

出國報告（出國類別：進修）

Retrograde super-selective  
intra-arterial chemotherapy and  
concurrent radiotherapy for elderly and  
advanced oral squamous cell carcinoma  
patients

2018 日本進修心得

使用超選擇逆行動脈化療技術合併放射線  
治療於老年及晚期口腔鱗狀細胞癌症患者

服務機關：高雄榮民總醫院/口腔醫學部口腔顎面外科

姓名職稱：陳竣峰主治醫師、科主任

派赴國家：日本

出國期間：2018/04/01-2018/09/30

報告日期：2018/10/09

## 摘要

根據國健署民國 102 年的統計，口腔癌排名十大癌症死因的第五位。因此，口腔癌不僅嚴重威脅癌友健康，更可能造成到許多家庭或產業有形或無形的損失。現代醫學對於口腔癌的治療有三種方法：單獨或合併採取外科手術、放射治療及化學藥物治療。晚期口腔癌患者大多採取大範圍切除病變處及全頸部淋巴結廓清術，切除範圍可能包括臉部皮膚，或部分上、下顎骨。然而，大範圍手術明顯導致口腔吞嚥和說話功能喪失，影響病人的社會生活，並降低生活品質。於 2018/04/01~2018/09/30 赴橫濱市立大學醫院口腔顎面外科跟隨光藤健司教授學習使用超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療於老年及晚期口腔鱗狀細胞癌症患者，提供患者更多選擇及成為本部特色醫療。

## 關鍵字

超選擇逆行動脈化療技術，口腔鱗狀細胞癌，日本，橫濱市立大學醫院

# 目次

一、目的.....	3
二、過程.....	5
三、心得及建議.....	18
附錄.....	19

## 一、目的

根據國健署民國 102 年的統計，口腔癌排名十大癌症死因的第五位。因此，口腔癌不僅嚴重威脅癌友健康，更可能造成到許多家庭或產業有形或無形的損失。現代醫學對於口腔癌的治療有三種方法：單獨或合併採取外科手術、放射治療及化學藥物治療。手術切除是治療口腔癌最主要的方法，依癌症分期而有不同程度的切除。晚期口腔癌患者大多採取大範圍切除病變處及全頸部淋巴結廓清術，切除範圍可能包括臉部皮膚，或部分上、下顎骨。對於局部晚期口腔癌患者，手術加上放射線治療為廣泛接受的標準治療流程，且被認為是目前最有效的治療方法。然而，大範圍手術明顯導致口腔吞嚥和說話功能喪失，影響病人的社會生活，並降低生活品質。所以為維護及改善腫瘤局部控制率和存活率(survival)，同步化學放射治療，即 CCRT (concurrent chemoradiotherapy)，用於局部晚期口腔癌患者是標準治療方式之一。然而此項不經由手術之治療方式之結果仍然不盡令人滿意，尤其是針對不適用手術之老年及晚期口腔鱗狀細胞癌症患者。

於 2018/04/01~2018/09/30 赴橫濱市立大學醫院口腔顎面外科跟隨 Iwai Tohnaï 教授學習使用超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療於老年及晚期口腔鱗狀細胞癌症患者。

根據 Hayashi et al. 2017 (28673362) 收集 31 位年齡超過 80 歲口腔癌病患以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。3 年存總體生存率 overall survival (OS)及腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 78% 及 81%。Minamiyama et al. 2017 (28434836) 收集 42 位 T2-4N0 舌癌病患以超

選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。3 年存總體生存率 overall survival (OS)、無惡化存活時間(progression-free survival)及腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 85.0%、77.8% 及 91.7%。Mitsudo et al. 2014(24746571) 收集 112 位第 3 及 4 期口腔癌病患以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。口腔腫瘤完全有效率 (Complete Response, CR) 為 87.5%。5 年存總體生存率 overall survival (OS)及腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 71.3% 及 79.3%。以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療對於老年及晚期口腔癌症患者的確有相當的治療成效，且對於拒絕手術治療患者有其必要性。回顧國內並無相似性之治療方案，且口腔癌人口近幾年有相當成長人口數。故學習此新穎技術相信能提供病患更多重選擇。

