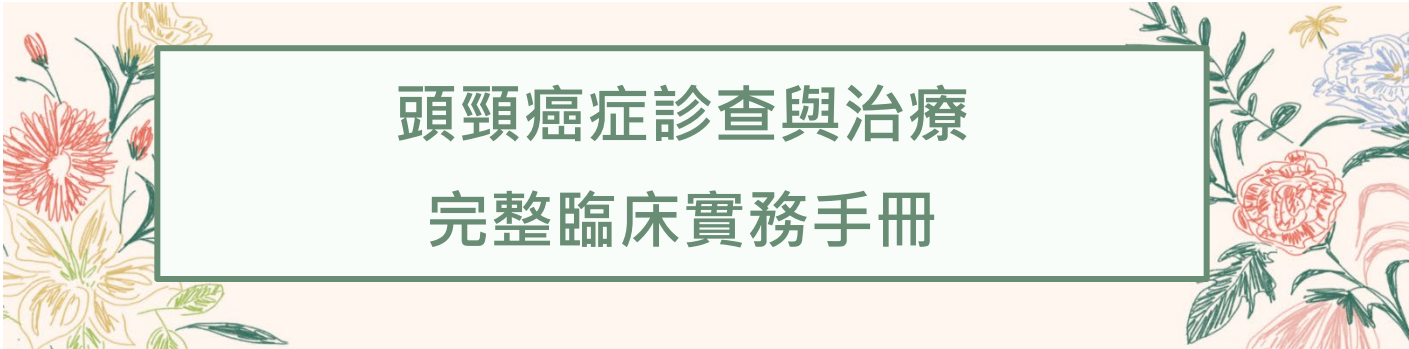




頭頸癌症診查與治療 完整臨床實務手冊

前言：

頭頸癌是台灣男性癌症發生率前五名的重大疾病，以口腔癌為主，初期治療反應佳但復發率高。本手冊以臨床實務為導向，系統性整合最新醫學證據與台灣流行病學特性，提供從頭頸部解剖生理、組織學構造、致癌機制、風險因子與預防，到精準診斷、分期、早期治療、局部晚期綜合治療、高度晚期與轉移性治療策略，以及治療後追蹤與支持性照護的完整指引。

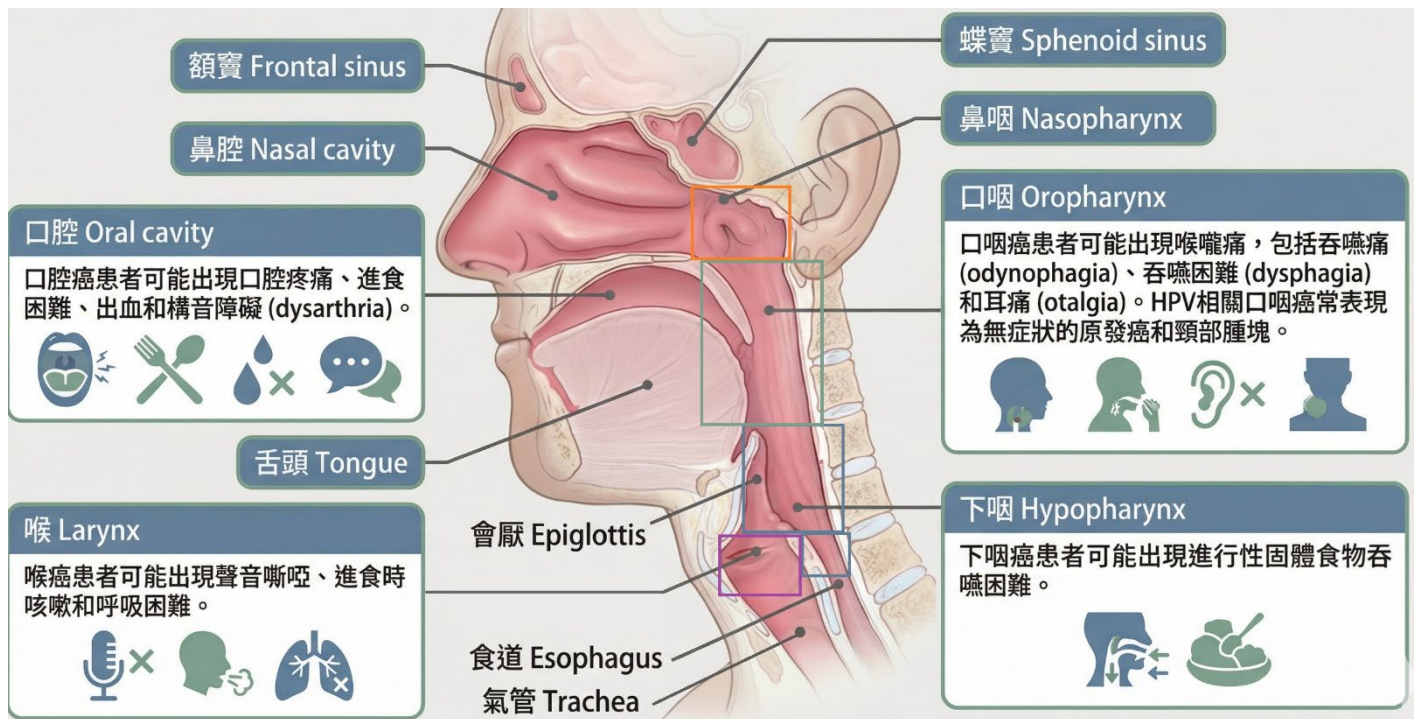
目錄：

第一章、頭頸癌總覽	2
第二章、頭頸癌的檢查與診斷	15
第三章、早期頭頸癌之初始治療	27
第四章、局部晚期頭頸癌的全身性治療	36
第五章、高度晚期與轉移性頭頸癌之治療策略	47
第六章、頭頸癌治療後之追蹤與支持性療法	56
頭頸癌總結	62

第一章、頭頸癌總覽

頭頸癌是一種具有高度異質性、診斷晚且復發率高的腫瘤。在進入分期前我們須詳細了解頭頸部解剖生理與組織學構造，並深入了解其致病原因。

1.1 頭頸部解剖與組織學構造^[1]



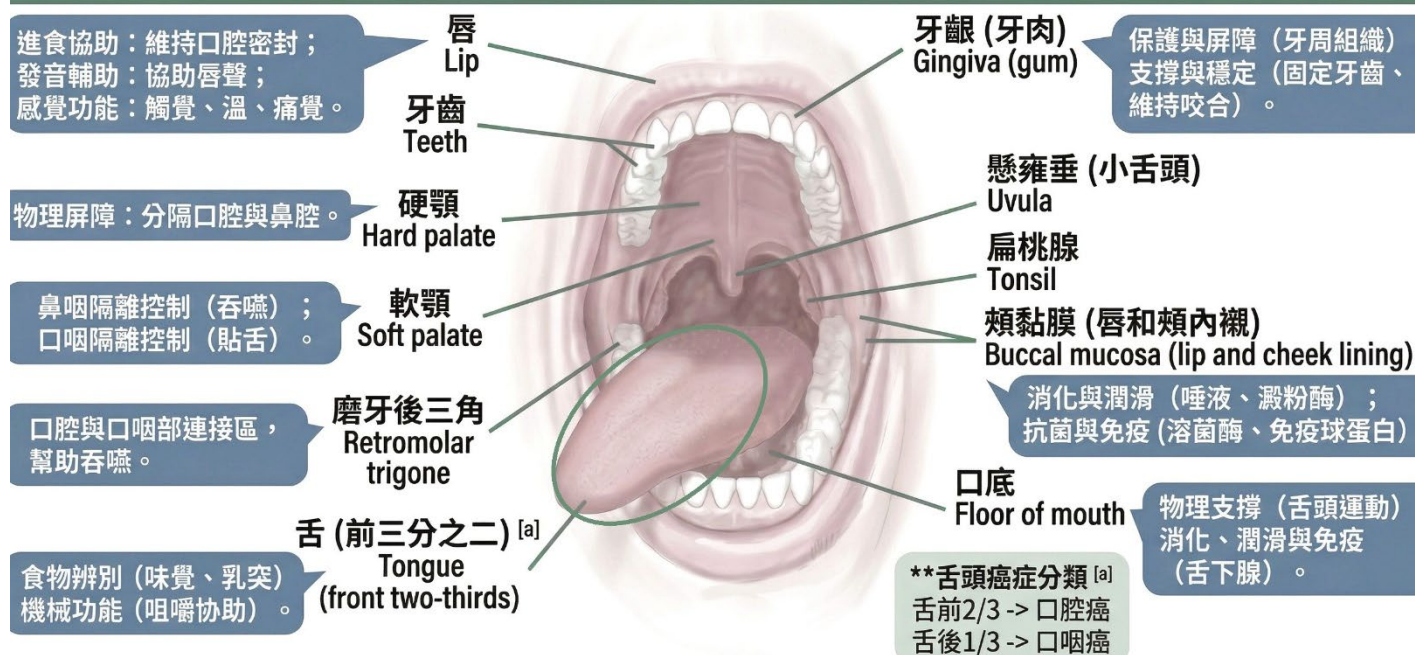
- 頭頸癌 (Head & Neck Cancer) 在臨床上必須精確區分位置，包括在頭部與頸部的各項解剖部位：口腔 (Oral cavity)、鼻腔 (Nasal cavity)、口咽 (Oropharynx)、鼻咽 (Nasopharynx)、下咽 (Hypopharynx) 及喉部 (Larynx)；但不包括腦部或眼睛之頭部與頸部。
- 不同原發位置的癌症在成因 (如 HPV 關聯性) 與治療選擇上均存在差異。

1.1.1 口腔 (Oral cavity) 的解剖構造^[1]

- 口腔是消化系統的入口，也是呼吸、發音與表情的重要結構。它位於頭面部下方，前通外界，後接口咽，主要功能包括食物攝取與初步咀嚼、味覺辨識、吞嚥起始、言語清晰發音，以及維持口腔濕潤與防禦微生物入侵。
- 口腔可分為口腔前庭 (於唇、頰與牙齒之間) 和固有口腔 (牙弓內側腔室) 兩部分。
 - 口腔前庭 (Oral vestibule) 的結構包括：嘴唇 (lip)、頰黏膜 (Buccal mucosa)、牙齦 (Gingiva)。

- 固有口腔 (Oral cavity proper) 的結構則包括：硬顎 (Hard palate，口腔頂部的硬骨部分)、軟顎 (Soft palate，口腔頂部後方的柔軟部分)、智齒後三角區 (Retromolar trigone)、舌頭的前三分之二、口底 (Floor of mouth)。

口腔之解剖構造與功能



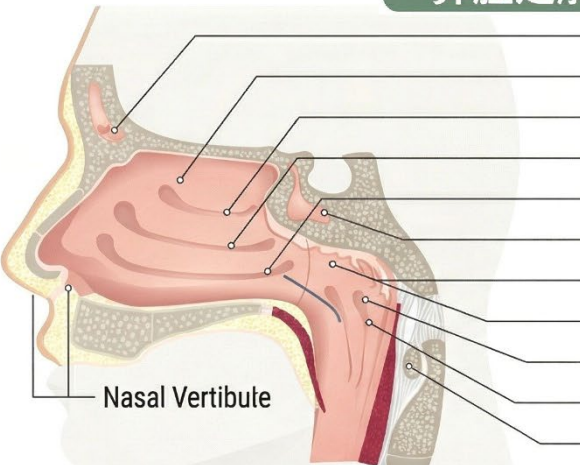
解剖位置	範圍定義	生理功能
嘴唇 (Lip)	完全由軟組織組成 其內襯為黏膜組織 外部則由皮膚覆蓋	進食協助：維持口腔密封，防止食物外漏。 發音輔助：協助發唇聲。 感覺功能：觸覺、溫度與痛覺的神經密度高，有助辨識食物質地。
頰黏膜 (Buccal mucosa)	由黏膜組織組成口腔前庭的側壁	消化與潤滑：唾液腺的分泌物有助於保持口腔濕潤以利吞嚥，其澱粉酶可分解食物。 抗菌與免疫：唾液含有溶菌酶、免疫球蛋白等抗菌成分，能抑制有害細菌生長。
牙齦 (Gingiva)	包圍牙齒頸部及覆蓋牙槽骨的軟組織	保護與屏障：保護牙周組織免受細菌入侵。 支撐與穩定：與韌帶、牙槽骨共同作用，將牙齒固定在正確的位置，以維持其咬合力道。
硬顎 (Hard palate)	口腔頂部分隔口腔與鼻腔的骨板	物理屏障：分隔口腔與鼻腔。

軟顎 (Soft palate)	口腔頂部後方的複雜肌肉結構	鼻咽隔離控制：吞嚥時，軟顎會向上抬升導致咽峽 (isthmus of fauces) 關閉已隔離鼻咽。 口咽隔離控制：食物在口腔內處理而尚未吞嚥時，軟顎會下壓並與舌根貼合。
智齒後三角區 (Retromolar trigone)	智齒後方三角區域 上下牙齦、頰黏膜與口咽部之連接處	過渡區：作為口腔與口咽部的連接區域 支撐功能：負責舌根與咽部之協調 幫助吞嚥
舌頭 (Tongue) [a]	前 2/3 肌肉組織屬於口腔	食物辨別 (味覺)：舌頭上表面覆蓋著數百個乳突 (Papillae)，以增加與食物接觸的表面積。 機械功能：咀嚼時協助食物團形成，以於吞嚥。
	(後 1/3 屬於口咽部)	表面不平整且無乳突
口底 (Floor of mouth)	舌頭下方的 U 形區域	物理支撐：支撐舌頭運動。 消化、潤滑與免疫：舌下腺同頰黏膜能分泌唾液

