

參加第三屆國際頭頸部癌症會議記

由 American Society for Head and Neck Surgery (ASHNS，耳鼻喉科系統)和 The Society of Head and Neck Surgeon (SHNS，一般外科系統)合辦的國際頭頸部癌症會議，每 4 年舉行一次，這一次是第三屆，從 1992 年 7 月 26 日至 30 日，集會於舊金山 Marriott Hotel，共有來自 45 個國家，1300 多人與會。

徐主任和我搭乘 25 日 12:55 的聯合航空直飛舊金山，經 11 小時抵達，當地時間為 25 日上午 9 點。早一天到達的 R3 閻愷正醫師已租好車子等候，順利將行李推向地下停車場後，再驅車入市區。舊金山位於太平洋與舊金山灣之間，約北緯 37 度，一下飛機，即使在 7 月天，仍有一股涼意，前往市區的高速公路兩旁，依地形建有密密麻麻的房子，雖然人多、房屋多，但畢竟土地大，所以沒有台北的那股窒息感。進入市區可看到兩節的市公車及電車(MUNI bus 及 streetcar)，路經市中心(Civic Center)，舉目可見宏偉的市政廳及寬敞的廣場，沿著最熱鬧的 Market Street，可見兩旁地下鐵(BART, bay area rapid transit)出入口處，該地下鐵有 71 哩長，可通往南邊的 Daly City 及經由 3 哩半長的海底隧道 (Transbay Tube)，到達 25 個灣區東岸的其他城市，大眾運輸系統很是方便。右轉第 4 街，便看到 39 層高的 Marriott Hotel，順利 check in 後，徐主任便帶我們前往附近，佔地 15 個 block 的中國城，入口處有台灣捐贈的「天下為公」牌坊，看了倍覺親切，城內絕大部分是廣東老華僑，偶而看到「台灣酒樓」。街道名牌下都有中文音譯的小名牌，真是一絕，好不容易找到一家合適的餐館，室內有股蝦醬的臭味，價錢不怎麼便宜，但料多，吃得真飽，真謝謝徐主任請客。午餐後，瀏覽市區看到貝聿銘設計的 Transamerica Pyramid，高聳入雲，錐形體的建築，很具特色，是灣區的標幟之一。市區的建築較現代化，街道隨地形起伏，因此路邊停車時，必須把前輪打偏，以免下滑或後退，途中看到舊金山的另一特色----- Cable car，這種觀光性質的運輸工具，是藉助兩條鐵軌中央，位於街道下移動的長條鋼纜環為動力，當車子底盤前後兩座鉗夾器鉗住鋼纜時，車子便被帶動，放鬆時便失去動力而停止。共有三條路線，分別連接 Market Street 和漁人碼頭 (Fisherman's wharf)，海洋公園(Aquatic Park)，及另一條大街 Van Ness。回旅館到 B3 的會場報到後，閻醫師再按圖驅車前往佔地 1017 英畝的金門公園(Golden Gate Park)，途中再度領略市中心廣場的寬敞，以及市政廳、現代藝術博物館、歌劇院及交響樂館的壯觀。沿途看到的維多利亞式建築，色彩鮮豔，造型獨特，每幢都有特色，真是好美麗的房舍。金門公園濱臨太平洋，風頗大，以前被認為是無法利用的不毛之地，如今綠樹參天，有漂亮的溫室，鮮花盛開的庭園，小橋流水，中國式涼亭，人造瀑布及廣大的

湖泊，更有許多博物館、運動場、棒球場、高爾夫球場，另外有一座日本茶園，展現出美國地大物博的一面。開車簡單瀏覽一番，便回旅館準備參加晚上的歡迎會。便餐後，徐主任帶我拜會幾位大師級人物，分別和 John M. Lore Jr., Charles W. Cummings 合影留念，認識香港大學的同道，也會合了黃清浩及長庚侯勝博兩醫師。另外台灣來的，尚有成大放射治療梁永昌、台中榮總放射治療詹建勝及三總的陳祥霖諸醫師。和荷蘭自由大學的舊識及新加坡的曹紹應夫婦聊天後，已是近 8 點了，回房間後，抵擋不住時差的疲倦，終於在巴塞隆納奧運的開幕聲中進入夢鄉。

