

探討目前下咽癌之治療

國軍桃園總院藥劑科藥師 王茂富、黃建衡

中華大學科技管理學系教授 陳棟樑

摘要

下咽癌是頭頸部癌症當中預後最差而且遠端轉移相對常見的癌症之一，誘發的主要危險因子為長期的吸煙、喝酒。儘管近年來醫學影像技術，放療、化療，手術的發展皆有所改善，但遺憾的是下咽癌患者的5年存活率仍然不理想。病人常見的臨床症狀包括：吞嚥困難、喉嚨痛、吞嚥疼痛、聲音嘶啞、耳痛、呼吸困難、喘鳴，以及頸部腫塊等等。在過去，治療下咽癌主要是透過外科手術及放射線治療加以診治，現在的治療方針除了切除腫瘤之外，減少復發、保存器官功能及美觀亦須同時考量，最近幾年下咽腫瘤的臨床研究中，主要目的也是希望能夠找尋到更好的器官保存療法，目前合併化學放射治療似乎是個較好的選擇，因為它提供了更多的器官保存機會。

關鍵字：下咽癌、頭頸部、放射化學治療、hypopharyngeal cancers、HNCs、CCRT

壹、前言

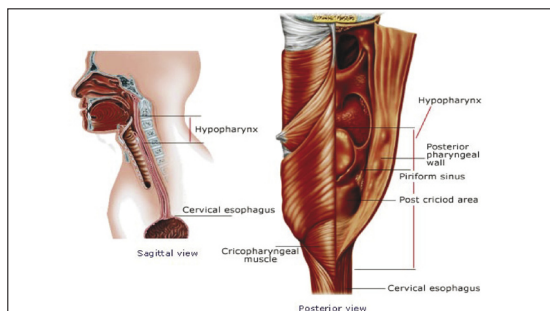
根據行政院衛生署的統計報告，惡性腫瘤已蟬聯國人十大死因榜首多年，以這些惡性腫瘤所造成的死亡人數做統計，下咽癌更是連續多年名列前茅，令人遺憾地，它的致死率高於其他同屬於頭頸部癌症中的口腔癌及鼻咽癌，評估預後也是最差的癌症之一。

許多證據顯示長期吸菸、喝酒都是誘發下咽癌的危險因子，雖然長期食用檳榔目前並無明確研究指出會直接影響其發生，但就國內的現況來說，我國下咽癌罹患者數高於其他各國而且國人食用檳榔習慣的人不在少數，故此，在更多的證據出現之前，實在難以斷言二者之間完全沒有因果關係。

在過去，下咽癌患者多數難逃與癌症進行「割喉戰」，隨著醫療的進步以及器官保留意識的抬頭，顧及患者日後生活品質及疾病控制的前提下，目前多以器官保留的治療方針為導向。

貳、下咽癌之分期

由於下咽 (hypopharynx) 緊鄰喉部，因此許多吞嚥、發聲等功能都與其相關。下咽癌隨著腫瘤的大小，喉嚨腫脹、吞嚥困難、疼痛、聲音沙啞、呼吸困難等症狀都有可能發生。其肇發的部位多為梨狀窩 (pyriform sinus)、後咽壁 (posterior pharyngeal wall)、環狀軟骨 (post cricoid area) 後區等三處，如圖一¹。



圖一 下咽癌好發之部位

目前下咽癌之分期依據美國癌症聯合委

員會 (AJCC) 和國際癌症控制聯盟 (UICC) 歸納出 Tumor Node Metastases (TNM) 分類系統 (表一) 所述，根據原發性腫瘤之大小、淋巴轉移程度、是否產生遠處轉移現象概分為四個分期，一般所謂的早期下咽癌為第一、二期，晚期下咽癌為第三、四期。早期症狀輕微，有時只有喉嚨異物感或痰中血絲，因此容易被國人忽略。晚期則會出現喉嚨疼痛、聲音沙啞、吞嚥困難、呼吸困難或是頸部腫塊等症狀。