[a]發生於舌前 2/3 的癌症被分類為口腔癌；而位於舌頭後 1/3 的癌症則屬於口咽癌。

1.1.2 鼻腔 (Nasal cavity) 之解剖構造與功能 [2]

鼻腔之解剖構造與功能



Frontal Sinus (額竇)
Nasal Cavity (鼻腔)
Superior Turbinate (上鼻甲)
Middle Turbinate (中鼻甲)
Inferior Turbinate (下鼻甲)
Nasal Vestibule (鼻前庭)
Sphenoid Sinus (蝶竇)
Nasopharynx (鼻咽)
Adenoid Pad (腺樣體墊)
Eustachian Tube Orifice (耳咽管開口)
Fossa of Rosenmuller (羅森穆勒氏窩)

四對鼻竇



額竇 (Frontal sinuses)：雙眼上方
篩竇 (Ethmoidal sinuses)：兩眼之間
蝶竇 (Sphenoid sinus)：眼睛後方
上頤竇 (Maxillary sinuses)：雙眼下方

鼻甲與黏膜 (Turbinates & Mucosa)
功能：加大空氣接觸面積，協助過濾與加濕功能。

加濕空氣 (Humidification)



空氣溫暖至體溫，濕度提升至接近 100%。

過濾清除 (Filtration & Clearance)



黏液覆蓋表面，纖毛協助清除微小氣溶膠粒子。

嗅覺傳遞 (Olfaction)



位於上鼻甲內側的嗅隱窩捕捉帶有氣味的粒子。

免疫功能 (Immunity)



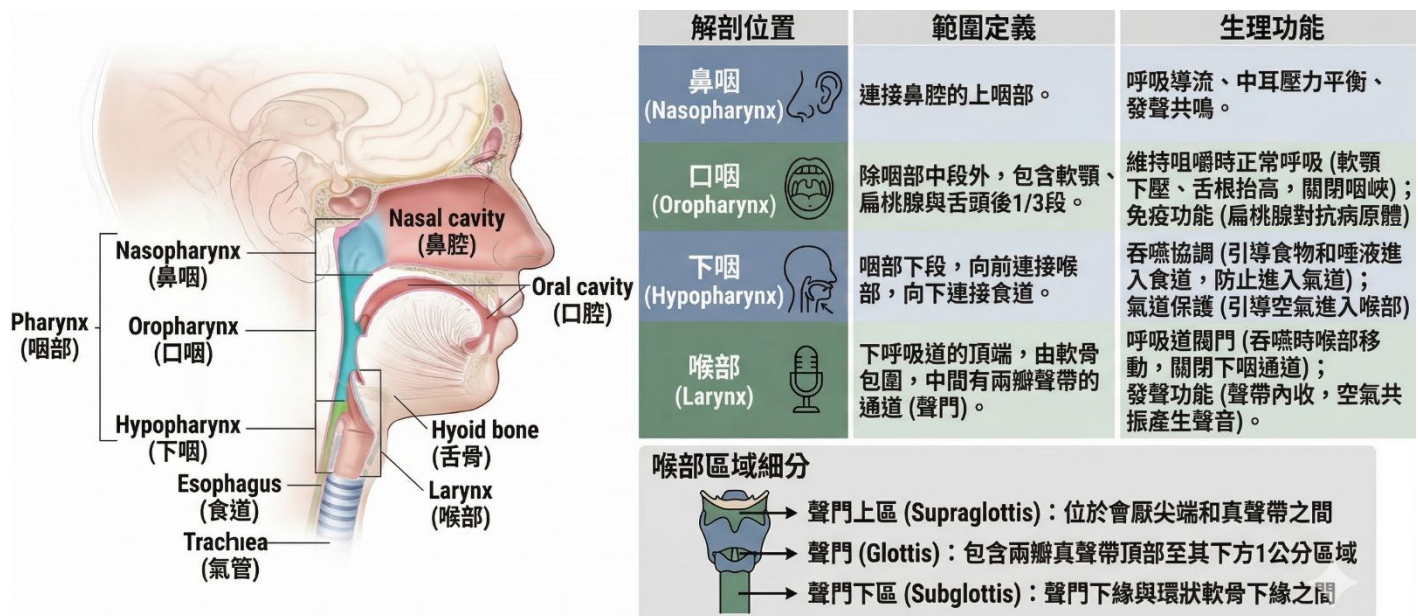
黏液含有免疫球蛋白 A、溶菌酶與乳鐵蛋白，能有效抑制病原體。

- **鼻腔 (Nasal cavity)**：位於呼吸道最頂部，透過鼻孔與外在空氣相通，並透過後鼻孔與鼻咽部相通。鼻腔由鼻中隔分隔成左右兩個獨立的腔，並由上鼻甲 (superior turbinate)、中鼻甲 (middle turbinate)、下鼻甲 (inferior turbinate) 構成的間隔以加大與空氣接觸的

表面積。鼻甲上的黏膜能協助氣流過濾與加濕功能。

- **鼻竇 (Nasal sinus)**：為在鼻孔周圍的骨骼內部含有空氣的體腔，並與鼻腔相通。鼻竇包含位於顱骨前側額骨、篩骨、蝶骨和上頷骨內的四對空腔 (左右對稱)：雙眼上方的**額竇 (frontal sinuses)**、兩眼之間的**篩竇 (ethmoidal sinuses)**、眼睛後方的**蝶竇 (sphenoid sinus)** 和雙眼下方的**上頷竇 (maxillary sinuses)**。
- **鼻腔的生理功能**：
 - **加濕空氣**：當空氣通過鼻腔時，鼻腔內的血管會使氣流溫度會升高至體溫，並將其濕度提升至接近 100%。
 - **過濾清除**：鼻腔黏膜層會分泌黏液，負責覆蓋表面並協助黏膜纖毛，以清除微小氣溶膠粒子。
 - **嗅覺傳遞**：鼻腔負責捕捉帶有氣味的粒子，並將其傳遞至位於上鼻甲內側的嗅隱窩 (Olfactory recesses)。
 - **免疫功能**：鼻腔黏膜上的黏液具有免疫球蛋白 A (immunoglobulin A)、溶菌酶 (lysozymes) 與乳鐵蛋白 (lactoferrin) 能有效抑制病原體生長。

1.1.3 咽部與喉部的解剖構造^[1]

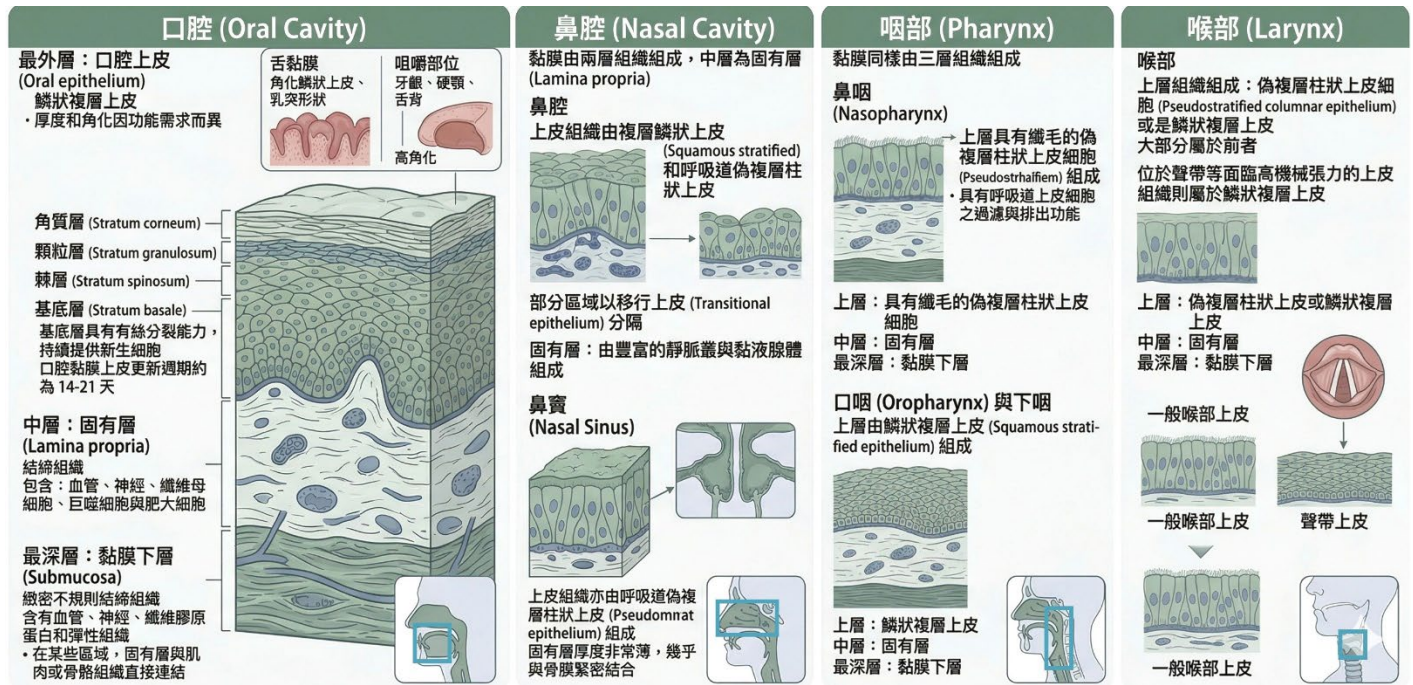


- **咽部 (Pharynx)**：為一條中空的肌肉管，起點位於鼻腔後方，向下開口於喉部與食道，向下分別連結前側的**喉部 (Larynx)** 及後方的**食道 (Esophagus)**。從矢狀切面來看，咽部由上而下可以分為**鼻咽 (Nasopharynx)**、**口咽 (Oropharynx)**、**下咽 (Hypopharynx)** 三個部位。

- **喉部 (Larynx)**：其結構由纖維彈性組織及軟骨來提供支撐，為內覆黏膜的管狀空間。中央由兩瓣真聲帶 (Vocal cords) 形成之狹小通道為**聲門 (Glottis)**。可藉由內喉肌群來控制軟骨移動，從而精確調節氣流大小與路徑。**喉部可按照聲門之相對位置分為三個主要區域：聲門上區、聲門區、聲門下區。**
 - **聲門上區 (Supraglottis)**：位於會厭尖端和真聲帶之間的區域；包括杓狀會厭、假聲帶和室部。
 - **聲門 (Glottis)**：包含兩瓣真聲帶頂部至其下方 1 公分之間的區域。
 - **聲門下區 (Subglottis)**：聲門下緣與環狀軟骨下緣之間的區域

解剖位置	範圍定義	生理功能
鼻咽 (Nasopharynx)	連接鼻腔的上咽部	呼吸導流、中耳壓力平衡、發聲共鳴
口咽 (Oropharynx)	除咽部中段外亦包含軟顎 (soft palate) 扁桃腺 (tonsils) 與舌頭的後 1/3 段	維持咀嚼時正常呼吸：當口腔含著食物時，軟顎下壓、舌根抬高，並由顎舌弓與顎咽弓向中線移動關閉咽峽。 免疫功能：扁桃腺負責對抗經口入入侵病原體。
下咽 (Hypopharynx)	咽部下段，向前連接喉部，向下連接食道	吞嚥協調：在食道收縮肌的協調收縮引導下，將食物和唾液導入食道，防止食物進入氣道。 氣道保護：它引導空氣進入喉部，防止食物/液體在吞嚥過程中進入氣管。
喉部 (Larynx)	下呼吸道的頂端由軟骨包圍區域，通道中間的具有兩瓣聲帶	呼吸道閘門：吞嚥期間喉部會向上及向前移動，以關閉與下咽的通道。 發聲功能：聲帶向中線內收，使空氣通過時共振進而產生聲音。

1.1.4 頭頸部位組織學構造 ^[3]



口腔組織學。口腔黏膜由三層組織構成：

- 最外層為口腔上皮 (Oral epithelium)，由鱗狀複層上皮 (Squamous stratified epithelium) 組成，其厚度和角化程度取決於口腔的位置和功能需求。如舌黏膜的上皮細胞為角化鱗狀上皮，有乳突形狀以增加與食物接觸之表面積；而咀嚼部位包括牙齦、硬顎、舌背) 之角化程度高，以維持較高的機械性支撐。
 - 而口腔上皮又可以分為四小層，由外而內分別為角質層 (Stratum corneum)、顆粒層 (Stratum granulosum)、棘層 (Stratum spinosum)、基底層 (Stratum basale)。
 - 基底層由一層立方或柱狀細胞構成。這些細胞具有有絲分裂能力，持續為每日脫落的上皮細胞提供新生細胞以維持平衡。
 - 基底層新生頻率：口腔黏膜上皮更新週期約為 14-21 天。
- 中層為固有層 (Lamina propria)，為結締組織，內涵血管、神經、纖維母細胞、巨噬細胞與肥大細胞等組成。
- 最深層為黏膜下層 (Submucosa)，由緻密不規則結締組織構成，含有血管和神經的纖維膠原蛋白和彈性組織。在口腔的某些區域，並沒有黏膜下層，而是固有層與肌肉或骨骼組織直接連結。