## 二、過程

口腔癌從民國 80 年起首次進入國人十大癌症死因排行中，且在民國 84 年首度超越鼻咽癌成為國人最常見之頭頸部癌病。根據國健署民國 102 年的統計，口腔癌排名十大癌症死因的第五位，它也是我國青壯年（25-44 歲）男性最容易發生的癌症，平均死亡年齡為 54 歲，較其他癌症提早了 10 年以上。因此，口腔癌不僅嚴重威脅癌友健康，更可能造成到許多家庭或產業有形或無形的損失。臺灣的口腔癌則以頰黏膜癌和舌癌佔大多數且其發生常和「香、檳、酒」（即抽香菸、嚼檳榔及喝酒）息息相關，約九成口腔癌患者都有嚼食檳榔的習慣，而男性罹患率更是女性的 10 倍以上，相差非常懸殊(16262606, PROMOTION BOH.Bureau

of health promotion annual report 2013. Taiwan: Bureau of Health Promotion, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2013, 18273643, 19408289 )。

現代醫學對於口腔癌的治療有三種方法：單獨或合併採取外科手術、放射治療及化學藥物治療。手術切除是治療口腔癌最主要的方法，依癌症分期而有不同程度的切除。第一期病例只做病變處切除，視病情需要加做上頸部淋巴結切除。第二期病例做病變處及上頸部淋巴結切除。第三期病例則做廣泛病變處切除及全頸部淋巴結廓清術。第四期採取大範圍切除病變處及全頸部淋巴結廓清術，切除範圍可能包括臉部皮膚，或部分上、下顎骨。

至於放射治療可用於不同大小的口腔癌，對於第一期及第二期小的侷限性腫瘤，單獨手術切除或放射治療都是一有效療法，治療率很高。但對於第三及第四等晚期的病人，則可能須要合併手術及放射治療。手術後如有危險因素，如：手術切口邊緣仍有殘存腫瘤細胞、淋巴結轉移（二粒以上）、淋巴結膜外侵犯、神經周圍或淋巴血管侵犯者，須行手術後放射治療。

單獨使用化學藥物治療並無法治癒口腔癌症。針對口腔癌化學治療之主要提供以下功能，第一、放射合併化學治療用於晚期、再發性、全身性轉移導致無法手術或手術失敗患者，可增加局部控制率、顯著增加病人的存活率，或提供暫時緩解、延長生命及提高生活品質的效果；第二、較晚期之病例用於手術或放射治療前後的引導性或輔助療法，可以減少部分遠處器官轉移的機會。由於化學治療並無法治癒口腔癌，僅能暫時減緩癌症細胞生長的數目及速度；相反的，由於在使用期間常會造成患者不適及抵抗力減低等全身性後遺症，反而造成後續治療的

困擾，因此目前只能做到延長生命或扮演輔助性治療的角色。

口腔癌病患常因忽略症狀或諱疾忌醫，而錯失早期切除之機會，就診時大都已经晚期，往往只能接受化學療法或放射治療。雖然 80-90% 早期口腔癌病患的治療成果尚佳，但晚期腫瘤患者的療效仍然很差。

另一方面，內政部指出，我國老年人口占總人口比例在 1993 年超過 7%，正式邁入「高齡化社會」，之後老化速度持續增加，直至去年 5 月底，老年人口已占總人口數的 12.78%，今年 2 月更攀升至 13.33%。如果依據國發會 2016 年提出的人口推估，老年人口比例將在明(2018)年超過 14%，正式步入「高齡社會」；而 2026 年恐將再超過 20%，屆時台灣也會與日本相同，躋升「超高齡社會」之列。

癌症的發生與年紀有相當高的相關性。美國的研究顯示，在未來的 20 年中，新的癌症診斷的人數將會顯著增加，預計到 2030 年，65 歲以上的患者將占所有癌症病人的 70%。而在台灣也有類似的情況，許多腫瘤如肺癌，結腸直腸癌，乳癌，攝護腺癌的發生率隨著年齡增加而逐漸上升。根據 103 年癌登資料庫指出，60 歲以上口腔癌患者占 33%。老年人罹癌機會增加的機轉並不清楚，可能的原因有長期暴露在致癌物質之下、DNA 的不穩定性提高了細胞突變的機會、免疫調節失調，或者抗氧化能力降低。釐清這些因素將有助於對老年人癌症的預防與治療。在治療老年患者時，另一個需要考量的是老年人生理機能的衰退，對治療造成耐受性的影響然而，老年癌症患者在一般的臨床試驗中所佔比例常常很低，不具代表性。因此，現有以實證醫學為基礎的治療指引並無法全盤的用於老年患者的治

療。但這不代表老年癌症患者就不能接受治療。Schofield 等(2003)針對 98 位不適合採行積極治療的 80 歲以上頭頸部腫瘤的老人進行放射線治療，結果 5 年存活率有 59%，而局部控制腫瘤復發者有 70%，顯示放射線治療對於頭頸部腫瘤老人的存活率是有益的 (14597355)。現有研究顯示，老年患者如果一般身體狀況良好，只要在適切的支持性治療之下，是能夠接受足量的常用治療，達到改善生活品質、控制疾病甚至提升存活率的目標。但是截自目前為止，對於老年人之口腔癌治療仍以局部控制腫瘤復發復發及維持生活品質為主要方針，不可否認榮民相關體系醫院之老年人口較他院比例為高，對於身體狀況良好之老年人必須有一更為積極之治療方針。