表一 Tumor Node Metastases (TNM) 分類系統

臨床分期				Primary tumor (T) 腫瘤大小	
	T	N	M	TX	原發腫瘤情況不明
Stage 0	Tis	N0	M0	T0	無腫瘤證據
Stage I	T1	N0	M0	Tis	原位癌產生
Stage II	T2	N0	M0	T1	腫瘤僅出現於下咽部之一處且直徑<2公分
Stage III	T3	N0	M0	T2	腫瘤不只侵入一處或腫瘤直徑介於2-4公分，未造成半邊喉部固定
	T1	N1	M0	T3	腫瘤直徑超過4公分或半邊喉部已固定、延伸至食道
	T2	N1	M0	T4a	腫瘤侵犯到甲狀腺、環狀軟骨、舌骨、食道、中央頸部軟組織
	T3	N1	M0	T4b	腫瘤侵犯到頸椎前筋膜炎、包圍頸動脈，或侵犯到縱膈腔
				Regional lymph nodes (N) 局部轉移淋巴結之大小	
Stage IVa	T4a	N0	M0	NX	局部淋巴節無法評估
	T4a	N1	M0	N0	無淋巴結轉移
	T1	N2	M0	N1	同側單一淋巴結轉移且直徑 ≤ 3公分
	T2	N2	M0	N2a	同側單一淋巴結轉移且直徑為3-6公分或同側多個淋巴結轉移，直徑 < 6公分
	T3	N2	M0	N2b	同側多個淋巴結轉移，直徑 > 6公分
	T4a	N2	M0	N2c	雙邊或對側淋巴結轉移，直徑不超過6公分者
Stage IVb	T4b	Any N	M0	N3	淋巴結轉移且直徑大於6公分
	Any T	N3	M0	Distant metastasis (M) 遠端轉移	
Stage IVc	Any T	Any N	M1	M0	無遠端轉移
				M1	有遠端轉移

參、下咽癌的治療方式

下咽癌的治療方式會隨著腫瘤大小、位置、合併症、病人的選擇...等許多因素而有

不同的搭配，常見的種類有放射線治療、放射化學治療、引導化學治療、系列性治療、外科手術治療，當然手術的種類也因病情狀

況而有所不同，一般對於早期的治療不外乎是透過放射線治療或保守型外科手術二者之一，此處所指之手術並非為全喉切除術，其治療目標除了提高存活率之外同時還希冀能保存患者說話、吞嚥等器官功能，現代醫療對於患者生活品質極為重視，因此，在病情許可之範圍下採取部份咽喉切除術 (partial laryngopharyngectomy) 或內視鏡顯微手術…等來保留患者大部分的正常組織。

對早期患者而言，放射線治療也是種選擇，它是在可控制病情的前提下同時保有患者器官功能的治療方式，一些臨床試驗的結果中不難發現早期下咽癌患者透過適當的放射線療法可保存八成以上的咽喉功能²，至於日常常規的化學治療對於早期患者的效益目前仍缺乏足夠的證據³，再者，早期患者使用化學及放射線治療的複合療法 (CRT) 目前於臨床上的研究資料亦有限，故目前使用趨於保守。

一般用於下咽癌之放射線參考劑量為每天2 Gy，療程為33-35天 (總劑量66-70Gy)；或是每天照射2次 (間隔6小時以上) 共給予1.2 Gy/日，持續療程64-66天 (總劑量約80 Gy)，實際上給予之劑量與天數則視各病人狀況而有個別之調整。晚期患者的腫瘤細胞往往已侵入喉部，故以外科手術清除腫瘤時會除去較大區域的組織甚至是全喉切除，因此造成發聲功能、呼吸方式的改變，除了外科手術之外，常需搭配放射線治療或化學治療加以控制病情，化學治療藥物選擇以 platinum-based 為主，像是 cisplatin、carboplatin，其他還有5-FU、paclitaxel 也常被加入下咽癌的化學治療處方當中，對於 platinum-based 藥物耐受性不佳者亦可選擇 cetuximab 控制病情，epidermal growth factor receptor (EGFR) 在頭頸部鱗狀細胞癌患者身