鼻腔組織學：其黏膜由兩層組織組成，中層皆為固有層 (Lamina propria)。

- 鼻腔：上皮組織由複層鱗狀上皮 (Squamous stratified epithelium) 和呼吸道偽複層柱狀上皮 (Pseudostratified columnar epithelium) 組成，部分區域以移行上皮 (Transitional epithelium) 分隔。固有層由豐富的靜脈叢與黏液腺體組成

- **鼻竇**：上皮組織亦由呼吸道**偽複層柱狀上皮 (Pseudostratified columnar epithelium)** 組成，但固有層厚度非常薄，幾乎與骨膜緊密結合。

咽部組織學：其黏膜同樣由三層組織組成。但鼻咽的上層組織與口咽和下咽不同。

- **鼻咽 (Nasopharynx)**：其上層由具有纖毛的**偽複層柱狀上皮細胞 (Pseudostratified columnar epithelium)** 組成，具有呼吸道上皮細胞之過濾與排出功能。而其中層為固有層，最深層為黏膜下層。
- **口咽 (Oropharynx) 與下咽 (Hypopharynx)**：其上層由**鱗狀複層上皮 (Squamous stratified epithelium)** 組成，中層為固有層，最深層為黏膜下層。

喉部組織學：

- **喉部 (Larynx)**：上層組織可能由**偽複層柱狀上皮細胞 (Pseudostratified columnar epithelium)** 或是**鱗狀複層上皮 (Squamous stratified epithelium)** 組成。大部分的喉部上皮組織屬於前者；但位於聲帶等面臨高機械張力的的上皮組織則屬於後者。中層為固有層，最深層為黏膜下層。

1.2 頭頸癌致癌機制與風險因子

1.2.1 頭頸癌的致癌機制^[4]

頭頸癌的場域癌化 (Field Cancerization) 假說：

- 即整段呼吸消化道上皮因**長期暴露於共同致癌物中**，不僅可能產生原發癌，更有**極高風險發展出同步原發癌或第二原發癌症**，受累部位包括肺部、食道及膀胱等。

頭頸癌的微觀發病機制涉及多個面向，包括：

- **分子層面**：與頭頸癌癌化相關的細胞表面受體，包括 **EGFR、VEGFR、HER2 與 MET** 這四大類相關。這些受體的過度表現或突變，會導致下游的**訊息傳遞路徑異常** (如 **PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT、NF-κB、HGF/MET 與 TP53/RB** 等路徑之過度活化)，進而導致細胞增生、轉移或是免疫逃避。
- **微環境層面**：腫瘤微環境對免疫功能的抑制。

頭頸癌致癌相關訊息傳遞路徑總覽

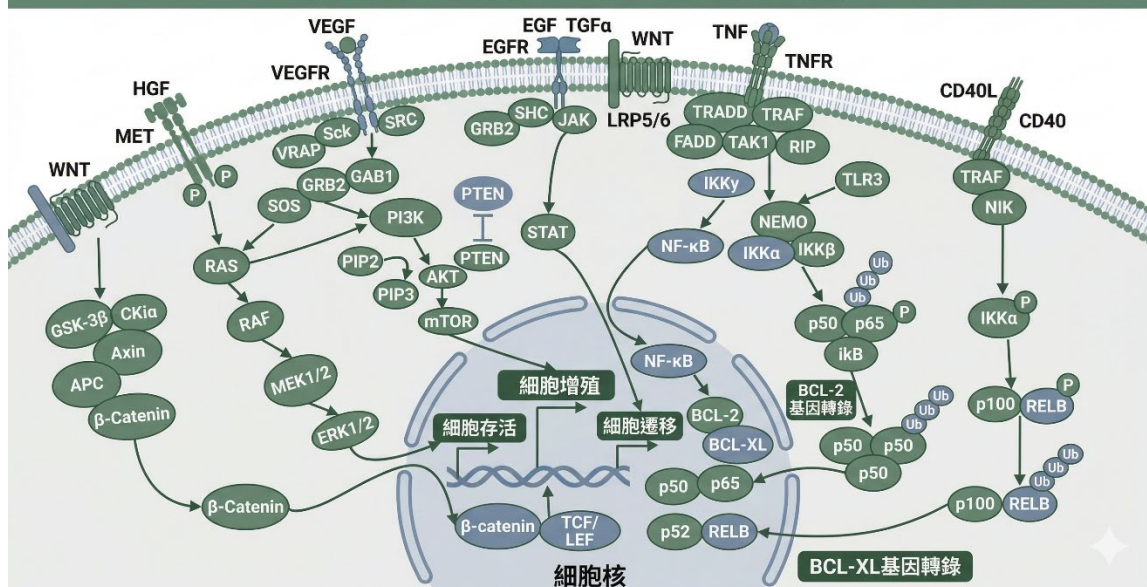
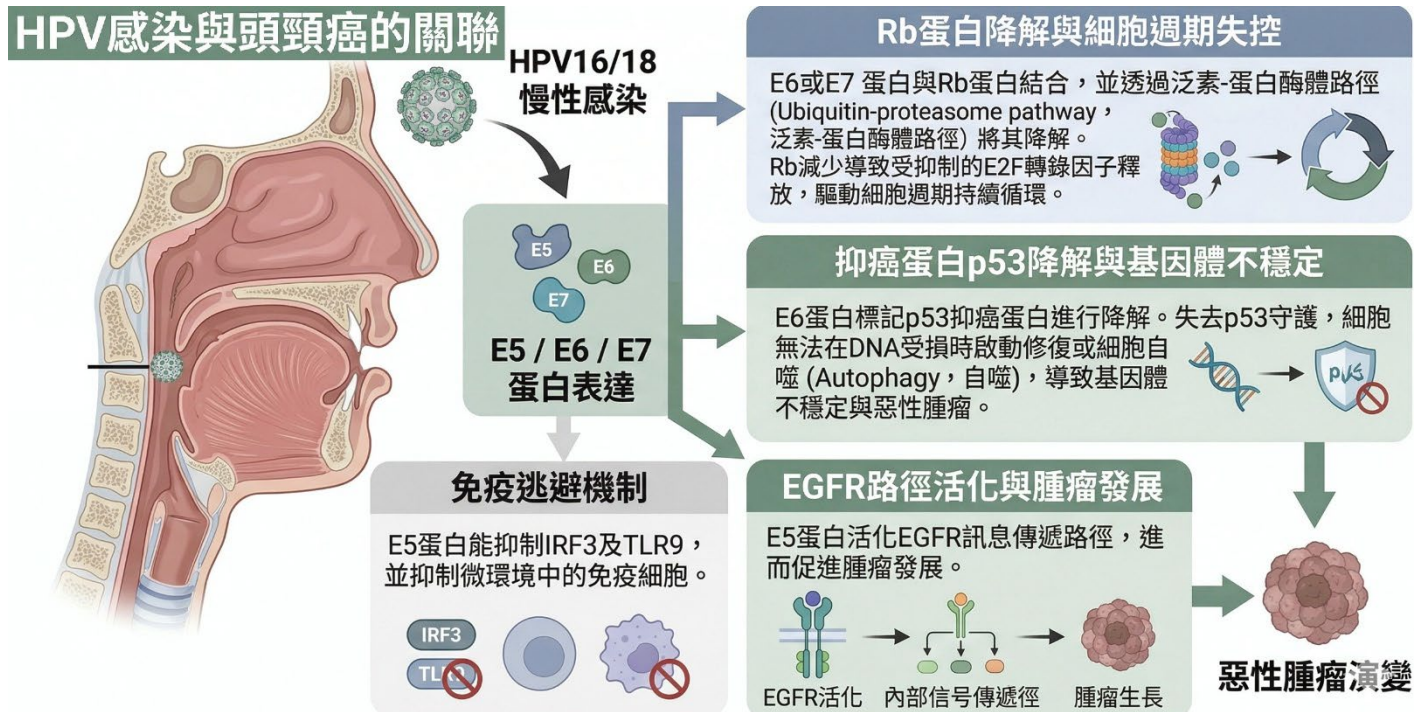


表 1.2.1 頭頸癌常見之訊息傳遞路徑異常

訊息傳遞路徑	異常機制	癌化與病理影響	臨床意義與治療策略
PI3K-AKT-mTOR	PIK3CA 突變/擴增、AKT 擴增、PTEN 缺失 (常見於 HPV+)	促進細胞增殖、擴散與轉移。與放射治療及藥物抗藥性高度相關	以 mTOR 與 EGFR 抑制劑之雙重標靶克服抗藥性
JAK/STAT	RTK、IL-6/10/22 受體、TLRs 及 circFAT1 活化	STAT3/5 活化導致血管新生、免疫逃逸、抑制細胞凋亡(Caspase-3/9 失能)	STAT3 是極具潛力的開發靶點。抑制劑如 FLLL12、AG490、AZD1480 正在研究中
NF-κB	吸菸 (致 IκBα 降解)、EGFR 過度表達、ROS 活化	產生 IL-8、VEGF 促進增殖與轉移	多種上游信號 (如 EGFR) 會匯集至此，是發炎與癌化的核心連結
HGF/MET	HGF 與 MET 蛋白過度表達。	與 EGFR 協同增強腫瘤浸潤、血管新生與化療抗藥性	MET 抑制劑可用於針對具備該蛋白過度表達的晚期患者
TP53/RB	HPV-：TP53 基因突變 (最常見) HPV+：E6 蛋白介導 p53 降解	導致 RB 蛋白磷酸化減少，釋放 E2F 轉錄因子使細胞週期失控	利用合成致死 (Synthetic lethality) 原理開發藥物

1.2.2 HPV 感染與頭頸癌的關聯

HPV 感染是導致頭頸癌發病率上升的主因，其中約 85% 的慢性感染由 HPV16 或 HPV18 引起。HPV 感染會引發促癌基因的擴增、重排與易位，並誘導 E5/E6/E7 蛋白的表達。



- **Rb 蛋白的降解**：E6 或 E7 蛋白能與 Retinoblastoma (RB) 蛋白結合，並透過泛素-蛋白酶體路徑 (Ubiquitin-proteasome pathway) 將其降解。當 RB 減少，原本受其抑制的 E2F 轉錄因子被釋放，並驅動細胞週期不斷循環。
- **抑癌蛋白 p53 的降解**：E6 蛋白會標記 p53 抑癌蛋白進行降解。失去 p53 的守護，細胞無法在 DNA 受損時啟動修復或細胞自噬，最終導致基因體不穩定並演變為惡性腫瘤。
- **免疫逃避機制**：E5 蛋白能抑制 IRF3 (Interferon regulatory factor 3) 及 TLR9 (Toll-like receptors 9)，並活化 CDK2，進而抑制微環境中的免疫細胞。
- **EGFR 路徑活化**：E5 蛋白能活化 EGFR 訊息傳遞路徑，進而促進腫瘤發展。

1.2.3 其他頭頸癌的風險因子 (菸、酒、檳榔與 EBV 感染)^{[5][6]}

除了 HPV 感染外，吸菸與飲酒為頭頸癌的主要危險因子。當兩者加起來約佔所有病例的 72%。然而這些因子對於不同部位的影響有所差異：口腔癌略低 (64%)，喉癌則略高 (89%)。其他因子包括飲食習慣、職業暴露、性行為與病毒感染。