這次的會議共有 7 個 Keynote address，由不同領域的頂尖專家向全體參加人員講述有關倫理學(ethics)、致癌過程的分子生物學、癌症預防、癌症侵犯的機轉、人類癌症轉移的機轉、染色體與遺傳學及態度的轉變與範疇的改變。24 個 Panel 分別在不同場地舉行，由該主題學有專精的醫師或博士，每人 15 到 20 分鐘演講，最後再接受主持人或聽眾的質問。另外有 34 個主題，共計 301 篇的 Proffered Papers 及 281 篇的海報和 32 家廠商展示。每天早上 8 點便開始「上課」，由於題目很多，只能選擇有興趣的單元聽講。第一天 Proffered papers: Salivary and lateral skull base 中有 8 個 lateral skull base 也被侵犯的癌症病人，經 transcervical 及 transtemporal 和腦神經外科醫師合作切除，雖有兩人因流血致死，但仍有 6 人的腫瘤得到控制，印象較深刻的是有一鼻咽 adenoid cystic ca，侵犯兩側 lateral skull base 的病例，兩側皆接受同樣方法的手術，而得以控制病情，看來真是令人鼓舞。Spiro 指出唾液腺的 adenoid cystic ca (ACC) 之 stage 比 grade (grade 1: cribriform, grade 2: mixed form, grade 3: solid form) 更能反應預後。另外使用中子束來治療 advanced ACC 可達 88% 的局部控制率，但副作用較嚴重。享用 coffee break 豐富的餐點後，中餐就在附近的麥當勞解決，緊接著下午 1 點聽 Panel: Cancer of the pharynx and cervical esophagus 主要是講 oropharynx 和 hypopharynx，美國一年咽癌的新病例有男性 6700 人，女性 2500 人，危險因子仍是抽煙及喝酒。下咽癌的預後不好，5 年存活率介於 14 到 28% 之間，治療仍是以手術加放射線為主，必要時，得做 gastric pull-up，處理頸部食道癌。接著的 Keynote address: Molecular Biology Aspects of the Oncogenic Process 指出 proto-oncogene 是致癌過程的加速者，而 tumor suppressor gene (重要的有 p53, retinoblastoma gene) 是扮演剎車的功能，又分為 type I (需要兩對等基因皆不活化，才會致癌) 及 type II (只要一對等基因不活化，便會

致癌)。可藉著 point mutation, translocation 及 amplification 使 proto-oncogene 活化, 而 point mutation, deletion 及 insertion 可使 tumor suppressor gene 去活化, 加速癌症的形成。頭頸部癌症較常見的基因變化有 p53 gene 的突變, 表皮生長因子受器(EGFR)的增加, 及染色體第 9、11 對的改變。接著的 Proffered papers: Histologic predictors of response 臨床上發現 DNA 的 ploidy 越高, 對放射線治療效果越好, 但實際上以表皮細胞癌細胞株實驗的結果, 卻得到相反的結果, DNA ploidy 越高者, 反而對放射線不敏感。另外 DNA ploidy 可作為 induction chemotherapy 效果的預測, 雙倍體者, 只有 12% (2/17) 達完全反應; 非雙倍者有 39% (13/33) ($P < 0.05$)。還有由台灣去美國的陳醫師發現, 原發癌和轉移癌的腫瘤形成能力並沒差異。自由大學報告的 Bleomycin 基因毒性效應, 經計算 100 個 metaphase 後, 再現性穩定, 染色單體的斷裂數在癌症病人和正常人之間, 有意義的差別, 該方法可能有助於找出, 會引起上呼吸道癌症的高危險羣。一直到 5:30 終於完成第一天的課程。

