，進而損害了細胞本身代謝複製的調節機制。此外，紅白灰中石灰質的強鹼性造成的化學傷害，以及檳榔本身纖維摩擦所造成的機械傷害，可能也扮演了催化的角色。這些因素的加成作用，讓毒性物質的作用更大，例如：紅白灰的金屬離子及咀嚼後的鹼性環境，恰好事多酚類型程氧化性傷害的最佳條件；而抽煙更可使檳榔鹼的毒性增大；喝酒不但造成口腔微環境的改變，更加強了香煙及檳榔的基因毒性。由此可知咀嚼檳榔在加上抽煙喝酒，對口腔癌發生有火上加油的加成效果。

## 口腔癌的診斷：

口腔病變的最終診斷仍要切片後由病理科醫師判定，但每一位臨床醫師要隨時對各種軟硬組織病變謹記在心保持警覺，俾能早期發現，及早轉診進行治療以提高成功率。

口腔病變可分為癌前病變及癌症病灶兩類，癌前病變包括白斑 (leukoplakia)(圖一)、紅斑 (erythroplakia)(圖二)、口腔黏膜下纖維化 (oral submucous fibrosis, OSF)(圖三)、及疣狀增生 (verrucous hyperplasia)(圖四) 等多類。在臨床觀之，紅白斑病灶多呈白或紅色斑塊，病變部位常略高於周圍黏膜，一般界線可能清楚或不規則，有時表面會呈糜爛性，一般來說以紅斑或不均勻的斑塊惡性變化的機率較高。口腔黏膜纖維化的患者，最常表現的臨床症狀為張口受限，對辛辣食物極度敏感可能會有嚴重的灼痛感，黏膜表面雖平滑，但蒼白且失去彈性甚至可摸到纖維化的繫帶 (fibrotic band)，一般較常侵犯頰黏膜，但也可能侵犯上下唇、軟顎及懸壅垂、舌頭及口底等區域。凸出於口腔黏膜的疣狀增生，表面常呈不規則凸起粗糙的增生腫塊，顏色常較偏白但無向黏膜下侵潤 (induration) 現象，診斷上要小心務必全部切除乾淨送病理檢查，其中可能已有部分腫瘤組織已有疣狀癌甚或有鱗狀細胞癌的變生現象。



圖一: 白斑 (leukoplakia) 圖二: 紅斑 (erythroplakia)



圖三: 口腔黏膜下纖維化(oral submucous fibrosis, OSF) 圖四: 疣狀增生 (verrucous hyperplasia)

在口腔癌部位的黏膜上皮多有潰爛 (ulcer) 或糜爛 (erosion) 現象(圖五)，有時有凸出呈花菜狀 (cauliflower) 或肉芽組織 (granulation) 狀(圖六)。觸診可發現質地呈彈性 (elastic) 以上之硬度，常為較堅實 (firm) 或硬 (hard) 的情形。通常病變部位成長快速明顯，容易出血，病變範圍內的牙齒有搖動度增加的現象。若有骨侵犯 (bone invasion) 則放射線檢查可見界線不清楚之放射線透射性病灶。頸部及頷下區的淋巴結也需一併做檢查，若有發現黏連固定性、堅硬而無痛性的淋巴結，且直徑大於 1 公分，則要強烈懷疑是腫瘤轉移造成的淋巴結。



圖五: A 左頰黏膜下緣發生潰瘍性病灶經病理組織切片診斷為鱗狀細胞癌 B 左舌側鱗狀細胞癌



圖六: 下齒齦鱗狀細胞癌

在理學檢查上，應由上而下、由外而內循序檢查，由臉部、上唇、下唇、頰部、上齒齦、下齒齦、軟顎、硬顎、舌背部、舌腹及口底、扁桃腺及口咽部。以問診、視診、觸診等方式，找出所有變色、潰瘍、增生、及結節性病灶，對於頸部淋巴結也要各群一一檢查。檢查時要特別注意：1. 超過兩週以上無法癒合的不正常潰瘍、疼痛、腫塊、或凸起；2. 應注意任何不正常的顏色斑塊如：紅斑、白斑、紅白斑及黑斑；3. 注意頸部耳前、耳後、顎下區、頷下區、沿胸鎖乳突肌前後、肩窩等區域，任何不正常不對稱的腫硬塊。