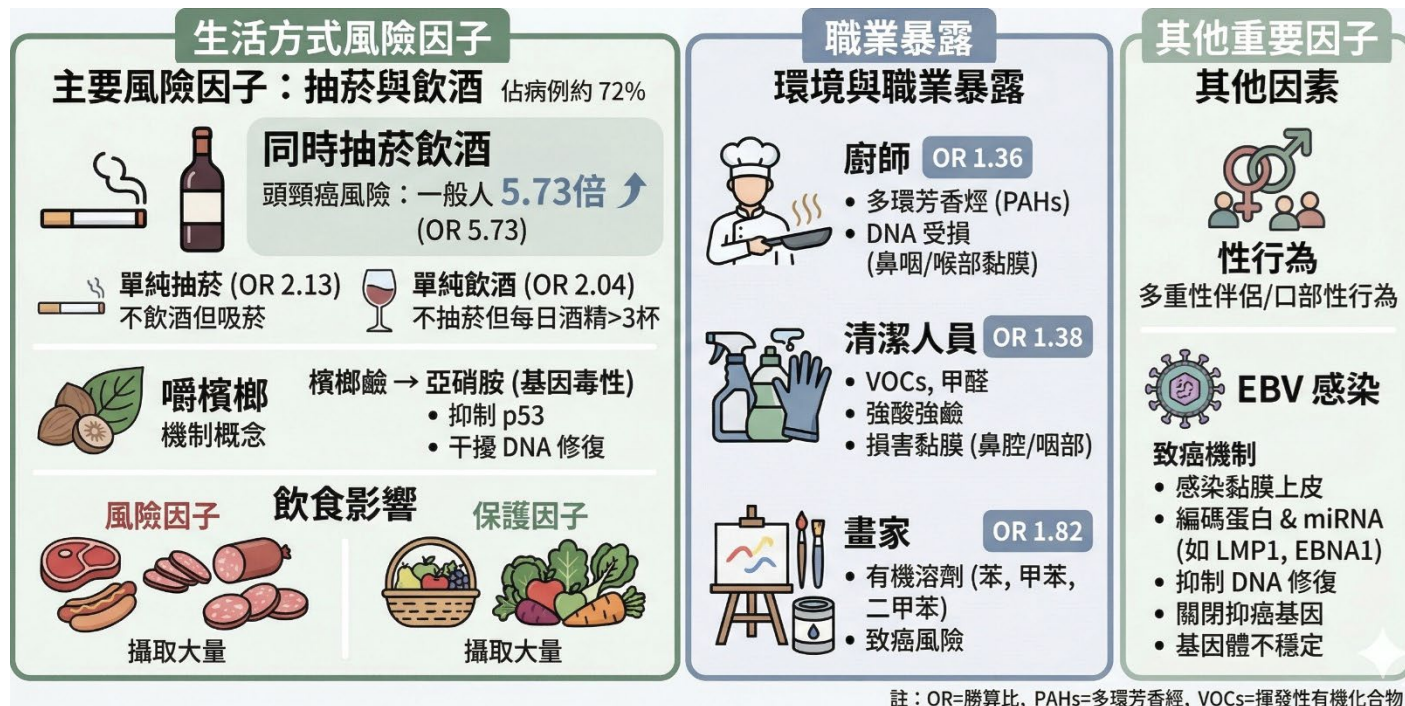


表 1.2.3 頭頸癌常見之風險因子

風險因子	頭頸癌風險 (相較於正常人之勝算比(OR))
抽菸 (Tobacco smoking)	在一項大型彙總分析中，不飲酒但吸菸的人群，其頭頸癌風險的勝算比約為一般人的 2.13 倍
飲酒 (Alcohol)	而在不抽菸但飲酒的人群研究中，每日酒精攝取量大於 3 杯以上之族群，其頭頸癌風險的勝算比約為一般人的 2.04 倍 。若同時抽菸又飲酒，則頭頸癌風險則高達一般人的 5.73 倍 。
嚼檳榔 (Betel nut chewing)	檳榔鹼 (Arecoline) 在口腔中經過亞硝化反應後會產生多種 亞硝胺 (Nitrosamines) 。亞硝胺具有強烈的基因毒性，能抑制 p53 等抑癌蛋白的功能，並干擾 DNA 修復酶的活性，進而增加癌變可能。
飲食影響	風險因子：攝取大量紅肉或是加工食品者，其頭頸癌風險較高。 保護因子：攝取大量水果或大量蔬菜者，其頭頸癌風險較低。
職業暴露	廚師 (OR: 1.36)：由於油煙在高溫下會產生多環芳香烴 (PAHs)，可能導致鼻咽與喉部黏膜細胞的 DNA 受損，進而增加癌變可能。 清潔人員 (OR: 1.38)：由於長期暴露在清潔劑的揮發性有機化合物 (VOCs)、甲醛或是強酸強鹼中，可能破壞鼻腔及咽部之黏膜細胞。 畫家 (OR: 1.82)：特別是使用油漆顏料的畫家，將暴露在苯、甲苯、二甲苯等有機溶劑中，導致癌症可能。

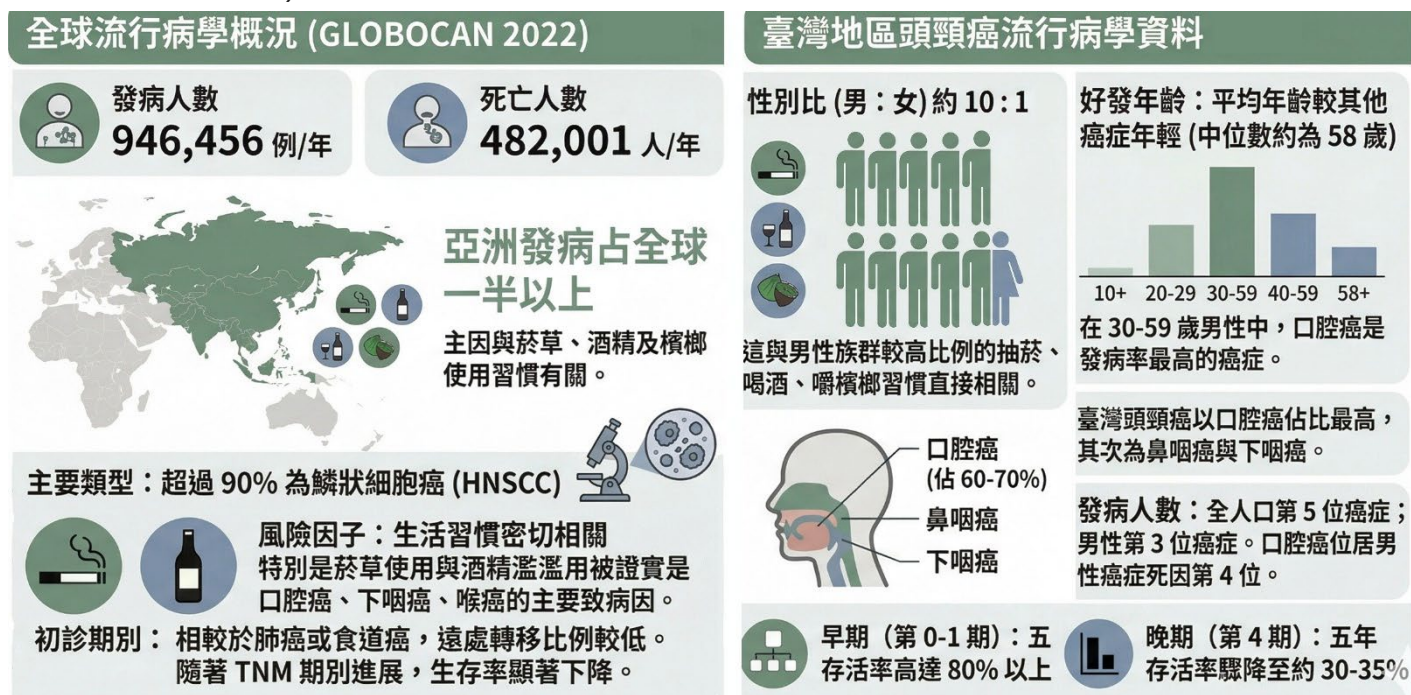
性行為	多重性伴侶或是多重口部性行為為高風險因子。
EBV (Epstein-Barr virus) [6]	EBV 感染黏膜上皮細胞後，能透過其編碼的蛋白質 (如 LMP1, EBNA1) 和 miRNAs，來達到抑制 DNA 修復機制、以及關閉抑癌基因之效果。等累積一定的基因不穩定性，細胞就可能產生癌變。

OR: odds ratio; PAHs: polycyclic aromatic hydrocarbons; VOCs: volatile organic compounds.

1.3 頭頸癌的流行病學

1.3.1 世界流行病學概況^[7]

根據世界衛生組織 (WHO) 國際癌症研究機構 (IARC) 發布的 GLOBOCAN 2022 報告 (為目前最權威之全球統計):



- 發病人數：全球每年新診斷頭頸癌約 946,456 例。
- 死亡人數：每年約有 482,001 人死於頭頸癌。
- 分佈特徵：亞洲地區的發病數占全球一半以上，主因與東南亞及東亞的菸草、酒精及檳榔使用習慣有關。
- 主要類型：超過 90% 為鱗狀細胞癌 (HNSCC)。
- 風險因子：與生活習慣密切相關，特別是菸草使用與酒精濫用被證實是口腔癌、下咽癌、喉癌以及部分 HPV 不相關 (p16 陰性) 口咽癌的主要致病因素。
- 初診期別：相較於肺癌或食道癌，頭頸癌在初診時發生遠處轉移的比例較低。然而，隨

著腫瘤 TNM 分期的進展，生存率會顯著下降。

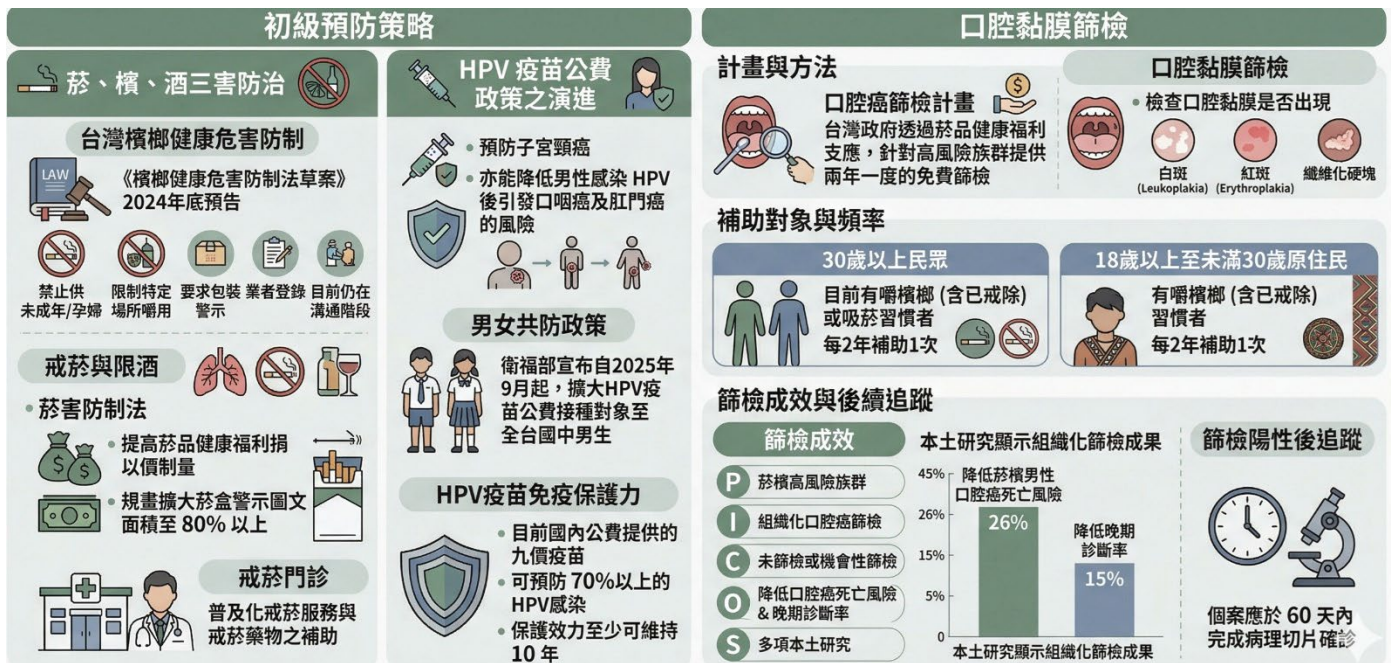
1.3.2 臺灣地區頭頸癌流行病學資料^[8]

根據台灣衛生福利部國民健康署最新公布的 2022 年癌症登記報告及最新死因統計：

- **發病人數**：頭頸癌位居全人口癌症發病第 5 位；在男性則高居第 3 位。且其中以口腔癌佔頭頸癌的多數 (60-70%)。
- **性別比**：男性發病率遠高於女性 (約 10:1)，這與男性族群較高比例的抽菸、喝酒、嚼檳榔習慣直接相關。
- **好發年齡**：平均年齡較其他癌症年輕，中位數約為 58 歲，但在 30-59 歲男性中，口腔癌是發病率最高的癌症。
- **部位分佈**：臺灣頭頸癌以口腔癌佔比最高 (約 60-70%)，其次為鼻咽癌與下咽癌。
- **死亡人數**：口腔癌位居男性癌症死因第 4 位。
早期 (第 0-1 期)：五年存活率高達 80% 以上。
晚期 (第 4 期)：五年存活率驟降至約 30-35%。

1.4 頭頸癌的預防與篩檢

1.4.1 初級預防策略：菸、檳、酒三害防治



台灣檳榔健康危害防制：

- 《檳榔健康危害防制法草案》2024 年底預告，禁止供未成年/孕婦、限制特定場所嚼用、要求包裝警示及業者登錄，但目前仍在跨部會溝通階段。

戒菸與限酒

- 菸害防制法：台灣透過提高「菸品健康福利捐」以價制量，並規畫擴大菸盒警示圖文面積至 80% 以上。
- 戒菸門診：普及化戒菸服務與戒菸藥物之補助。

1.4.2 初級預防策略：HPV 疫苗公費政策之演進

- HPV 疫苗除了預防子宮頸癌，亦能降低男性感染 HPV 後引發口咽癌及肛門癌的風險。
- 男女共防政策：衛福部宣布自 2025 年 9 月起，擴大 HPV 疫苗公費接種對象至全台灣國中男生。
- HPV 疫苗免疫保護力：目前國內公費提供的九價疫苗可預防 70% 以上的 HPV 感染，其保護效力至少可維持 10 年。

1.4.3 口腔黏膜篩檢

口腔癌篩檢計畫：台灣政府透過菸品健康福利捐支應，針對高風險族群提供兩年一度的免費篩檢。

- 口腔黏膜篩檢：檢查口腔黏膜是否出現白斑 (Leukoplakia)、紅斑 (Erythroplakia) 或纖維化硬塊。
- 補助對象與頻率：根據國民健康署最新規定，補助對象如下：
 - 30 歲以上民眾：目前有嚼檳榔 (含已戒除) 或吸菸習慣者，每 2 年補助 1 次。
 - 18 歲以上至未滿 30 歲原住民：有嚼檳榔 (含已戒除) 習慣者，每 2 年補助 1 次。
- 篩檢成效：多項本土研究顯示，組織化篩檢對頭頸癌預後有顯著正面影響，能降低菸檳男性 26% 的口腔癌死亡風險，且能降低晚期診斷率 15%。
- 篩檢陽性後追蹤：個案應於 60 天內完成病理切片確診。