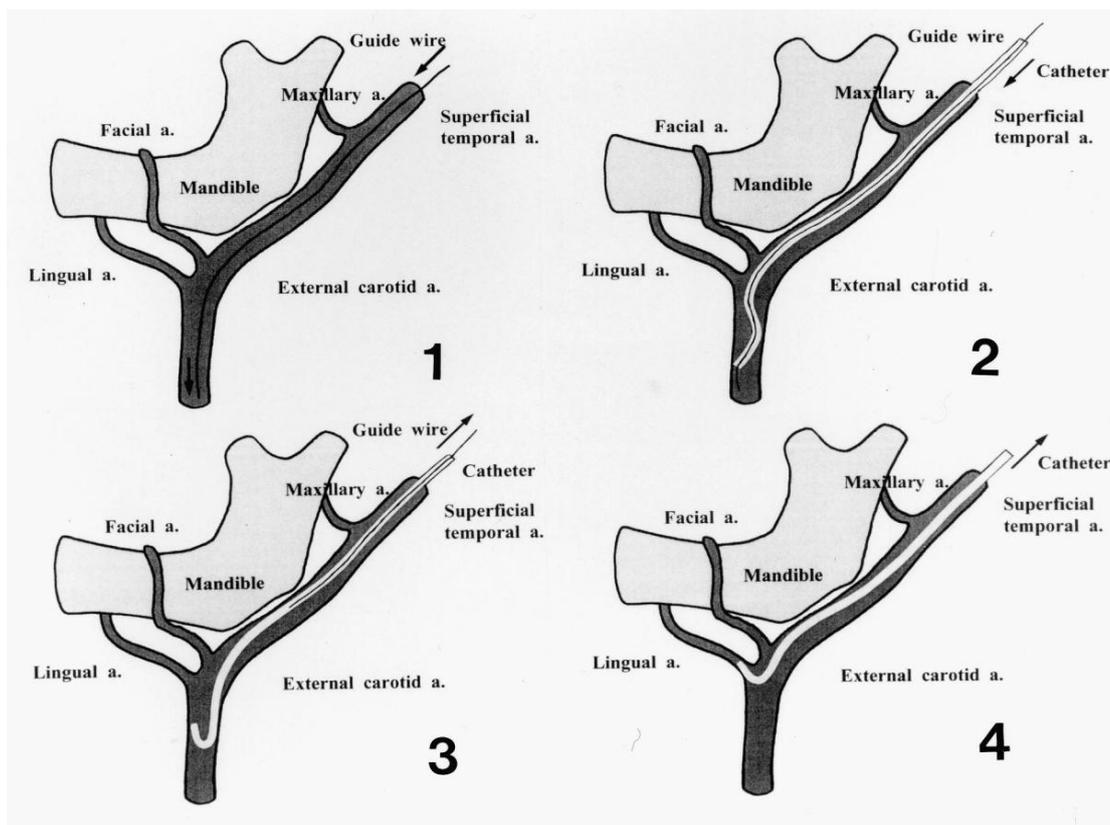
對於局部晚期口腔癌患者，手術加上放射線治療為廣泛接受的標準治療流程，且被認為是目前最有效的治療方法。然而，大範圍手術明顯導致口腔吞嚥和說話功能喪失，影響病人的社會生活，並降低生活品質。所以為維護及改善腫瘤局部控制率和存活率(survival)，同步化學放射治療，即 CCRT (concurrent chemoradiotherapy)，用於局部晚期口腔癌患者是標準治療方式之一 [17827462]。然而此項不經由手術之治療方式之結果仍然不盡令人滿意。

## 材料和方法

超選擇逆行動脈化療技術(Superselective intra-arterial chemotherapy)具有提供高濃度抗腫瘤藥物治療腫瘤的優點。 Lee et al. 3082167, 2466470 報導利用股動脈進行(Seldinger 法)超選擇性動脈內化療。Robbins et al. 7931481, 9226312 報導了利用快速灌注大劑量 CDDP、 配合放射治療和加上 sodium thiosulfate 中和藥物的效果。