在目前市面上也有一些試劑有助於檢測黏膜病變，例如甲苯銨藍試劑，這些試劑可選擇性染上組織酸性部分而呈深藍色，以和正常組織進行區別。由於有偽陽性及偽陰性的問題，此種方式較適用於大規模篩檢，對於強烈懷疑的區域應仍轉診口腔顎面外科醫師，進行切片及組織病理學檢查。切片方式一般以切開活體檢查 (incisional biopsy) 為主，切片位置一般選擇在病灶邊緣並帶一些正常組織，切的範圍不需很大但一定要夠深，才能取得有鑑別性的組織標本，切取部位要用無色的消毒劑消毒，以免標本受染色污染，局部麻醉劑要打在病灶的邊緣之外，以免病灶的組織細胞變形影響判讀，更要小心腫瘤細胞因麻醉藥物注射而被種植到更深層的地方去，切下的組織塊應馬上浸泡到固定液中並迅速送檢，常用的固定液為濃度百分之十的福馬林 (10% formalin)。

若病理檢查確認為惡性腫瘤，則通常要做一系列的全身檢查，以了解腫瘤侵犯及轉移的情形。全套的檢查包括：頭頸部電腦斷層攝影(CT scan)或核磁共振造影 (MRI)、胸部 X 光攝影、全身骨掃描 (whole body bone scan)、腹部超音波檢查 (whole abdomen echo)，必要時可再加驗血清腫瘤因子如：SCC，而正子造影合併電腦斷層掃描(PET-CT)則是目前最先進的技術，可檢視早期轉移性之病灶。檢查這些項目主要是因為口腔癌轉移的主要區域為肺部、肝臟、及骨骼，藉由判讀這些資料才能訂定腫瘤的分期及治療計劃。

口腔癌的分期及預後：

不同類型的口腔惡性病變各有其不同的分期方式，必須用各種不同的檢查方式如：電腦斷層攝影、核磁共振造影、正子攝影、超音波檢查、核子醫學攝影、血液學甚至手術探查等方式，來評估腫瘤的侵犯情形與可能的轉移部位，藉此決定腫瘤的分期。一旦腫瘤的分期決定了，臨床醫師即可根據患者個別的狀況，來訂定治療計劃。

以口腔中最常見的鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 為例，視根據原發腫瘤的大小 (T stage)、頸部淋巴結轉移的情形 (N stage)、及是否有遠端轉移 (M stage) 來決定腫瘤的分期，腫瘤分期共分為四期。

根據美國癌症醫學會最新的分期方式 (American Joint Committee on Cancer, AJCC Manual for staging of cancer, 6<sup>th</sup> edition, 2002)，在原發腫瘤的分期方面可分為：

Tx：原發腫瘤情況不明

T0：無原發腫瘤

Tis：carcinoma in situ 原位癌

T1：原發腫瘤直徑小於 2 公分

T2：原發腫瘤直徑大於 2 公分但小於 4 公分

T3：原發腫瘤直徑大於 4 公分

T4：原發腫瘤侵犯到週遭其他組織，例如：顏面皮膚，顏面骨

T4a：原發腫瘤侵犯到週遭其他組織但仍可以手術切除乾淨，如侵犯到上顎竇或顏面皮膚

T4b：原發腫瘤侵犯到週遭其他組織且無法手術切除乾淨，例如侵犯到顱底或內頸動脈

在頸部淋巴結轉移方面可分為：

Nx：頸部淋巴結轉移狀況不明或無法評估

N0：沒有頸部淋巴結轉移

N1：在原發腫瘤同側有單一顆轉移的淋巴結且直徑小於 3 公分

N2a：在原發腫瘤同側有單一顆轉移的淋巴結且直徑大於 3 公分但小於 6 公分

N2b：在原發腫瘤同側有多顆轉移的淋巴結且直徑小於 6 公分

N2c：在原發腫瘤對側或兩側均有一或多顆轉移的淋巴結且直徑小於 6 公分

N3：有直徑大於 6 公分的轉移的淋巴結

在遠端轉移方面可分為：

Mx：遠端情形無法評估

M0：無遠端轉移情形

M1：出現遠端轉移

根據以上的 TNM 分類可將腫瘤分期如下：

Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
		N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage Iva	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stage Ivb	AnyT	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage Ivc	AnyT	Any N	M1

在新分類中，stage IVa 表示侵犯性但可手術切除的病況 (advanced resectable disease)，stage Ivb 表侵犯性且已無法手術切除的病況 (advanced unrescetable disease)，stage Ivc 表據侵犯性且有遠端轉移的病況 (advanced distant metastasis disease)。