第二章、頭頸癌的檢查與診斷

2.1 頭頸癌初始建議檢查

2.1.1 頭頸癌常見症狀與臨床表現^[9]

- 頭頸癌的症狀與原發部位 (如口腔、口咽、喉、鼻咽) 相關，但共同特徵為**超過兩週未癒合的病灶、無痛性頸部腫塊以及持續性的功能障礙 (如聲音嘶啞、吞嚥困難)**。

頭頸癌 共同特徵		原發部位 & 常見症狀	
1	 超過兩週未癒合病灶 超過兩週未癒合的病灶	 口腔 (Oral Cavity) 超過兩週未癒合潰瘍、紅斑或白斑、口腔內不明腫塊、牙齦腫脹、牙齒鬆動。	 口咽 (Oropharynx) 持續喉嚨痛、吞嚥疼痛 (Odynophagia)、吞嚥困難、耳部放射性疼痛 (Referred otalgia)
2	 無痛性頸部腫塊 無痛性頸部腫塊	 喉部 (Larynx) 持續性聲音嘶啞、呼吸喘鳴、慢性咳嗽、喉嚨異物感	 鼻咽 (Nasopharynx) 鼻塞、鼻涕帶血、耳鳴、耳部疾病、頭痛、複視 (神經侵犯)
3	 持續性功能障礙 持續性的功能障礙 (如聲音嘶啞、吞嚥困難)	 下咽 (Hypopharynx) 嚴重的吞嚥困難、頸部異物感、聲音改變	 唾液腺 (Salivary Gland) 耳前或頷下無痛腫塊、面部麻痺或歪斜 (侵犯顏面神經)

原發部位	常見症狀
口腔 (Oral Cavity)	超過兩週未癒合的潰瘍、紅斑或白斑、口腔內不明腫塊、牙齦腫脹、牙齒鬆動。
口咽 (Oropharynx)	持續喉嚨痛、吞嚥疼痛 (Odynophagia)、吞嚥困難、耳部放射性疼痛 (Referred otalgia)。
喉部 (Larynx)	持續性聲音嘶啞 (Hoarseness)、呼吸喘鳴 (Stridor)、慢性咳嗽、感覺喉嚨有異物感。
鼻咽 (Nasopharynx)	鼻塞、鼻涕帶血、耳鳴、耳部疾病、頭痛、複視 (神經侵犯)
下咽 (Hypopharynx)	嚴重的吞嚥困難、頸部異物感、聲音改變。
唾液腺 (Salivary Gland)	耳前或頷下無痛腫塊、面部麻痺或歪斜 (侵犯顏面神經)

2.1.2 初步理學檢查與病史詢問^[10]

- **理學檢查：**檢查完整頭頸部可能病灶，包括口腔、鼻、耳、與咽喉外部狀況，並檢查周遭的淋巴結是否腫大。
- **咽喉部位檢查：**纖維光學內視鏡 (fiberoptic scope) 為一根細長、柔軟、帶有光源的管子。在患者清醒狀態下能深入檢查鼻腔、咽喉和喉部狀況。
- **菸酒病史：**病史詢問應包含菸草使用史的量化評估 (包-年：每日抽菸包數 × 抽菸年數)，以及酒精使用情況 (每日飲酒量)。

完整頭頸部理學檢查	影像建議與掃描範圍	影像掃描範圍
 口腔 鼻 耳 咽喉外部 淋巴結	 CT vs MRI 軟組織適合 骨頭侵犯適合	 顯影劑 頸部CT建議使用 MRI可使用或不使用 顱底 胸廓入口 (Thoracic inlet)
咽喉部位專科檢查	磁共振造影 (MRI) 適合時機	電腦斷層 (CT) 適合時機
 鼻腔 咽喉 喉部	 骨髓侵犯程度  大量牙科補牙材料 (銀銀補牙，避免攪擬)  顱底、腦神經、PNI 侵犯  喉部軟骨穿透 (喉前 CT 不能判定定能)  區分腫瘤與受阻竇腔，顱內眼眶侵犯	頸部CT - 骨質侵蝕破壞 - 皮質骨侵蝕 - 骨外膜侵犯 胸部CT - 懷疑縱隔腔淋巴結侵犯
病史詢問 (菸酒評估)	正子斷層掃描 (PET/CT) 應用時機	牙科影像 (環口X光) 評估時機
 量化評估 (包-年：每日抽菸包數 × 抽菸年數)  每日飲酒量	 CT與MRI無原發部位 晚期/高惡性，遠端轉移可能 (T3-T4 或 N1+，遠端轉移可能 FDG-PET/CT 推增強檢測)	 術前評估 口腔癌下顎骨切開或切除術前 放療前評估 放療前評估牙齒健康，決定牙科處置或拔牙

2.1.3 影像檢查^[10]

- **建議影像檢查：**頭頸部的軟組織適合使用 MRI；但若有骨頭侵犯適合使用 CT 檢查。
- **顯影劑：**頸部 CT 建議使用顯影劑輔助；而 MRI 可使用或不使用。
- **影像掃描範圍：**為了完整評估原發病灶與淋巴結疾病，應涵蓋從顱底到胸廓入口 (Thoracic inlet)。

頸部磁共振造影 (MRI scan) 適合之條件：

- 用於評估骨髓侵犯程度。
- 患者有大量牙科補牙材料 (Amalgam，以銀汞合金製成)，可能導致 CT 影像模糊。
- 評估顱底侵犯、腦神經侵犯或神經周圍腫瘤擴散 (Perineural Invasion, PNI)。
- 針對喉部掃描：當 CT 無法判斷軟骨是否被穿透時。
- 區分腫瘤與受阻塞的竇腔，或評估顱內、眼眶侵犯。

電腦斷層 (CT)：

- **頸部電腦斷層 (Neck CT)：**若有骨質的侵蝕或破壞可能，則適合做頸部 CT。

- 評估皮質骨侵蝕 (Cortical bone erosion)
- 骨外膜侵犯 (Periosteal invasion)
- 胸部電腦斷層 (Chest CT)，建議檢查時機：
 - 若懷疑縱隔腔淋巴結侵犯，建議檢查。

正子斷層掃描 (PET/CT)

- 使用時機：
 - 若 CT 與 MRI 影像皆無法確認原發部位，則建議進行 PET/CT 檢查。
 - 遠端轉移可能：而對於晚期 (T3-T4 或 N1 以上) 或具高惡性特徵的患者，則強烈建議使用 FDG-PET/CT 以提升偵測敏感度。

牙科影像 (環口 X 光 · Panoramic dental x-ray)：

- 術前評估：對於需要進行下顎骨切開 (mandibulotomy) 或切除術 (mandibulectomy) 的口腔癌，建議進行全口環攝 X 光。
- 放療前評估：術輔助性放射治療 (Adjuvant RT) 前，全口 X 光能評估受影響牙齒的健康狀況，協助決定放療前進行牙科處置或拔牙之需要與否，以預防後續併發症。

2.1.4 切片檢查 (Biopsy) ^[10]

切片檢查是診斷的黃金標準。



- 採樣方式：包含細針抽吸 (FNA)、細針切片或粗針切片 (Core needle biopsy)。有時會輔以超音波或 CT 引導。以下狀況不建議使用細針抽吸：

- **頸部囊性淋巴結 (內含液體)**：優先建議**影像導引切片**以提升診斷準確率。
- **晚期患者**：建議採用**粗針切片**以確保能進行關鍵的生物標記檢測。
- **轉移部位切片 (Biopsy of metastasis)**：若癌症擴散至頸部以外 (如肺部或遠端淋巴結)，可能需要對轉移部位進行切片以確認病情。

2.1.5 生物標記檢測 (Biomarker testing) ^[10]

- **目的**：檢測基因突變、蛋白質或其他分子特徵，能協助精準制定治療計畫。

生物標記項目	臨床意義與重要性
EBV	大多數鼻咽癌與 EBV 相關。應在治療前後檢測 EBV DNA，作為診斷與預後監測指標。
HPV	雖主發於口咽癌，但在某些鼻咽癌案例中仍會進行檢測。
MSI-H/dMMR	與 DNA 錯配的修復功能缺陷有關。若為 MSI-H (微衛星高度不穩定)，通常預示對免疫治療反應較佳。
PD-L1 檢測	免疫蛋白指標。臨床使用 CPS 評分來衡量其表現量，決定是否適合免疫藥物治療。
TMB (腫瘤突變負荷)	當突變數達標時稱為 TMB-H。這類晚期或無法手術的癌症，常使用免疫治療 (如：Pembrolizumab)
腫瘤突變檢測	僅針對癌細胞內部的 DNA 突變，不同於遺傳性基因檢測。

2.1.6 p16 檢測與預後分層^[10]

p16 蛋白的過度表達是 HPV 感染驅動口咽癌的關鍵標記物。

- **檢測建議**：口咽癌患者必須接受 p16 免疫組織化學染色 (IHC) 檢測。
- **p16 陽性標準**：細胞核與細胞質呈現中度至強度的 p16 染色，且比例達到 70%以上 (含)，方可判定為陽性。
- **p16 表達與預後**：
 - **p16 陽性且 HPV 陽性患者**的預後顯著優於 HPV 陰性者，即使在伴隨顯著淋巴結轉移的情況下，其對放化療的敏感度也較高。
 - **p16 陽性但 HPV 陰性患者**：其 5 年總生存率 (約 54.7%) 遠低於雙陽性的患者 (約 81.1%)。分析顯示，從不抽菸者的癌症進展風險比前吸菸者或現職吸菸者降低了 51%。這促使醫學界在 2018 年推出了獨立的 AJCC 第八版 HPV 陽性口咽癌分期系統，旨在更準確地反映這類特定族群的臨床預期。

2.2 病理學評估^[11]

- **組織學類別**：頭頸癌根據 WHO 第五版分類，可依組織來源分為鱗狀細胞癌 (HNSCC, 占 90%以上) 與非鱗狀細胞癌。
- **鱗狀細胞癌**的預後與 HPV 狀態與分期高度相關。
- **而非鱗狀細胞癌** (如唾液腺癌、肉瘤、黑色素瘤) 雖然發生率低，但其病理行為 (如神經侵犯、血行轉移) 與治療策略與鱗狀細胞癌截然不同，且異質性高。

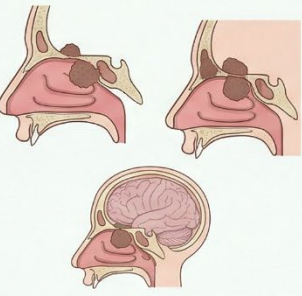
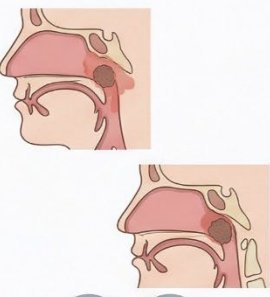
鱗狀細胞癌 Squamous Cell Carcinoma	非鱗狀細胞癌	唾液腺癌 Salivary Gland Cancer	神經內分泌癌 Neuroendocrine Cancer
 百分 > 90% 病理學特徵  角化珠  細胞間橋  p16 強陽性 (IHC) 預後  HPV(+) 優於 HPV(-)	 病理行為 異質性高、治療策略截然不同、神經侵犯、血行轉移 如唾液腺癌、肉瘤、黑色素瘤 發生率低，病理行為異質性高 WHO 第五版分類	 百分 3-5% 病理學特徵  含有黏液細胞  表皮樣細胞與中間細胞 預後  低惡性度預後佳；高惡性度易轉移	 百分 < 1% 病理學特徵  細胞小、胞質少  染色質細緻 (Salt-and-pepper) 預後  差，侵襲性極強且易全身轉移
	黑色素瘤 Melanoma  百分 < 1% 病理學特徵  黑色素沉積  S100/HMB-45 陽性 預後  極差，診斷時多已晚期	淋巴瘤 Lymphoma  百分 1-2% 病理學特徵  淋巴細胞浸潤  常見於淋巴組織豐富區 預後  視亞型而定，對化放療反應良好	肉瘤 Sarcoma  百分 < 1% 病理學特徵  梭狀細胞為主  源自間質組織 預後  視組織類型與切除邊緣完整度而定

組織學類別	發生頻率	病理學特徵	預後
鱗狀細胞癌 (HNSCC)	> 90%	角化珠、細胞間橋；HPV 相關者 p16 強陽性	HPV(+) 優於 HPV(-)
唾液腺癌	3-5%	含有黏液細胞、表皮樣細胞與中間細胞	低惡性度預後佳；高惡性度易轉移

神經內分泌癌	< 1%	細胞小、胞質少、染色質細緻 (Salt-and-pepper)	差，侵襲性極強且易全身轉移
黑色素瘤	< 1%	黑色素沉積、S100/HMB-45 陽性	極差，診斷時多已晚期
淋巴瘤	1-2%	淋巴細胞浸潤，常見於淋巴組織豐富區	視亞型而定，對化放療反應良好
肉瘤 (Sarcoma)	< 1%	梭狀細胞為主，源自間質組織	視組織類型與切除邊緣完整度而定

2.3 頭頸癌分期系統 (Staging)^[12]