上往往會過度表現，最終會造成腫瘤增生、轉移，cetuximab 是一種重組的單株抗體，可與 EGFR 結合，防止 EGFR 被磷酸化、活化其他下游的各種激酶進而達到抑制細胞生長、引發細胞凋零…等作用，上述藥品的使用皆可搭配放射線療法組合為化學放射療法 (concurrent chemoradiation therapy) 簡稱 CRT，可說是目前晚期患者常用的治療選擇，因為這種複合療法對於患者的局部控制效果並不亞於進行全喉切除手術者^{4,5}，但儘管 CRT 對於晚期病情的控制有幫助，但目前並沒有足夠的證據指出哪些化學治療藥品對每個患者而言是最好的，因此醫師仍須視各案不同的病情選擇最適合的治療，以下摘錄幾種常見的 CRT 治療配方如表二。

表二 常見 CRT 配方

化學治療	放射線治療
Cisplatin (20 mg/m ² /day) + 5-FU (1000 mg/m ² /day)，在療程的第一天及第二十八天二者持續輸注96小時	全療程所接受的放射線劑量為66Gy
Cisplatin (75 mg/m ² day1)+5-fluorouracil (1000 mg/m ² /day持續輸注96小時)	全療程所接受的放射線劑量為70Gy
Cisplatin (12 mg/m ² /day)+5-fluorouracil (600 mg/m ² /day)，於療程第一週及第六周給予持續輸注120小時	全療程所接受的放射線劑量為70Gy
Carboplatin 25 mg/m ² /day infusion	全療程所接受的放射線劑量為70Gy
Carboplatin ([AUC]:1.5-2/週) infusion	全療程所接受的放射線劑量為70Gy
Carboplatin (70 mg/m ² /day) + fluorouracil (600 mg/m ² /day) 二者持續輸注96小時	全療程所接受的放射線劑量為70Gy
Paclitaxel (30 mg/m ²) + cisplatin (20 mg/m ²) 每周給藥一次，共三次	全療程所接受的放射線劑量為70Gy

化學治療	放射線治療
Paclitaxel (45 mg/m ²) + carboplatin (AUC of 1.5) 每週給藥一次，共四次	全療程所接受的放射線劑量為72Gy

Carboplatin 可用來取代 cisplatin，它具有較低神經毒性、腎毒性且較不會造成使用者脫水、肺炎的危險，但對於骨髓抑制的作用較大是使用上的限制。除了 platinum-based 的藥物之外，paclitaxel 的配合使用也是一種選擇，透過化學治療、放射線治療、外科手術的相互搭配衍生出二種組合療法，分別為引導化學治療與系列性療法。

一、引導式化學治療

引導式化學治療是指患者於接受手術或放療之前先給予化學治療，優點是可以讓腫瘤體積縮小、減少遠端轉移機會、預先評估腫瘤對治療的反應，缺點則是患者須承受藥物帶來的毒性而且殘餘的癌細胞可能會對日後的化療或放療更具耐受性，目前臨床上針對晚期患者是否該使用引導化學療法並未視為常規治療，是否選擇作為療程的一部分仍然得依靠醫師針對各個患者的情況來加以評估是否給予，典型的引導化療配方為 taxanes、cisplatin 以及 fluorouracil，使用參考劑量如表三。

表三 引導化療參考配方

Cisplatin	Fluorouracil	Taxanes
100 mg/m ² 24小時持續輸注5天	1000 mg/m ² 24小時持續輸注5天	
cisplatin 75 mg/m ² 於首日	5-fluorouracil 750 mg/m ² 於首日至第五日持續輸注	docetaxel 75 mg/m ² 於首日
cisplatin 100 mg/m ² 於第二日	5-fluorouracil 500 mg/m ² 於第二日至第六日持續輸注	paclitaxel 175 mg/m ² 於首日