以台灣各醫學中心的統計報告而言，第一期的口腔癌其治癒率與五年存活率可高達百分之八十，第二期的口腔癌的五年存活率約有百分之六十以上，但是到第三期的口腔癌的五年存活率則僅約百分之四十左右，而第四期的口腔癌的五年存活率甚至會降到百分之二十以下。由這些數據可以明顯看出早期發現早期治療，是提高口腔癌患者存活率的唯一方法。在臨床上發現病灶，應鼓勵患者轉介到口腔顎面外科專科醫師處，及早接受進一步的檢查與

治療。

### 口腔癌的治療：

口腔癌的治療方式目前是以手術切除、放射線治療、化學治療或合併採用上述療法。其他如基因療法、免疫療法 etc 則仍在研究發展中，尚未達臨床運用階段。傳統治療方法的選擇，主要是根據組織病理學上的診斷，腫瘤的生長位置及大小，有無頸部淋巴結轉移，有無遠端轉移，腫瘤細胞對化學治療及放射治療的敏感度，患者的狀況與醫師的經驗。一般來說，最可靠的治療方式是手術完全切除病灶，必要時加上頸部區域的淋巴廓清術，此種治療的效果最好。所以，若患者的情況許可，對於疾病分期在第四期前期 (stage IV4a) 之前的患者，手術治療仍是首選治療計劃。

手術需作廣泛切除 (wide excision)，並視情況加作頸部淋巴廓清術 (radical neck dissection)。所謂廣泛切除是指在決定切除範圍時，除了臨床所能發現的腫瘤範圍之外，還要包括部分正常組織當作安全距離 (safe margin)，以防止臨床無法能發現的侵襲性癌未被完全切除乾淨，以口腔癌最常見的鱗狀細胞癌而言，安全距離約是 1.5 公分，也就是說如果原發腫瘤是 2 公分直徑，則切除範圍要達 5 公分直徑才足夠(圖七)。此外，在下顎骨體 (mandibular body) 如果有骨侵犯 (bone invasion) 的情形，因腫瘤細胞可能沿著下顎齒槽神經 (inferior alveolar nerve) 移動侵犯，則切除範圍要從頷孔 (mental foramen) 到下顎孔 (mandibular foramen) 之間的下顎骨全部切除(圖八)。



圖七: A.左側舌部鱗狀細胞癌B.含 1.5 公分安全範圍大範圍切除後之外觀



圖八: 左下頷牙齦癌手術: 施行改良式的頸部廓清術，大範圍切除及下顎骨切除手術。為顧及術後之美觀與功能，須以重建骨板(箭頭處)重新建立原有之下顎骨外型，並且復原右側牙齒咬合功能。

在頸部淋巴組織可分為六群，分別為：

level I：submental 及 submandibular 區包括頷下腺一並切除

level II：upper jugular 由顱底到舌骨之間的區域

level III：middle jugular 由舌骨到環狀軟骨之間的區域

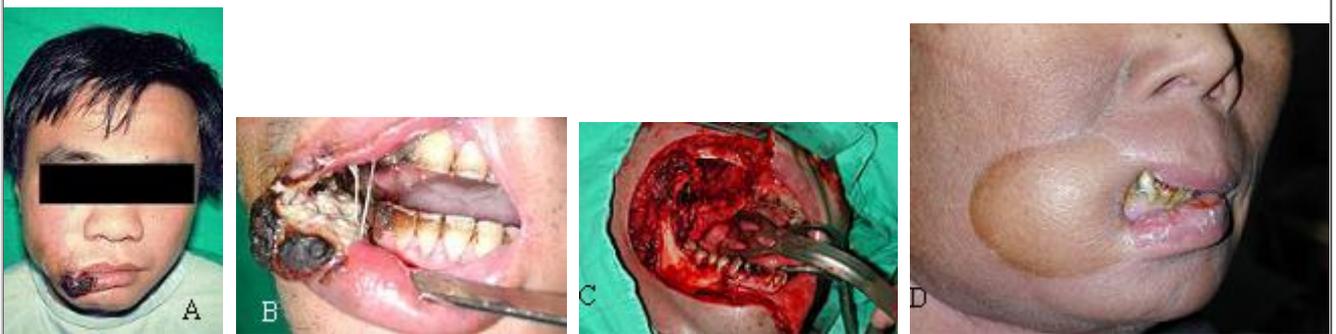
level IV：lower jugular 由環狀軟骨到鎖骨之間的區域

level V：posterior triangle (spinal accessory and transverse cervical) 由闊背肌到胸鎖乳突肌之間的區域

level VI：prelaryngeal, pretracheal, paratracheal 由鎖骨到舌骨之間的中線區域

傳統的頸部淋巴廓清術是將 level I 到 V 的所有脂肪淋巴組織及胸鎖乳突肌 (SCM)、內頸靜脈 (internal jugular vein)、副神經 (accessory nerve)等，及深部淺層筋膜 (deep cervical fascia superficial layer) 的組織全部清除。近年有許多學者提出許多改良型的頸部淋巴廓清術式，採用何種術式是根據患者的病況及醫師的評估而定。