不同位置的頭頸癌有其特定的分期指標：

口腔癌	鼻腔與鼻竇癌	口咽與下咽癌	鼻咽癌
 T分期指標：  侵入深度 (DOI) 合併腫瘤大小  DOI (侵入深度)： 從鄰近正常黏膜基底膜水平面到腫瘤浸潤最深處的垂直距離  ENE (淋巴結外擴散)： 腫瘤細胞穿破淋巴結包膜並侵入周圍結締組織  N分期指標： 淋巴結數量與位置，考量 ENE	 T分期指標：  對鄰近結構受侵犯程度 骨質、眼眶、腦部 	 首先：必須進行  p16 染色分群  p16陰性者：預後較差。 T分期：腫瘤大小 & 會厭/喉部/肌肉等周邊組織侵犯  p16陽性者： 分期系統溫和，淋巴結轉移預後通常仍較好	 採用 AJCC 第九版  T分期指標： 鄰近軟組織 & 骨質侵犯 

- 口腔癌：T 分期以侵入深度 (Depth of Invasion, DOI) 合併腫瘤大小作為主要區別，而非單純看腫瘤最大徑。而 N 分期則是看淋巴結侵犯的數量與位置，亦須考量是否有淋巴結外擴散 (Extranodal Extension, ENE)。
 - DOI：從鄰近正常黏膜基底膜水平面到腫瘤浸潤最深處的垂直距離。
 - ENE：腫瘤細胞穿破淋巴結包膜並侵入周圍結締組織。
- 鼻腔與鼻竇癌：T 分期以對鄰近骨質、眼眶與腦部受侵犯程度做為區別。
- 口咽與下咽癌：口咽癌必須先進行 p16 染色來進行分群。
 - p16 陰性者預後較差。T 分期以腫瘤大小與會厭/喉部/肌肉等周邊組織侵犯為區別。
 - p16 陽性者的分期系統較為溫和，即使有淋巴結轉移，預後通常仍較好。
- 鼻咽癌 (採用 AJCC 第九版)：T 分期以鄰近軟組織與骨質侵犯為區別。

2.3.1 口腔癌 (Oral cavity cancer) 分期標準

口腔癌分期標準 (包括唇癌), AJCC 第八版			
T 等級	T 定義標準	N 等級	N 定義標準
Tis	原位癌	N0	無區域淋巴結轉移
T1	腫瘤最大徑 ≤ 2 cm，且 DOI ≤ 5 mm	N1	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 ≤ 3 cm 且無結外侵犯 ENE(-)
T2	腫瘤最大徑 ≤ 2 cm 且 DOI > 5 mm 但 ≤ 10 mm；或腫瘤最大徑 > 2 cm 但 ≤ 5 cm 且 DOI ≤ 10 mm	N2a	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 > 3 cm 但 ≤ 6 cm 且 ENE(-)
T3	腫瘤最大徑 > 4 cm；或任何腫瘤最大徑 > 2 cm 且 DOI > 10 mm	N2b	同側多顆淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)
T4	中度晚期或極晚期局部疾病	N2c	雙側或對側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)
T4a	侵犯鄰近結構 (如穿過下頷骨或上頷骨之皮質骨、侵犯上頷竇或臉部皮膚)；僅牙齦原發癌之淺層骨侵蝕不足以診斷為 T4	N3a	淋巴結轉移最大徑 > 6 cm 且 ENE(-)
T4b	侵犯咀嚼肌空間、翼板或顱底，及/或包圍頸內動脈	N3b	任何淋巴結轉移伴隨臨床上明確的結外侵犯 ENE(+) > 6
口腔癌總分期		TNM 期別對應	
第 I 期		T1N0M0	
第 II 期		T2N0M0	
第 III 期		T3N0-1M0	
第 IVA 期		T4aN0-1M0, T1-4aN2M0	
第 IVB 期		T1-4aN3M0, T4bN1-3M0	
第 IVC 期		TNM1	

2.3.2 鼻腔與鼻竇癌 (Nasal Cavity & Paranasal Sinus Cancer) 分期標準

鼻腔癌與鼻竇癌分期標準, AJCC 第八版

T 等級	上頤竇 (Maxillary Sinus) 定義	鼻腔與篩竇 (Ethmoid Sinus) 定義	
Tis	原位癌	原位癌	
T1	侷限於黏膜，無骨質侵蝕或破壞	侷限於單一亞部位，不論是否有骨質侵犯	
T2	骨質侵蝕或破壞，延伸至硬顎或中鼻道 (不含後壁及翼板)	侵犯單一區域內兩個亞部位，或延伸累及鄰近區域	
T3	侵犯上頤竇後壁骨質、皮下組織、眼眶底/內側壁、翼窩或篩竇	延伸侵犯眼眶內側壁或底部、上頤竇、顎骨或篩板	
T4a	侵犯前眼眶內容物、面頰皮膚、翼板、顱下窩、篩板、蝶竇或額竇	侵犯前眼眶內容物、皮膚、前顱窩 (微幅)、翼板、蝶竇或額竇	
T4b	侵犯眶尖、硬腦膜、大腦、腦神經 (V2 除外)、鼻咽	侵犯眶尖、硬腦膜、大腦、中顱窩、腦神經 (V2 除外)、鼻咽	
N 等級	臨床特徵定義	鼻腔/鼻竇癌分期	TNM 期別對應
N0	無區域淋巴結轉移	Stage I	T1N0M0
N1	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 ≤ 3 cm 且無結外侵犯 ENE(-)	Stage II	T2N0M0
N2a	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 > 3 cm 但 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	Stage III	T3N0M0, or T1-3N1M0
N2b	同側多顆淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	Stage IVA	T1-3N2M0 or T4aN0-2M0
N2c	雙側或對側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	Stage IVB	T1-4aN3M0, or T4bN1-3M0
N3a	淋巴結轉移最大徑 > 6 cm 且 ENE(-)	Stage IVC	TNM1
N3b	任何淋巴結轉移伴隨臨床上明確的結外侵犯 ENE(+)		

2.3.3 鼻咽癌 (Nasopharynx) 分期標準

鼻咽癌分期標準, AJCC 第九版			
T 等級	定義描述	N/M 等級	定義描述
T0	未發現原發腫瘤，但出現 EBV 陽性之頸部淋巴結侵犯	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌	N1	單側頸部淋巴結轉移及/或單/雙側咽後淋巴結轉移；最大徑 ≤ 6 cm，且位於環狀軟骨下緣上方，無晚期結外侵犯
T1	腫瘤侷限於鼻咽，或延伸至口咽及/或鼻腔，但不伴有咽旁間隙受累。	N2	雙側頸部淋巴結轉移；最大徑 ≤ 6 cm，且位於環狀軟骨下緣上方，無晚期結外侵犯
T2	腫瘤延伸至咽旁間隙，及/或侵犯鄰近軟組織 (如內、外翼肌、椎前肌)	N3	單/雙側頸部淋巴結轉移；最大徑 > 6 cm，及/或延伸至環狀軟骨下緣下方，或具晚期放射線學結外侵犯 (iENE)
T3	腫瘤對顱底骨質、頸椎、翼狀結構及/或副鼻竇有明確的骨質侵犯	M0	癌症未擴散至身體遠端部位
T4	腫瘤侵犯顱內、腦神經、下咽、眼眶、腮腺，或廣泛侵犯至外翼肌外側面之外的軟組織	M1a	癌症已擴散至遠端，病灶數量 ≤ 3 處
		M1b	癌症已擴散至遠端，病灶數量 > 3 處
鼻咽癌總分期		TNM 期別對應	
第 0 期		TisN0M0	
第 IA 期		T1-2N0M0	
第 IB 期		T0-2N1M0	
第 II 期		T0-2N2M0, or T3N0-2M0	
第 III 期		T4N0-2M0 or T1-4N3M0	
第 IVA 期		TNM1a	
第 IVB 期		TNM1b	

2.3.4 口咽與下咽癌 (Oropharynx & Hypopharynx Cancer) 分期標準

T 等級	口咽癌 (p16 陰性) 定義	下咽癌定義	
Tis	原位癌	原位癌	
T1	腫瘤最大徑 ≤ 2 cm	侷限於單一次部位且最大徑 ≤ 2 cm	
T2	腫瘤最大徑 > 2 cm 但 ≤ 4 cm	侵犯超過一個次部位或鄰近組織，或最大徑 2-4 cm 且無半喉固定	
T3	腫瘤最大徑 > 4 cm 或侵犯會厭舌面	最大徑 > 4 cm 或伴隨半喉固定，或侵犯食道黏膜	
T4a	中度晚期：侵犯喉部、舌外肌、內翼肌、硬顎或下頷骨	中度晚期：侵犯甲狀/環狀軟骨、舌骨、甲狀腺、食道肌肉或中央部軟組織	
T4b	極晚期：侵犯外翼肌、翼板、鼻咽側壁、顱底或包圍頸動脈	極晚期：侵犯椎前筋膜、包圍頸動脈或累及縱膈結構	
N 等級	臨床特徵定義	口咽/下咽總分期	TNM 期別對應
N0	無區域淋巴結轉移	第 0 期	TisN0M0
N1	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 ≤ 3 cm 且無結外侵犯 ENE(-)	第 I 期	T1N0M0
N2a	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 3~6 cm 且 ENE(-)	第 II 期	T2N0M0
N2b	同側多顆淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	第 III 期	T3N0M0, or T1-3N1M0
N2c	雙側或對側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	第 IVA 期	T1-3N2M0, or T4aN0-2M0
N3a	淋巴結轉移最大徑 > 6 cm 且 ENE(-)	第 IVB 期	T1-4aN3M0, or T4BN1-3M0
N3b	任何淋巴結轉移伴隨臨床上明確的結外侵犯 ENE(+)	第 IVC 期	TNM1

2.3.5 p16 陽性之口咽癌分期標準

T 等級	定義標準 (第八版)	N 等級	臨床特徵定義
------	------------	------	--------

T0	無法發現原發腫瘤	N0	無區域淋巴結轉移
T1	腫瘤最大徑 ≤ 2 cm	N1	一或多顆同側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm
T2	腫瘤最大徑 2~4 cm	N2	對側或雙側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm
T3	腫瘤最大徑 > 4 cm，或延伸至會厭舌面	N3	淋巴結轉移最大徑 > 6 cm (根據預後分期群組推論)
T4	中度晚期：腫瘤侵犯喉部、舌外肌、內翼肌、硬顎、下頷骨或更深部結構		
p16+口咽總分期		TNM 期別對應	
第 I 期		T0-2N0-1M0	
第 II 期		T0-2N2M0, or T3N0-2M0	
第 III 期		T0-3N3M0, or T4N1-3M0	
第 IV 期		TNM1	

2.3.6 喉癌 (Larynx Cancer) 分期標準

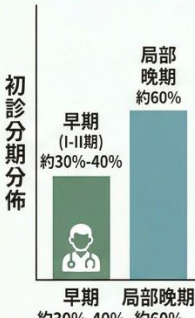
T 等級	聲門上 (Supraglottis)	聲門 (Glottis)	聲門下 (Subglottis)
Tis	原位癌	原位癌	原位癌
T1	侷限於一個次部位，聲帶活動正常	侷限於聲帶 (可累及前/後連合)，活動正常 (T1a: 單側；T1b: 雙側)	侷限於聲門下
T2	侵犯超過一個次部位或聲門，或聲門外區域 (如舌根黏膜)，無喉部固定	延伸至聲門上或聲門下，及/或聲帶活動受損	延伸至聲帶，活動正常或受損
T3	侷限於喉部伴聲帶及/或侵犯環狀軟骨後區、會厭前空間、旁聲門空間及/或甲狀軟骨內皮質	侷限於喉部伴聲帶固定，及/或侵犯旁聲門空間及/或甲狀軟骨內皮質	侷限於喉部伴聲帶固定，及/或侵犯甲狀軟骨內皮質
T4a 中	穿透甲狀軟骨外皮質及/	穿透甲狀軟骨外皮質及/	侵犯環狀或甲狀軟骨，及

度晚期	或侵犯喉部以外組織 (如氣管、頸部軟組織、帶狀肌、甲狀腺、食道)	或侵犯喉部以外組織 (同左，含環狀軟骨)	/或侵犯喉部以外組織 (同左)
T4b 極晚期	侵犯椎前空間、包圍頸動脈或侵犯縱膈結構	侵犯椎前空間、包圍頸動脈或侵犯縱膈結構	侵犯椎前空間、包圍頸動脈或侵犯縱膈結構
N 等級	臨床特徵定義	喉癌總分期	TTNM 期別對應
N0	無區域淋巴結轉移	第 0 期	TisN0M0
N1	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 ≤ 3 cm 且無結外侵犯 ENE(-)	第 I 期	T1N0M0
N2a	同側單顆淋巴結轉移，最大徑 > 3 cm 但 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	第 II 期	T2N0M0
N2b	同側多顆淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	第 III 期	T3N0M0, or T1-3N1M0
N2c	雙側或對側淋巴結轉移，最大徑均 ≤ 6 cm 且 ENE(-)	第 IVA 期	T1-3N2M0, or T4aN0-2M0
N3a	淋巴結轉移最大徑 > 6 cm 且 ENE(-)	第 IVB 期	T1-4aN3M0, or T4bN0-3M0
N3b	任何淋巴結轉移伴隨臨床上明確的結外侵犯 ENE(+)	第 IVC 期	TNM1

第三章、早期頭頸癌之初始治療

3.1 早期疾病的治療大綱^[10]

- 早期局部療法：約 30%至 40%的患者初診時為早期 (I-II 期)，這類患者通常接受單一類之局部治療 (單純手術或單純放療)。
- 局部晚期整合療法：約 60%初診時為局部晚期患者，建議接受多種組合療法，通常包含手術後接續放療或化放療，或以同時放化療 (Concurrent chemoradiation, CCRT) 作為首要根治手段。(詳見第四章)