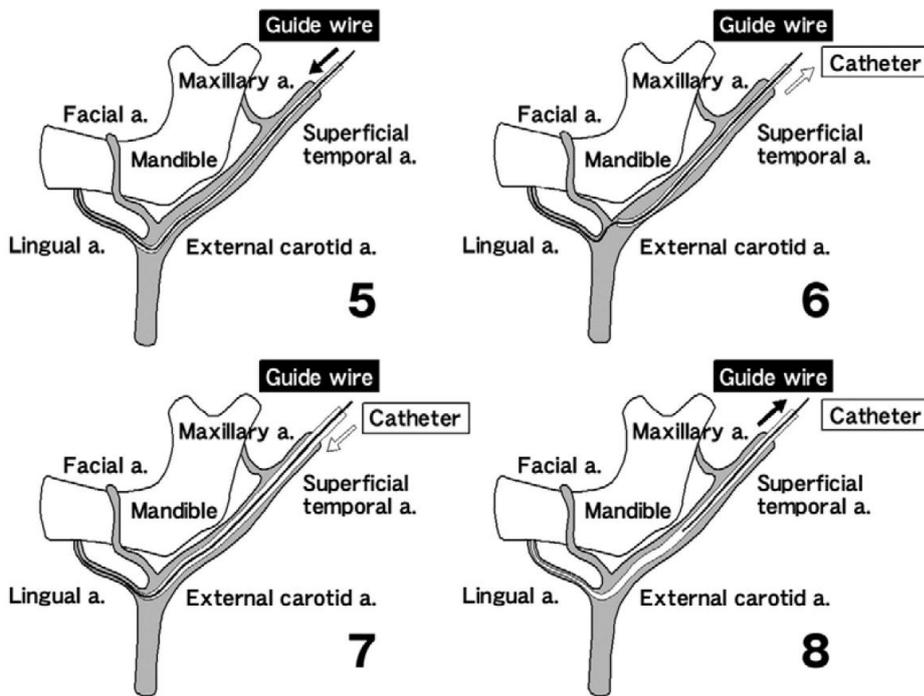
動脈化療技術可以被分類以下兩種類型：選擇性動脈灌注採用 Seldinger 法 [15459915]; 和逆行選擇性通過顳淺動脈 (superficial temporal artery, STA) 和/或枕動脈 (occipital artery, OA) [9861346, 18206406, 24822164]。在過去 20 年使用逆行動脈化療合併放射線治療技術放療治療晚期頭頸癌已經有所發展[9861346, 18206406]。 且有報導治療結果與手術結果相當[18283309]。 所以這個方法可以用於晚期頭頸部癌症患者，可能允許更多之器官保存及生活品質提升 [20605340]。

導管放置: HFT method (Hattori, Fuwa and Tohnai 法) (9861346)



經由顳淺動脈 (superficial temporal artery, STA) 進行超選擇逆行動脈化療技術 (1) 將 Radifocus guide wire 引導線 (0.64 mm, angle type, Terumo, Japan) 經由顳淺動脈放入頸外動脈 (external carotid artery) (2) 將導管沿引導線引入。導管的軟尖端允許其沿著引導線推進。(3) 引導線抽出。導管的尖端恢復原來的倒鉤形狀。(4) 導管逐漸向上移動到舌動脈並固定在那裡。

改良導管放置: Fuwa et al. (18206406) 改良既有 HFT method 導管中導管易滑脫之缺點



承接上述既有 HFT method 方式(5) 將引導線再次插入導管到目標動脈。(6) 抽除乙烯基鉤形導管(vinyl hook-shaped catheter)。(7) 利用引導線替換成聚氨基酯直管 polyurethane straight catheter (ANTHRON P-U catheter; tapering type, 5Fr in outer diameter, Toray Medical Corp., Tokyo, Japan)。(8) 將聚氨基酯直管插入遠端靶動脈。 引導線再抽除。

## 病患選擇

- (1) 年齡 $\geq$ 75 歲,
- (2) T4a 或 T4b 的 T 期任及何 N 期 2002 UICC staging system [Sobbin LH, Wittekind C, editors. International union against cancer. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 25 - 29.]
- (3) 病患拒絕手術治療
- (4) 病理確認口腔鱗狀細胞癌(oral squamous cell carcinoma)
- (5) 美國東岸癌症臨床研究合作組織癌症病患的體能狀態分數[Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)] 0 - 2 分
- (6) 在開始治療時沒有活動的雙重癌症
- (7) 過去頭部和頸部區域沒有接受過放射線治療
- (8) 骨髓功能維持,白血球細胞計數至少為  $3500 / \text{mm}^3$ ,血小板計數至少為  $100,000 / \text{mm}^3$ ,血紅素水平  $9 \text{ g/dL}$
- (9) 無腦梗死或嚴重肝,腎,心臟或肺功能障礙。
- (10) 主要觀察結果是總體生存率 overall survival (OS)。次要研究結果包括腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LRC) 和治療相關的毒性。