第二天便開始設立海報, 除了徐主任的 The relationship between Epstein-Barr virus and major salivary gland tumors 和我的 Cisplatin and 5-FU for NPC with distant metastasis or recurrent disease 之外, 台灣方面還有詹建勝醫師的 Squamous cell carcinoma antigen in the patients with NPC, 該抗原是從子宮頸癌純化、游離出的, 結果在 NPC 只有 5.7% 大於 2ng/ml, 不適合作為 NPC 的腫瘤標記。早上的 Keynote address: Cancer prevention 指出 Vit C + E 可抑制 nitrosamine 的作用; Retinoids 可減少 polypeptide growth signal; Piroxican 可抑制 prostaglandin 的合成; Selenium 可增加 glutathione peroxidase 的活性; β -carotene 可去除一些 free radical 而達到預防癌症的功能。另外對頭頸部癌症, 尤其是口腔癌及喉癌, 給予 13-cis-Retinoic acid 50-100 mg/m²/D, 可有明顯的預防效果。接著的 Proffered papers: Neck 有人指出口腔及口咽癌的 occult metastasis 的比例很高, 採取預防性頸部手術後的復發率較低, 但用較根治性的手術並不見得比保守性的復發率低。如果 occult metastasis 的機會大於 21%, 則以選擇性手術或放射線處理 N0 後的生活品質較好, 至於用手術或放射線, 則決定於對原發癌症之處置。另外有人以細針抽取頸部腫瘤, 藉助聚合酶連鎖反應(PCR)複製 EBV DNA, 以進一步佐證其原發處是在鼻咽。此外日本報告晚期口咽及下咽癌 50% 有咽後淋巴轉移, 做手術時要注意咽後的切除。對於原發不明的頸部轉移癌之放射線治療, 只電頸部和

加電其他部位的 5 年存活率，分別是 37% 及 48%，但沒統計上有意義的差別，只有 5% (7/ 144) 被找到原發腫瘤。如果淋巴腺有 4 個以上受侵犯；有血管及淋巴腔、軟組織受侵襲；以及有 desmoplastic pattern，則頸部復發的機會很大，其中以 desmoplastic LN pattern 復發的危險性高達 7 倍。下午都是有關 NPC 的題目，自由大學最近 5 年治療 16 個 NPC，以近距療法追加到 8250 cGy，兩年的無復發率達 70%。另外一篇沒來演講，但以海報方式展出的大陸廣州孫逸仙醫科大學報告，指出以基因工程製造出的 EBV 膜抗原(membrane antigen) 來測 MA-IgA，發現對 NPC 的敏感性:VCA \geq MA \geq EA，但專一性是 EA=MA > VCA，即測 MA-IgA 兼有 VCA 的敏感性及 EA 的專一性。接著的 Panel 是關於復發性鼻咽癌的診斷及治療，一般復發率介於 8-34% 之間，台大的復發率是 13%。使用 fat suppression 及 Gadolinium-DTPA 的 MRI 是最佳的診斷方法，至於治療可用放射線或手術，前者包括再用遠距療法或近距療法(如短效的 Au-198 之永久植入，或 Ir-192 鼻腔內可除去性的，及高劑量 afterloading 等方法)，及立體定位放射線療法(stereotactic R/T)，尤其是針對咽後淋巴及顱底；手術可用各種不同方法，局部控制率約 38%。第三天的課程包括 Panel: Cancer in the neck，一般頸部若有轉移癌，則痊癒率就降低一半；如果有 3 個以上陽性淋巴腺，則遠隔轉移的比率高達 46%，原發腫瘤的復發率也高。該 Panel 的主持人 Robert Byers 很有權威性，問的問題很尖銳也很實際，因舌癌的 occult metastasis 的比率高達 25%，所以對 N0 的處理很重要，各國學者的想法略有不同，但除了 T1 之外，都認為以手術或放射線治療之較妥當。下午的 ASHNS 住院醫師臨床及基礎科學獎之論文，是有關以 PCR 來偵測喉癌及下咽癌的 Human Papilloma Virus (HPV)，有 HPV 者其存活率有意義地降低，且局部復發危險性增加至 2.7 倍，預後更不好。另外一篇是「頭頸部癌的磷酸脂代謝物之表現」，表皮癌細胞可產生 prostaglandin E2 及 Leukotriene B4，該兩物質皆有抑制免疫的功能，可能對局部腫瘤環境免疫能力之低下，扮演重要角色。接著的 Keynote address: Mechanisms of cancer invasion: 幾乎所有的癌症都有血管增生 (angiogenesis) 現象，所以理論上能抑制血管形成的物質，如 α -interferon、steroid 等，對癌症的侵犯都有抑制效果。coffee break 之後的 Panel: Salivary gland cancer 主持人是 James Suen，每次他演講總有一些奇奇怪怪的想法，這次又有 psychoneuro-immunotherapy for adenoid cystic ca，藉著心智映像 (mental imagery)，行為以影響大