二、系列性療法

對於晚期的下咽癌患者有時候也會在引導化學治療完成後搭配化學放射療法，又稱作系列性治療 (sequential therapy)，這種複合式治療的原理是藉由引導化學療法減少遠端轉移的風險，再透過放射化學療法來增加腫瘤的局部控制，但並非適用於所有的患者。

肆、結論

下咽癌患者依療程的進行，身體所承受的副作用也日益增加，除了化療所造成的噁心、嘔吐、疲倦、掉髮…等之外，長期的放療亦會使得口腔、口咽部黏膜發炎產生疼痛而影響吞嚥甚至使用鼻胃管進食，有接受手術的患者更需面對顏面外觀以及發聲功能的缺損，這些因治療所帶給患者的副作用正是照護的最大挑戰，目前仍無藥物可完全避免這些副作用產生，一般而言，噁心、嘔吐、疲倦、落髮的情況會隨化學治療療程結束而漸漸改善，落髮的問題則須事前給予患者良好的心理建設並告知會於療程結束後重新生長。對於口腔、口咽部黏膜炎目前並沒有一套完整的標準治療指引，建議選擇較軟、流質性的食物進食，切勿食用較為刺激性、酸、辣之食材並且保持口腔的清潔，過去曾有些許研究指出 allopurinol、低劑量雷射、GM-CSF 等等方式有改善黏膜炎的現象⁶，但仍需更多的實證研究支持才能下定論。根據歐洲內科腫瘤醫學會對於化療/放療引起之口腔黏膜炎所提出的照護建議，每天使用生理食鹽水漱口4-6次可保持口腔黏膜乾淨及濕潤減少不適感⁷，下咽癌的治療是一場艱難且漫長的戰役，整體治療方針除了講求身體的復原外、也需顧及患者心理的調適，家人、朋友、醫療人員都必須給予患者鼓勵、支持，使其放鬆心情以紓緩情緒，並且肯定患者面對疾病的勇氣，讓他們從新適應

新的生活。

參考資料：

1. <http://www.kuleuven.be/cltr/en/hypopharynx/about.htm>
2. Chen, S. W., M. H. Tsai, et al: (2008). "Hypopharyngeal cancer treatment based on definitive radiotherapy: who is suitable for laryngeal preservation?" *J Laryngol Otol* 122(5): 506-12.
3. Holsinger, F. C., H. Y. Lin, et al: (2009). "Platin-based exclusive chemotherapy for selected patients with squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx." *Cancer* 115(17): 3909-18.
4. Forastiere, A. A., H. Goepfert, et al: (2003). "Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer." *N Engl J Med* 349(22): 2091-8.
5. Soo, K. C., E. H. Tan, et al: (2005). "Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison." *Br J Cancer* 93(3): 279-86.
6. Clarkson, J. E., H. V. Worthington, et al: "Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment." *Cochrane Database Syst Rev*(8): CD001973.
7. Peterson, D. E., R. J. Bensadoun, et al: "Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v261-5.

Current Therapy of Hypopharyngeal Cancer

Mau-Fu Wang¹, Chien-Heng Huang¹, Tung-Liang Chen²

Department of Pharmacy, Taoyuan Armed Forces General Hospital¹

Department of Technology Management, Chung Hua University²

Abstract

Hypopharyngeal cancers has the worst prognosis and distant metastasis at presentation is more common than in other head and neck cancers. The main risks are smoking and alcohol use. Unfortunately, 5-year survival rate remains poor despite recent improvements in diagnostic imaging, radiation and chemotherapy, and improved surgical techniques. Presenting symptoms include dysphagia, sore throat, odynophagia, hoarseness, otalgia, dyspnea/stridor, and neck mass. Historically, radiotherapy and surgery are usually used to treat Hypopharyngeal cancers. Recently, the main goals of therapy are ablation of the cancer while minimizing morbidity、preserving function and cosmesis. Organ preservation in hypopharyngeal carcinoma also been a major target for clinical research in the last years. Concurrent chemoradiation therapy (CCRT) seems a better option to us since it gives a better chance of organ preservation.