## 放射線治療 Radiotherapy

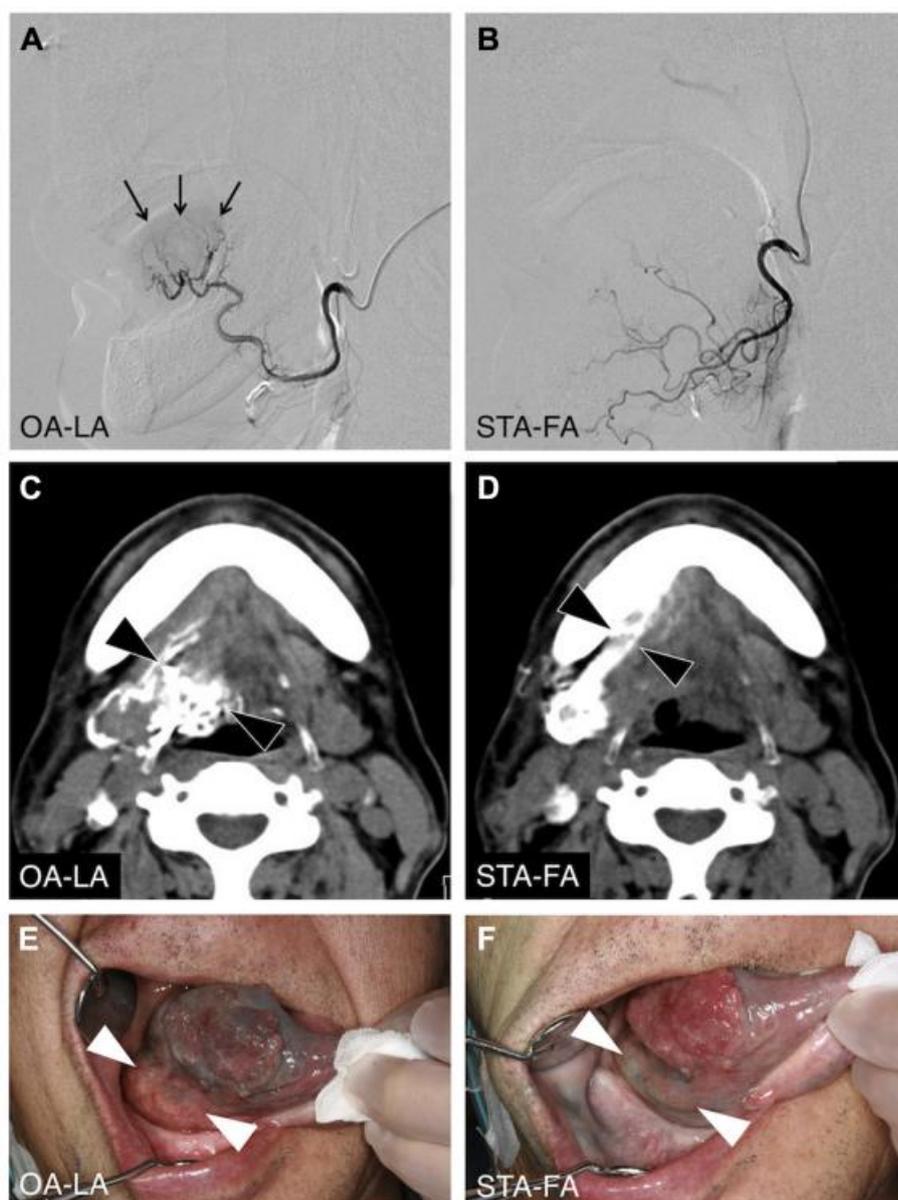
- (1) 使用 6-MV 線性加速器，每日放射線治療劑量為 2 Gy，總共 60 Gy 共 30 次，為期 6 週。
- (2) 患者無頸淋巴結轉移，臨床靶體積 (Clinical Target Volume，簡稱 CTV) 設置為覆蓋原發病灶及預防性 I~III 級淋巴結區域。
- (3) 對於頸淋巴結轉移患者，臨床靶體積領域被設置為覆蓋原發性腫瘤和同側(N1 級 I~IV 區) 或雙側 (N2 級 I - V 區) 頸淋巴結區，且含蓋淋巴結轉移為臨床靶體積。
- (4) 待總劑量 40 Gy 已經交付給初始領域(the initial field)，另外 20 Gy 被送到原發區腫瘤和轉移頸淋巴結。