腦，產生 β -endorphine 而提高淋巴球的增生反應。對於唾液腺癌症，手術很重要，術後追加放射線治療，5 年及 10 年的存活率只由 60%，50% 分別增加到 70% 及 60%；如果術後仍有腫瘤、高惡性度、大於 3 公分，及有淋巴轉移，則一定要追加放射線，對於低惡性度、小於 3 公分，沒有神經侵犯、年齡小於 30 歲者，則術後的放射線治療是危險的。至於中子束對缺氧細胞較有效，局部控制率比一般光子束高，但急慢性的後遺症較大，對於遠隔轉移的預防也沒有幫忙。唾液腺癌最重要的預後因素是 stage，組織學的 grade 並不重要，年紀輕、女性較好，來自大唾液腺的較好。

第四天上午的 Keynote address : mechanism of human cancer metastasis，由來自 Houston 的一位 PhD Fidler 主講，他將深奧的理論口語化，很生動，是位很好的演講者，值得學習。他指出每個癌細胞轉移的能力不一，而且有增強(enrichment)的教果，即轉移到別處的癌細胞，其轉移的能力更強。轉移有器官專一性，符合「種子和土壤假說」(The seed and soil hypothesis)，種子要在適合的土壤，才能生長，可能確定診斷時，血液中已充滿癌細胞，但只在某器官、某條件下才能定居生長；而且有位置專一性 (site specific)，如有些黑色素癌細胞株只能長在腦膜，有的只能長在腦實質內。癌細胞周圍的正常組織可影響其生物行為，如轉移到腦膜的黑色素癌細胞，要和腦細胞直接接觸，才會長出黑色素(melanin)。另外轉移到大腦的癌細胞，長到一定程度(約 2.5 公分)便可使強韌的「血管一大腦屏障」(BBB) 發生裂開的現象，有利抗癌藥物的治療。總之，轉移是一相當選擇性的過程，要很多條件都符合才能完成，所以可從很多步驟加以調節，只要能找出每種癌的生物習性，是可預測在何種情形下，在何位置會有轉移癌，對於轉移的預防和治療，似乎仍是樂觀的。接著的 Panel : Base of skull tumors 主要都在討論內頸動脈的處理。對於顱底腫瘤首先要判斷內頸動脈是否受侵犯，若受侵犯，可在手術前使用氣球試驗性栓塞(BTO)，測其遠端回流壓力，如果大於 50 mmHg，則綁住後，中風的機會不大；或者加上腦波監視或 Xenon flow study，如果腦波有缺血的變化或 Xenon flow 介於 15-30cc/100 g/min，則中風的危險很高；若大於 40 cc/100g/min，則沒有中風之虞，但仍必須避免低血容量、低血壓，高凝固性及側枝循環之阻塞，才不致於中風，因為上述四個因素是術後中風的主要原因。對於顱底常見的 chordoma, Pittsburgh 的 Dr. Sekhar 認為質子束是很好的治療方法，因質子束對表層組織的劑量小，而且只在某一