整體治療概覽(初診情況)		臨床期別與早期建議治療對照		
 早期 (I-II期) - 初診時約30-40% - 通常接受單一類之局部治療 - 單純手術或單純放療 局部晚期: - 初診時約60% - 建議接受多種組合療法 - 手術後接續放療或化放療，或CCRT首要手段	早期 (I-II期) 約30%-40% 局部晚期 約60%	癌別	早期臨床期別	早期建議治療
		口腔癌	T1-2, N0	(首選) 原發切除±頸部淋巴廓清術 (ND) or 前哨淋巴結切片 (SLNB)  根除性放療
		篩竇癌	T1-T2	手術切除(首選)  根除性放療
		鼻咽癌	T1, N0	根除性放療
			T2, N0	根除性放療±同步全身性治療 (若具高風險)
		口咽癌 (p16 陰性)	T1-2, N0-1	切除+同側/雙側ND  根除性放療 (僅限T1-2, N1: CCRT (Category 2B))
		口咽癌 (p16 陽性)	T1-2, N0	切除+選擇性ND  根除性放療
		下咽癌	適合保喉手術者 (多數T1,N0及選定T2,N0)	部分下咽喉切除(開放或內視鏡)+ND ± 甲狀腺切除/淋巴清創  根除性放療
		喉癌 (聲門)	Tis	內視鏡切除(首選)
		喉癌 (聲門上)	T1-T2, N0或選定T3, N0(適合保喉手術者)	部分喉切除(內視鏡或開放)+ND
			適合保喉手術者 (多數T1-2,N0;選定T3)	內視鏡或開放部分喉切除+ND  根除性放療

個人化治療原則

- 考量手術可行性
- 器官功能保留
- 手術優先情境(口腔癌、鼻竇癌)：安全邊緣、功能影響侷限
- 放療優先情境(鼻咽癌不論分期，晚期HPV+口咽癌)

頸部淋巴廓清術
頸部淋巴廓清術的指
適、頸部性放療、更
射腺體除淋巴清創

3.1.1 早期頭頸癌的治療建議^[10]

頭頸癌的治療計畫高度個人化，不同原發位置的建議治療不同，需考量手術之可行性與器官功能之保留。

- 手術優先情境：口腔癌與鼻竇癌通常優先考慮手術，因為其解剖位置利於取得安全邊緣，且手術對口腔與鼻腔功能的影響較為侷限。
- 放療優先情境：鼻咽癌無論分期，放射治療均是首選。而對於晚期 HPV 相關口咽癌，放射治療亦是主要手段。

癌別	臨床期別/早期建議治療 (Early Stage Treatment)
口腔癌 (Oral Cavity)	T1-2, N0 : ● 手術 (首選)：原發病灶切除術 ± 頸部淋巴廓清術 (首選)；或 原發

	病灶切除術 + 前哨淋巴結切片 (SLNB) • 根除性放療 (Definitive RT)
篩竇癌 (Ethmoid Sinus)	T1-T2 : • 手術切除 (首選) • 根除性放療。
鼻咽癌 (Nasopharynx)	T1, N0 : 根除性放療 T2, N0 : 根除性放療 ± 同步全身性治療 (若具高風險特徵)
口咽癌 (p16 陰性)	T1-2, N0-1 : • 手術：原發病灶切除術及同側或雙側頸部淋巴廓清術 術前輔助性免疫治療：若 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1) 且 N+，考慮使用 Pembrolizumab。 • 根除性放療 • 僅限 T1-2, N1: CCRT (Category 2B)
口咽癌 (p16 陽性)	T1-2, N0 : • 手術：原發病灶切除術及同側或雙側選擇性頸部淋巴廓清術 • 根除性放療
下咽癌 (Hypopharynx)	適合保喉手術者 (多數 T1, N0 及選定 T2, N0) : • 根除性放療 • 部分下咽喉切除術 (開放式或內視鏡) + 同側或雙側頸部淋巴廓清術 ± 甲狀腺切除及淋巴結清創
喉癌 (聲門)	Tis : 內視鏡切除 (首選)。 T1-T2, N0 或選定 T3, N0 (適合保喉手術者) : • 放射治療 • 部分喉切除術 (內視鏡或開放式) + 頸部淋巴廓清術
喉癌 (聲門上)	適合保喉手術者 (多數 T1-2, N0; 選定 T3) : • 內視鏡或開放式部分喉切除術 + 頸部淋巴廓清術 • 根除性放療

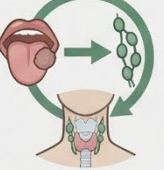
3.2 頭頸癌的手術治療 [10]

3.2.1 頭頸癌的手術種類

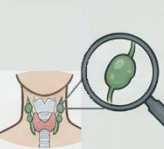
頭頸癌之手術切除範圍與方式



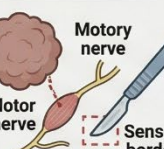
整塊切除 (En bloc resection)
只要可行，應嘗試對原發腫瘤進行整塊切除。



連續性頸部淋巴廓清術 (In-continuity ND)
若原發腫瘤直接延伸至頸部，則建議清除頸部淋巴結、及腫瘤與其淋巴結連接之區域。
• 常應用於T2期以上口腔癌。
• 優勢：能提高清除率，減少殘留。

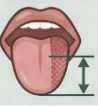


前哨淋巴結切片 (Sentinel lymph node biopsy, SLNB)
對於早期 (T1-T2) 且臨床淋巴結陰性 (cN0) 的口腔癌患者。
選擇：傳統多建議進行頸部淋巴廓清術。
優勢：能有效降低手術創傷。



神經侵犯 (Nerve Invasion)
當腫瘤鄰近運動或感覺神經時應懷疑有神經周圍侵犯 (PNI)。
處理：若侵犯明確且不影響功能，應切除受累神經並確認遠近端切緣無病灶。

特定部位考量



口腔癌
浸潤深度 (DOI) 增加會提高區域轉移風險，進而增加預防性頸部清創的需求。



口咽癌
優先選擇最少治療手段，優先選擇最少治療手段，避免不必要的三合一治療 (手術+放療+化療)。



喉癌
需在根除腫瘤與保留功能間取得平衡。
選擇：全喉或保育性手術 (經口切除、半喉切除等)。
特殊考量：對於T4或N2-3喉癌，應考慮甲狀腺切除及中央部淋巴結清創，以改善局部控制。



下頷骨處理 / 骨髓侵犯
下頷骨處理：若腫瘤侵犯骨髓或骨頭，可能需要進行部分、水平、矢狀或節段性下頷骨切除。
骨髓侵犯：建議進行節段性切除 (Segmental resection)。



口咽癌微創技術
經口機器手臂手術 (TORS) 或雷射切除
適用於特定患者，其手術原則與開放手術相似。



縮短住院時間 加速吞嚥功能的恢復
優勢：在縮短住院時間並加速吞嚥功能的恢復，但需具備專業技術以降低術後出血等併發症風險。

切除範圍與方式：

- **整塊切除 (En bloc resection)**：只要可行，應嘗試對原發腫瘤進行整塊切除。
- **連續性頸部淋巴廓清術 (In-continuity neck dissection)**：若原發腫瘤直接延伸至頸部，則建議清除頸部淋巴結、及腫瘤與其淋巴結連接之區域。常應用於 T2 期以上口腔癌。此術式能提高清除率，減少殘留。
- **前哨淋巴結切片 (Sentinel lymph node biopsy, SLNB)**：對於早期 (T1-T2) 且臨床淋巴結陰性 (cN0) 的口腔癌患者，SLNB 提供了另一種選擇。雖然傳統上多建議進行頸部淋巴廓清術，但 SLNB 能有效降低手術創傷。
- **神經侵犯**：當腫瘤鄰近運動或感覺神經時應懷疑有神經周圍侵犯 (PNI)；若侵犯明確且不影響功能，應切除受累神經並確認遠近端切緣無病灶。

特定部位考量：

- **口腔癌**：浸潤深度 (DOI) 增加會提高區域轉移風險，進而增加預防性頸部清創的需求。
- **口咽癌**：應優先選擇使用最少治療手段，以減少副作用並保留功能，避免不必要的三合一治療 (手術+放療+化療)。
- **喉癌**：需在根除腫瘤與保留功能間取得平衡，可選擇全喉或保育性手術 (如經口切除、半喉切除等)。對於 T4 或 N2-3 喉癌，應考慮甲狀腺切除及中央部淋巴結清創，以改善局部控制。
- **下頷骨處理**：若腫瘤侵犯骨髓或骨頭，可能需要進行部分、水平、矢狀或節段性下頷骨

切除。

- **骨髓侵犯**：建議進行節段性切除 (Segmental resection)。

口咽癌微創技術：

- **經口機器手臂手術 (Transoral Robotic Surgery, TORS) 或雷射切除**：適用於特定患者，其手術原則與開放手術相似。其優勢在於縮短住院時間並加速吞嚥功能的恢復，但需具備專業技術以降低術後出血等併發症風險。

3.2.2 腫瘤可切除性評估

不可切除 (Unresectable) 有明確的解剖學定義。如果外科醫師判斷無法通過手術移除肉眼可見的腫瘤，或手術無法達成局部控制，則該腫瘤被視為不可切除；另外，切除後功能損失嚴重或屬於 T4b (技術上難以取得乾淨切緣)，亦符合不可切除定義。

**手術不可行**

腫瘤可切除性評估
不可切除 (Unresectable)

- 解剖學上無法移除肉眼可見的腫瘤，或手術無法達成局部控制。
- 切除後功能損失嚴重或屬於 T4b (技術上難以取得乾淨切緣)。

**侵犯翼肌，特別是伴隨嚴重張口困難 (Trismus) 或涉及翼顎窩與腦神經病變**

**侵犯頸總動脈或頸內動脈**

**腫瘤肉眼可見地延伸至顱底 (如侵蝕翼板、蝶骨或卵圓孔擴大)**

**頸部病灶直接侵犯外部皮膚或出現皮下轉移 (Subdermal metastases)**

**直接延伸至鼻咽上方、深部侵犯歐氏管及鼻咽側壁**

**直接延伸至縱膈構造、椎前筋膜或頸椎**

**對於這類患者：根治性放療或 CCRT 是其主要的治療路徑。**

**ACE-27 量表：證實能獨立預測死亡率，有助於醫師在治療強度與患者耐受力之間取得平衡。**

**涵蓋 12 個主要的生理系統評分，個別系統影響程度為 0 到 3 分。**

**評分原則：最終分級採用最高等級原則，而非分數加總**

等級	判讀標準	臨床意義
0 級 (None) 	所有系統皆為 0 分	預後最佳，可耐受高強度根治性治療
1 級 (Mild) 	最高等級為 1 分	輕微共病，對治療選擇影響較小
2 級 (Moderate) 	最高等級為 2 分或有兩個以上不同系統的 1 分	中度共病，需評估手術或化療風險
3 級 (Severe) 	最高等級為 3 分或有兩個以上不同系統的 2 分	重度共病，與存活率下降顯著相關

典型標準包括：

- **侵犯翼肌**，特別是伴隨嚴重張口困難 (Trismus) 或涉及翼顎窩與腦神經病變
- 腫瘤肉眼可見地延伸至**顱底** (如侵蝕翼板、蝶骨或卵圓孔擴大)
- 直接延伸至鼻咽上方、深部侵犯歐氏管及鼻咽側壁
- 侵犯**頸總動脈或頸內動脈**
- 頸部病灶直接**侵犯外部皮膚**。直接延伸至縱膈構造、椎前筋膜或頸椎
- 出現**皮下轉移 (Subdermal metastases)**

對於這類患者，根治性放療或 CCRT 是其主要的治療路徑。

3.2.3 共病評估

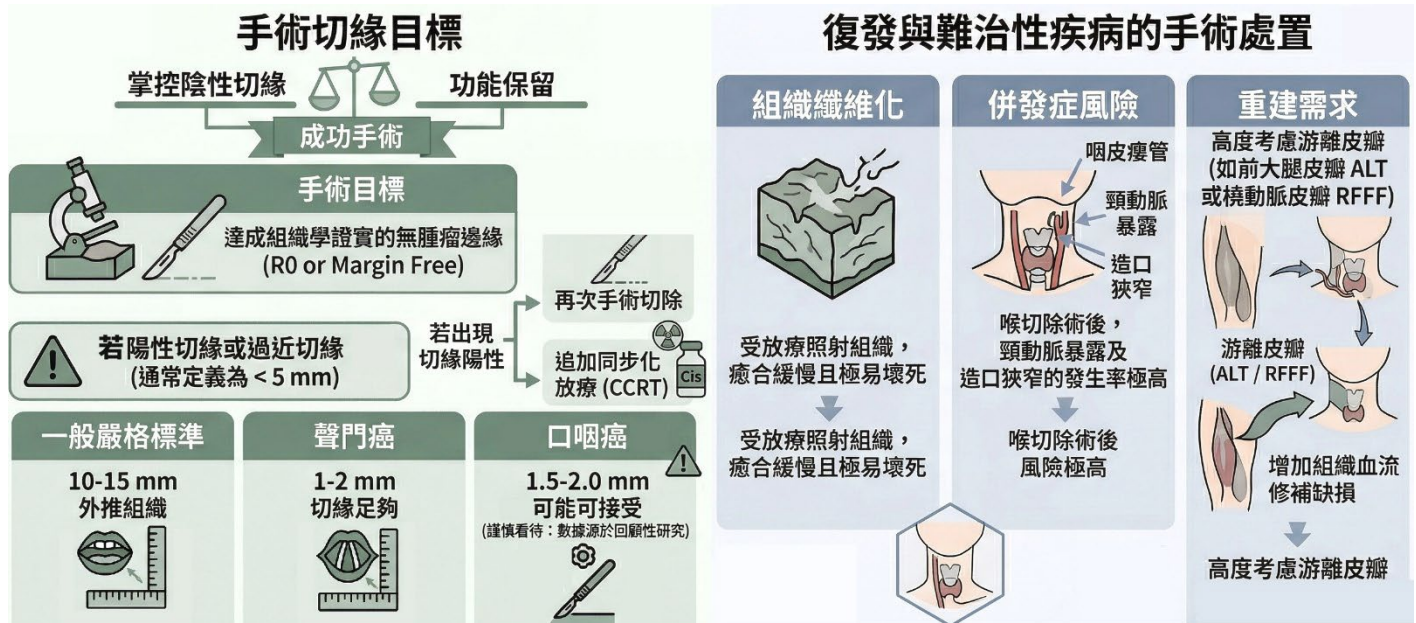
建議使用 **ACE-27 量表**，這是一個被證實能獨立預測死亡率的工具，有助於醫師在治療強度與患者耐受力之間取得平衡。