## 超選擇逆行動脈化療技術(Superselective intra-arterial chemotherapy)

- (1) 經由顳淺動脈 (superficial temporal artery, STA) 和/或枕動脈 (occipital artery, OA) 如同上述技術放置動脈導管至目標動脈，包括舌動脈 (lingual artery, LA)，顏面動脈 (facial artery, FA) 或上顎動脈 (maxillary artery, MA) [11-13]。在腫瘤病變超過中線，另一根導管插入對側動脈進行雙側注射。
- (2) 在舌癌和口底癌，導管的尖端選擇性插入舌動脈 (LA)
- (3) 在舌癌、口底癌、頰癌及上下顎齒齦癌，導管的尖端選擇性插入顏面動脈 (FA)
- (4) 在硬顎癌及上顎齒齦癌，導管的尖端選擇性插入上顎動脈 (MA)

插入導管後，是否真確適當腫瘤灌注抗癌劑通過數位化減贅血管攝影(digital subtractionangiography , DSA) 和電腦斷層血管攝影(angio-CT)確認。

(5)治療期間，一週 2 次，利用輸注 indigotindi-sulfonate sodium 確認導管方位無移位影響腫瘤灌注抗癌劑 每週不止一次。



超選擇逆行動脈化療技術應用於一右舌癌(T3N0M0)患者。

分別使用兩隻導管經由(A)枕動脈超選擇插入右側舌動脈（OA-LA）和經由(B)顳淺動脈超選擇插入右側面動脈（STA-FA）。

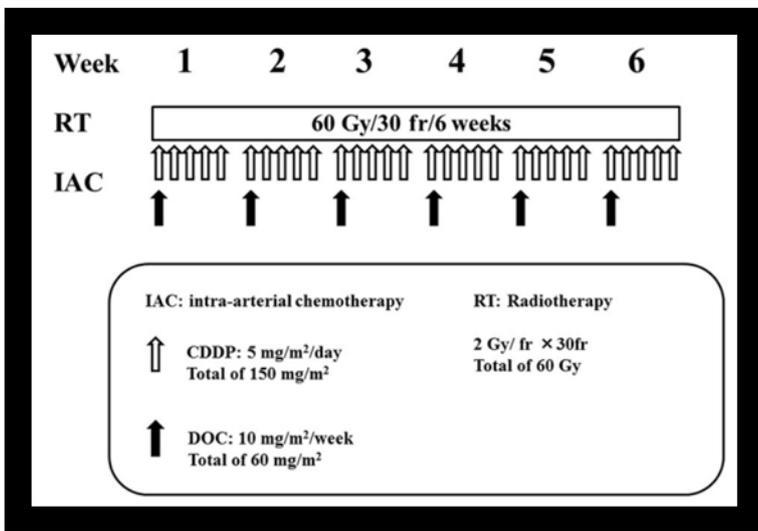
(C)透過數位化減贅血管攝影上觀察右舌側的造影劑灌注 (OA-LA;箭頭指處) 及 (D)右口底造影劑灌注 (STA-FA;箭頭指處)。

(C)使用造影劑可以灌注右側舌部灌注看到從右側 LA (箭頭) 和 (D) 右側舌頭從右側 FA (箭頭)。

(E)通過 OA-LA 注射靛藍二磺酸鈉 (indigotindisulfonate sodium) 進行染色可以在舌頭右側看到;然而, 染色在口腔底部 (箭頭) 上是不可見的。

(F)通過 STA-FA 注射靛藍二磺酸鈉 (indigotindisulfonate sodium) 進行染色可以在口腔底部及下顎牙齦 (箭頭) 看到。

### 協同化學治療 chemotherapy



在照射期間將抗癌劑通過導管注射超過 1 小時。如上圖, 為期 6 週, docetaxel (DOC) 劑量為 10 mg/m<sup>2</sup>/週, 共 60 mg/m<sup>2</sup>; cisplatin (CDDP) 劑量為 5 mg/m<sup>2</sup>/天, 共 150 mg/m<sup>2</sup>。動脈灌注 CDDP 後立即以 CDDP-中和劑, 硫代硫酸鈉 (Sodium thiosulfate, STS), 劑量為 1g / m<sup>2</sup> 經靜脈內給藥。

## 評估治療效果

- (1) 治療完成後 4 週，使用 PET-CT，MRI 和 CT 以評估治療效果。
- (2) 治療完成後 5 - 7 週，進行原發性病變的組織活組織檢查。
- (3) 如果有殘留腫瘤，腫瘤切除組織(salvage surgery)於治療完成後 8 週進行。
- (4) 如果原發性腫瘤受到控制但存在殘留淋巴結轉移則進行頸部淋巴結廓清術。