特定深度累積最高劑量，再深下去，劑量劇降到零，很適合治療重要器官之腫瘤。年紀大的 chordoma 病人預後比年紀小的好，nonchondroid chordoma 易復發，預後比 chondroid chordoma 不好，甚至比 chondrosarcoma 還不好。下午的 Panel: Cancer of the base of the tongue and oropharynx 提出的治療原則是：N0 的原發小腫瘤---電療；N2-3 的小腫瘤---頸部切除加原發處之電療；大腫瘤-----切除加電療。15% 的手術要切除下顎骨，電療以近距療法 (brachytherapy)，尤其使用 looping 法，效果較好。接著的 Keynote address : Chromosomes and genetics，內容很基礎，Dr. Knudson 的演講技巧令人覺得沈悶，較不易吸收。因為很多癌症常伴隨染色體的變化，如 CML 90% 有染色體第 9 及 22 對之相互對換，而形成著名的 Ph chromosome，自然令人聯想癌症與基因變化有關，其中以 Autosomal dominant 的 retinoblastoma 最著名，因為其 tumor suppressor gene---*Rb* gene 去活化所致。另一較熱門的 tumor suppressor gene, *p53* gene 之去活化，也與各種呼吸消化道，及頭頸部的癌症有關。Coffee break 後的 Proffered papers: Video presentations 有甲狀腺、副甲狀腺的手術、頸動脈體腫瘤的去除、頭顱顏面及中臉部切除術之錄影帶，比較可以清楚學到手術之技巧。喉上神經的外側枝有 14% 的機會，會低於甲狀腺的上端，因此做甲狀腺切除時，傷到神經的機會不小，一位巴西人以錄影示範神經刺激器尋找該神經的方法，看環甲狀肌有收縮。另外有關副甲狀腺尋找的方法，在副甲狀腺機能亢進症的病人，比較好找，但有些沒症狀之病人的副甲狀腺，仍需要藉助病理切片證實，所以對於副甲狀腺的尋找，仍是要多看，多學習別人的經驗。日本人示範的 En bloc anterior and middle fossa craniofacial resection for extensive maxillary cancer，是由篩狀板往後切到 planum sphenoidale，經 cavernous sinus 外側，進入 foramen ovale，再往下、往前到 infratemporal 及 temporal fossa。是很大的工程，但仍不適合於 cavernous sinus 或內頸動脈受侵犯的病例，12 例中有 5 例已存活 3 個月到 3 年。術後再以 free rectus abdominis MCF 重建。另外 Jatin Shah 示範廣泛的中臉部切除，包括眼窩、鼻子、上頷竇及大範圍的皮膚，仍以 free rectus abdominis 重建，再配合 facial prosthesis 病人已有 4 年以上良好的生活品質，值得學習。最後由一位加拿大醫師秀出以 Ultrasonic surgical vibrator，藉助超音波不易破壞纖維的特性，除去頸動脈體瘤，而保留神經、血管，是科技進步之所逝賜。觀賞整節錄影示範報告後，內心的確是受到很大的衝擊。

最後一天的閉幕詞，H. Goepfert 提到未來的展望，希望藉著 molecular surgery, differential therapy 從基礎層面，因人因病施醫，以突破臨床治療的瓶頸。接著的 Keynote address : Change in attitude, change in latitude，由一位 radio-oncologist Million 主講有關喉癌治療的演變，因為纖維鏡、顯微鏡，CT 及 MRI 的出現，Voice-sparing 手術和新的音聲復健技術的進步，以及對於癌症的擴散方式及發聲機轉的進一步了解，使得喉癌的治療有了很大的轉變與進步。早期的聲門上癌仍有 30% 的區域轉移，其中 47% 在上頸區，38% 在中頸區，10% 在氣管旁，下頸區仍有 5%。較晚期(T3-4)對側頸淋巴腺轉移的機會也有 30%。聲門癌轉移的機會較小，T1: 0~1%，T2: 2~7%，T3-4: 25%，上頸區佔 55%，中頸區 27%，氣管旁包括 Delphian node 佔 18% 是 stomal recurrence 的主因。對於聲門上癌的治療，他認為 T1: 放射線，T2-3: 腫瘤不大或不適手術：放射線；腫瘤大：手術±放射線。關於聲門癌，T1-2: 放射線，較好的 T3 (單一聲帶受侵犯或往外突出型): 放射線，不好的 T3: 手術±放射線。整個會議最後的課程，我參加 Panel: Thyroid cancer，由 Dale Rice 主持，目前遺傳學方面對於 follicular neoplasm 的研究，發現 43% (9/21) 的濾泡癌有 *C-Myc* oncogene 的表現，相對於濾泡腺瘤只有 14% (3/21) ($P < 0.05$)，有 *C-Myc* oncogene 的表現，顯示其生物習性較具侵襲性。關於 medullary Ca，偶發性的病例比家族性的(MEN)預後差，出現 amyloid staining 的較好。至於分化良好的癌(乳突及濾泡癌)的預後因素有：年紀大於 50 歲；腫瘤大於 3 公分；濾泡癌；甲狀腺外之侵犯，包括淋巴轉移及遠隔轉移者較不好。雖然有人證實只有第一期的分化良好癌之年輕人，接受 subtotal thyroidectomy 仍有很好的結果，但一般仍認為全部切除較好，理由是 1. 全切除後才能成功地以 I-131 治療殘餘或轉移的癌細胞，2. 才能以 thyroglobulin(分化良好癌的一個標記，台大目前已能測驗)作為腫瘤有無再發的標示，3. 健側有 occult ca 的機會高達 30~85%，4. 全切除後，復發率較低，5. 減少由分化良好癌轉變為不分化癌之機會。四天半的密集課程終於結束，覺得比當醫學生時還累，還充實。