在癌症病灶清除後，缺陷重建可簡單分為五種方式。第一種為將傷口直接縫合起來，第二種是利用移植體 (graft) 如皮膚移植體 (skin graft) 或骨移植體 (bone graft)，第三種是利用局部島瓣重建 (local flap) 如頰脂墊島瓣 (buccal fat pad flap) 或舌島瓣 (tongue flap)，第四種是利用遠處島瓣 (distant flap) 重建如胸大肌皮瓣 (Pectoris major myocutaneous flap, PMMCF)，第五種是利用 (free flap) 如大腿前外側皮瓣 (ALT flap)，配合顯微手術進行重建。重建手術用何種方式要依病患狀況而定(圖九)，如病患需進行游離皮瓣重建，常會與整形重建外科醫師合作。



圖九: A. 右頰黏膜侵襲性鱗狀細胞癌。B. 腫瘤侵犯頰黏膜嘴角及下唇，病患有張口受限，最大張口距離僅 0.8 公分，牙齒表面殘留吃檳榔之污垢。C. 手術切除時造成的缺陷，可見右側臉頰及右側上顎已被切除。D. 患者在術後一年追蹤時的外觀，仍可明顯看出手術的痕跡。

在切除手術之前或後，若懷疑腫瘤較侵犯性 (advanced)，或分期為第四期中期 (stage IVb) 以後不適合開刀的患者，則需考慮進行化學治療與放射治療。化學治療是以藥物影響腫瘤細胞生長，一般由靜脈注射或由供應腫瘤的

動脈給藥。由於藥物會循環全身，故對於有遠端轉移的病人特別重要，但併發症也是全身性的。最常見的併發症是對骨髓造血細胞的傷害，引起血小板及白血球數目下降，患者容易有出血及感染現象。另外，肝腎功能不良、口腔粘膜潰瘍、掉髮等，也都是可能出現的併發症。為減少藥物的毒性及增加治療效果，常併用多種藥物，依一定的治療計劃及根據患者體表面積所計算出的劑量，進行治療。

所謂放射治療是利用游離輻射 (ionization radiation) 照射病變區，藉由妨礙細胞核物質的合成，影響細胞生長。細胞繁殖速度越快或細胞分化越不完全，對放射線的感受性越大，但除殺死腫瘤細胞外，照射區的正常細胞也受到影響，所以在建立治療計劃時要小心設計照射區，並以多次多射源的方式減少對正常組織的傷害。近年更發展出所謂強度調控式放射治療 (IMRT)，利用電腦斷層資料控制機器調整照射方式，讓照射區域內的正常組織受到的傷害降到最低。

放射治療的併發症包括短期性的如：組織壞死、表皮潰瘍、疼痛、骨髓活性抑制等，長期性的傷害包括：傷口癒合不良，口乾症，放射性骨壞死，猛爆性齦齒。其中最為吾人所熟知的是放射性骨壞死 (osteoradionecrosis, ORN)，這是因為受放射線影響造成組織出現細胞減少 (hypocellularity)、缺氧 (hypoxia)、及血流供應減少 (hypovascularity) 的 3H 現象，若再有感染或外傷發生，常造成大範圍的骨壞死，輕則需接受高壓氧 (HBO) 治療，嚴重則需切除重建。故建議在接受頭頸部放射治療前應先做全口檢查治療，術後終生也應定期回診牙科並每日塗氟治療。

口腔癌患者需要面對的，除了生命的威脅外，還包括外觀及功能上的缺損，甚至人際關係的改變。最理想的口腔癌的治療，應是團隊治療，除了醫療人員外也需要社工人員、心理醫師、營養師及基礎研究者等等加入，以期對患者提供多方面的協助。在癌症防治上，更需要每位牙醫師的投入，在看診時順便提供衛生教育多提醒一句，對於異常病灶多一分留心，適時轉診口腔顎面外科，對於口腔癌的預防與治療就是莫大的貢獻。