## 治療毒性評估

- (1) 治療期間急性和晚期副作用按照國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0) 進行評估。
- (2) 急性毒性定義為完成治療後發生在內 3 個月。併發症完成後發生超過 3 個月被認為是晚期毒性。
- (3) 評估急性毒性的類別是血細胞計數，腎功能，口腔粘膜炎，放射性皮膚炎，吞嚥困難，發燒和噁心。評估晚期毒性的類別是口腔乾燥症) 和放射性頷骨壞死 (osteoradionecrosis, ORN)。

## 相關補充

過去幾年口腔癌動脈注射化學療法以高雄醫學大學腫瘤外科施行(24963509, 23784874)，且於各大電子媒體刊登，與本文所提之超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療是完全不同治療方式，必須有所說明：

- (1) 導管同樣經由顳淺動脈 (superficial temporal artery, STA) 放至頸外動脈，但並無明確之目標動脈，包括舌動脈(lingual artery, LA)，顏面動脈 (facial artery, FA) 或上顎動脈(maxillary artery, MA)。故無明確性。
- (2) 角色定位不同。高雄醫學大學動脈化療並非治癒性治療 (curative treatment)，而是為後續手術做準備，所以角色定為導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)。也可是緩和性化療(Palliative chemotherapy)。
- (3) 化學治療療程不同。每 24 小時動脈注射 Methotrexate 50 mg 及每 6 小時肌肉注射 leucovorin 6 mg，維期 7.5 天，改成每週動脈注射 Methotrexate 25 mg，維期 2-3 個月，化學治療療程 2 週後接受手術。

## 預計 Results

- (1) Hayashi et al. 2017 (28673362) 收集 31 位年齡超過 80 歲口腔癌病患以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。3 年存總體生存率 overall survival (OS)及腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 78% 及 81%。
- (2) Minamiyama et al. 2017 (28434836) 收集 42 位 T2-4N0 舌癌病患以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。3 年存總體生存率 overall survival (OS)、無惡化存活時間(progression-free survival)及腫瘤局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 85.0%、77.8% 及 91.7%。
- (3) Mitsudo et al. 2014(24746571) 收集 112 位第 3 及 4 期口腔癌病患以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療。口腔腫瘤完全有效率 (Complete Response, CR) 為 87.5%。5 年存總體生存率 overall survival (OS)及腫瘤

局部區域控制率 locoregional control (LC) 分別為 71.3% 及 79.3%。

以超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療對於老年及晚期口腔癌症患者的確有相當的治療成效，且對於拒絕手術治療患者有其必要性。回顧國內並無相似性之治療方案，且口腔癌人口近幾年有相當成長人口數。故學習此新穎技術相信能提供病患更多重選擇。

### 三、心得及建議

#### 具體施行步驟及時程

步驟一： 2018/04/01~2018/09/30 赴橫濱市立大學醫院口腔顎面外科跟隨 Iwai Tohnai 教授學習使用超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療於老年及晚期口腔鱗狀細胞癌症患者。

步驟二： 2018/10/01~2018/11/30 成立口腔癌超選擇逆行動脈化療技術合併放射線治療跨團隊，進行討論，包含口腔顎面外科、放射線部、放射線腫瘤部、血液腫瘤科及護理部。

步驟三： 2018/12/01~2019/05/30 討論相關技術及施行方法，於半年內進行 3~5 次相關會議。

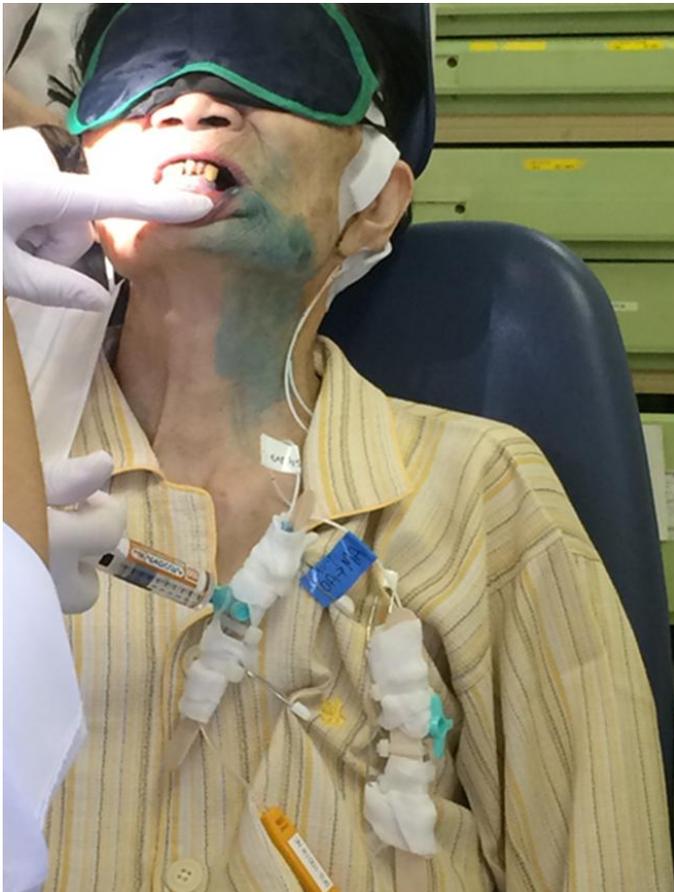
步驟四： 2019/06/01~2020/06/01 進行收案，以本部病例人數(預估 70 例新診斷個案)及需求 1 年內收集 8~12 例。