開會期間只有晚上有空到處溜達，託閩醫師之福，才得以全覽金門公園之壯麗面貌，在太平洋濱的荷蘭風車(美國地大物博，任何東西都大，連風車也比荷蘭的大)前留影後，再驅車沿海濱公路按圖索驥，找到名聞遐邇的金門大橋，沿途看到海豹石(Seal Rocks)，外觀真是像極了海豹。豔紅色的金門大橋，由兩座相距 4200 英尺高 746

英呎的橋墩架起，縱分太平洋及舊金山灣，費時4年半，於1937建成，儼然西海岸的大門戶，每年需要7000加崙的油漆粉刷，氣勢之磅礴，真是名不虛傳，橋墩上端不時有濃霧籠罩，更添一份詩意，頗有剛中帶柔之意味。因附近風很大，很快留影後，便揮別這如雷灌耳，大名鼎鼎的金門大橋，真是意猶未盡。閻醫師再度發揮其獨到的適應能力，在徐主任的指引下，很快便回到市中心，在“Let's go USA”的建議下，很巧找到一家徐主任以前到過的中國海鮮餐廳---悅利(Yuet Lee)，飽餐一頓，很不好意思，又讓徐教授破費。另外參加第四天晚上兩學會理事長的歡迎會後，閻、黃、侯和我四人再驅車到另一名勝-----漁人碼頭，欣賞海岸遊艇風光，看成羣海豹佔據碼頭，品嚐風味絕佳的龍蝦及大螃蟹(每隻11美元)，遠眺燦爛的晚霞及海中「惡魔島」，因時間已晚，無緣欣賞旁邊的海洋公園，只好逛逛整排熱鬧的商店，其中有家“The Left Hand World”專賣左撇子的用具，很新奇。接著再摸黑前往全世界最扭曲的街道---Lombard street，只見閻醫師像考駕照般地左拐右轉，順陡坡而下，因天色已暗，看不到兩旁漂亮的花樹，大概只有駕駛才能領會到世界之最。最後一天的下午是最有空的時間，先到購物中心，買了孩子交待的東西後，在徐主任的帶領下，三人一行來到Stanford醫學中心及大學，旁觀Willard Fee主持的耳鼻喉門診及登記中心，規模小小的，很難想像那是著名的醫學中心。整個醫院的規模都比台大小，只是幅員廣闊，到處可見乾枯的樹木及花草，似乎不太符合「種子和土壤假說」。接著到大學園區，首先映入眼簾的是胡佛塔(Hoover's Tower)，是為了紀念美國胡佛總統所建，大學的建築都融有藝術氣息，寬敞平坦的騎樓，很適合溜冰，貼有mosaic磁磚的教室，顯得莊嚴中帶點亮麗。美國給人的印象是地大物博，一切都大一號的感覺，連大學校園也是比台大還大。這次的美國處女行真像接受學術、人文的大洗禮，連晚上也得學徐主任整理當天的筆記、心得，及預習隔天的課程，真是被洗得一塵不染了，也深深領會到造物者對美國人的厚愛，當然人民的勤奮也是其富強之主因，看看別人，砥礪自己，希望能開拓出屬於臺灣人的一片天地。