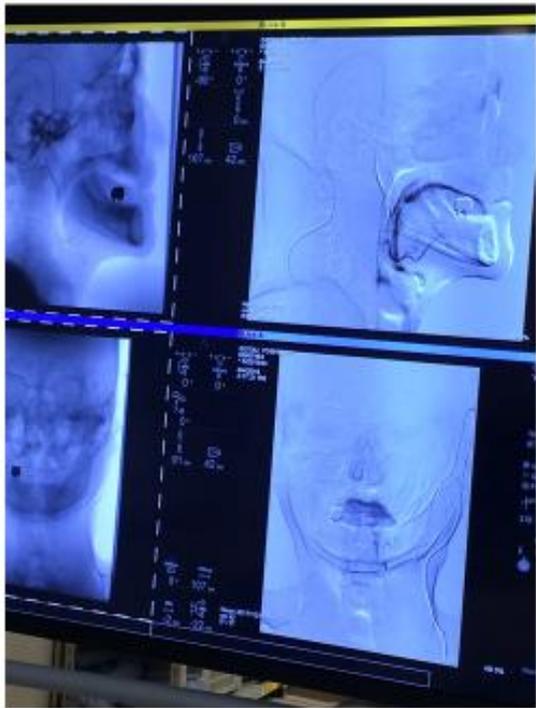
步驟四： 發表相關成果，成為未來本部甚至本院特色醫療並與橫濱市立大學醫院進行長期合作交流。

# 附錄







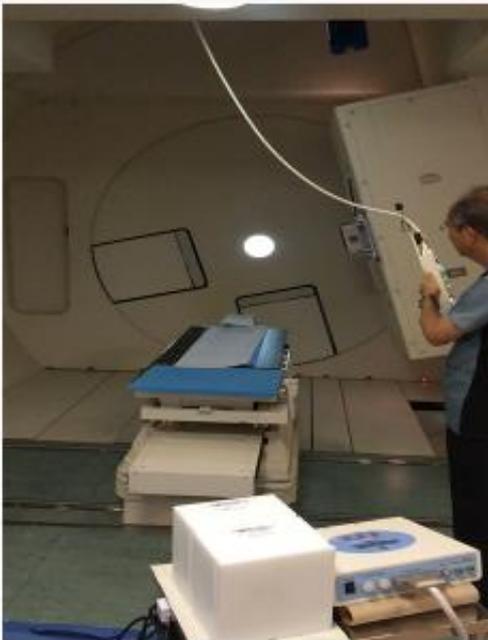


高温治療(Hyperthermia therapy)



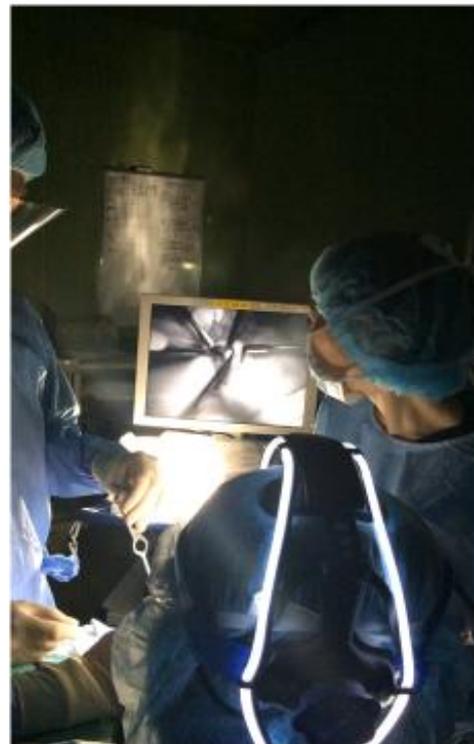


參觀質子治療中心(proton therapy)及中子治療中心(neutron therapy)





# 頭頸部前哨リンパ結検査



# 堅強的頭頸部癌團隊