- **ACE-27 量表**：涵蓋 12 個主要的生理系統評分，個別系統影響程度為 0 到 3 分。ACE-27 量表的最終分級非分數加總，而是採用**最高等級原則**。此量表將患者區分為無、輕度、中度或重度共病。

等級	判讀標準	臨床意義
0 級 (None)	所有系統皆為 0 分	預後最佳，可耐受高強度根治性治療
1 級 (Mild)	最高等級為 1 分	輕微共病，對治療選擇影響較小
2 級 (Moderate)	最高等級為 2 分 或有兩個以上不同系統的 1 分	中度共病，需評估手術或化療風險
3 級 (Severe)	最高等級為 3 分 或有兩個以上不同系統的 2 分	重度共病，與存活率下降顯著相關

3.2.4 手術切緣目標

成功的手術取決於對切緣陰性的掌控與頭頸部位功能的保留。



手術切緣 (Surgical Margins)

- **手術目標**：達成組織學證實的**無腫瘤邊緣 (R0 or Margin Free)**。
- **陽性切緣或過近切緣** (通常定義為 < 5 mm) 是局部復發的最強預測因子。

- 若出現切緣陽性，則建議再次手術切除。
- 若無法再次切除，則必須追加 CCRT (CCRT)。
- 切緣距離標準會隨部位而異，部分部位需要的切緣不長：
 - 一般嚴格標準為指肉眼可見正常黏膜邊緣外推 10-15 mm。
 - 聲門癌：1-2 mm 的切緣即被視為足夠。
 - 經口機器手臂手術 (TORS) 對於口咽癌：1.5-2.0 mm 可能可接受，但此數據源於回顧性研究，需謹慎看待。

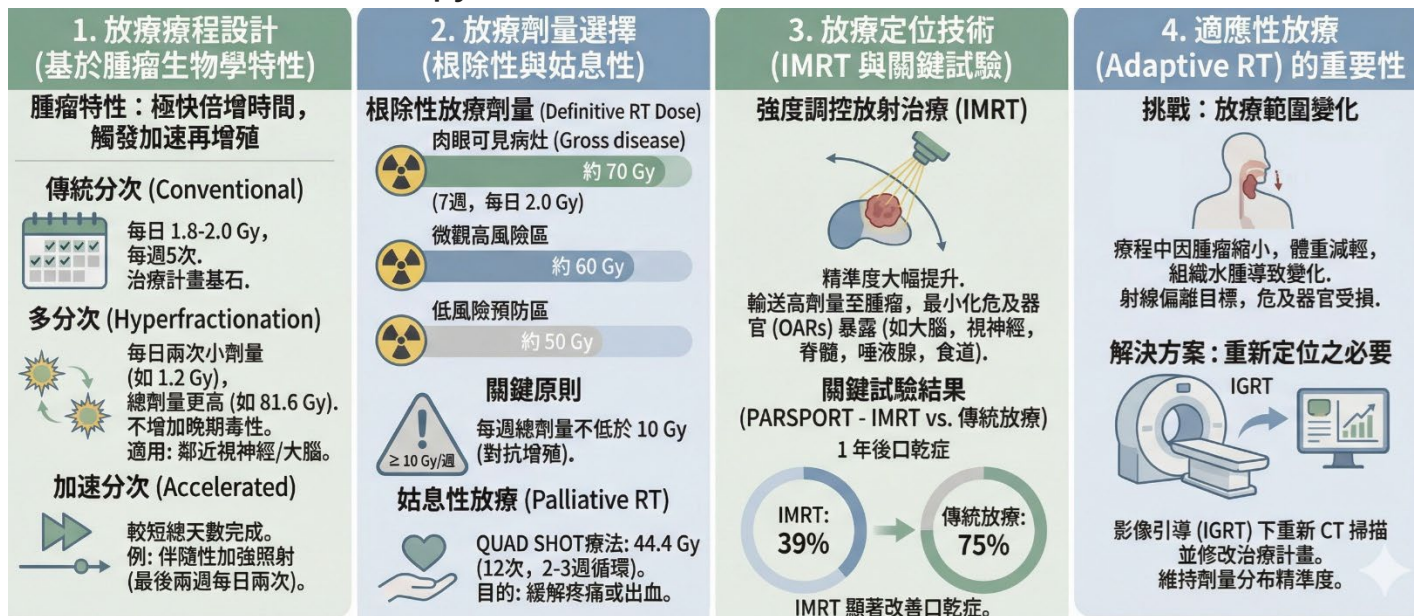
3.2.5 復發與難治性疾病的手術處置

對於放化療後局部復發或難治型患者，挽救性手術 (Salvage Surgery) 常面臨多項挑戰：

- 組織纖維化：受過高劑量放射線照射的組織癒合緩慢且極易壞死。
- 併發症風險：喉切除術後，咽皮瘻管、頸動脈暴露及造口狹窄的發生率極高。
- 重建需求：醫師應高度考慮使用游離皮瓣 (如前大腿皮瓣或撓動脈皮瓣) 來增加組織血流並修補缺損。

3.3 頭頸癌的放射治療^[10]

放射治療 (Radiation Therapy, RT) 在頭頸癌中扮演著核心角色。



3.3.1 放療療程設計

放療時程的安排，須基於頭頸部鱗狀細胞癌的生物學特性。這類腫瘤通常具有極快的倍增時間，並在放療過程中會觸發加速再增殖 (Accelerated repopulation) 機制。以下為不同種類

的放射療程：

- **傳統分次 (Conventional Fractionation)**：每日給予 1.8 至 2.0 Gy，每週 5 次。這是目前大多數放療治療計畫的基石。
- **多分次 (Hyperfractionation)**：將每日劑量細分為兩次小劑量 (如 1.2 Gy)，目的在給予更高的總劑量 (如 81.6 Gy)，同時不增加晚期正常組織毒性。這在病灶鄰近視神經或大腦時特別有用。
- **加速分次 (Accelerated Fractionation)**：在較短的總天數內完成治療。例如，伴隨性加強照射 (Concomitant boost) 技術，在療程最後兩週每日照射兩次。

3.3.2 放療劑量選擇

- **根治性放療 (Definitive RT) 放療劑量：**
 - 肉眼可見病灶 (Gross disease) 的標準劑量通常在 70 Gy 左右 (以每日 2.0 Gy 的分次劑量進行，總療程 7 週)。
 - 而微觀擴散的高風險區域：總劑量約為 60 Gy。
 - 低風險的預防性照射區：約為 50 Gy。
- **每次劑量：**對於單獨接受放療的患者，每週總劑量不應低於 10 Gy，以對抗腫瘤細胞的增殖速度。在口咽癌等部位，超分次放療已被證明能改善局部控制率，雖然會增加急性黏膜炎反應，但長期生存獲益在部分研究中已獲得證實。
- **姑息性放療療法：**針對生命預期僅剩數月的晚期患者，可考慮 QUAD SHOT 療法，劑量為 44.4 Gy，分 12 次，每 2 至 3 週為一個循環，旨在緩解局部疼痛或出血。

3.3.3 放療定位技術：

- **強度調控放射治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)**：相較於傳統放療，其精準度已大幅提升。能夠對腫瘤目標區輸送高劑量的能量，同時**最小化重要危及器官 (Organs at Risk, OARs)** 之暴露，如大腦、視神經、脊髓、唾液腺及食道。

表 3.3.3 不同放療模式差異

試驗/對照組	試驗設計/名稱	納入族群	關鍵結果
IMRT vs. 傳統放療	第 III 期 RCT, (PARSPORT) ^[13]	88 名口咽癌與下咽癌患者	1 年後口乾症: 39% vs. 75%

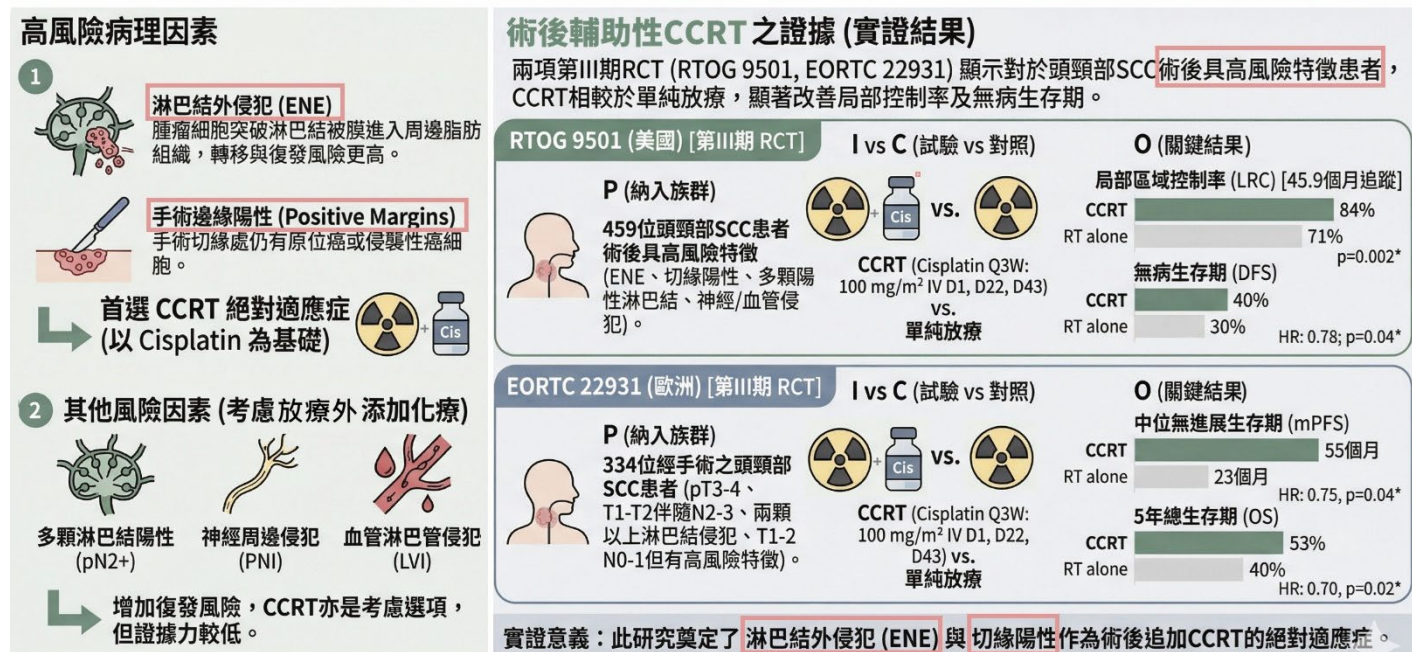
3.3.4 適應性放療 (Adaptive RT) 的重要性

- **放療範圍變化**：在放療過程中，患部可能因腫瘤縮小、體重減輕或組織水腫而發生變化。這會導致原本的射線偏離目標，而對危及器官造成額外負擔。
- **重新定位之必要**：影像引導 (IGRT) 下的適應性放療，即在療程中重新進行電腦斷層 (CT) 掃描並修改治療計畫，對於維持劑量分布的精準度至關重要。

3.4 術後輔助治療 (Adjuvant Therapy)：針對高風險患者^[10]

- 腫瘤切除後，若具有高風險病理特徵，術後輔助性的單純放療不足以提供足夠的局部控制。針對這些高風險患者，首選建議療法為輔助性 CCRT (CCRT)。

術後輔助治療 (Adjuvant Therapy)：腫瘤切除後，若具有高風險病理特徵，術後輔助性單純放療不足以提供足夠的局部控制。



3.4.1 高風險病理因素

當出現以下兩種情況之一時，輔助性 CCRT (以 Cisplatin 為基礎) 為首選療法：

- **淋巴結外侵犯 (Extranodal Extension, ENE)**：表示腫瘤細胞已突破淋巴結被膜進入周邊脂肪組織，代表轉移之風險更高，亦增加了復發之風險。
- **手術邊緣陽性 (Positive Margins)**：手術切緣處仍有原位癌或侵襲性癌細胞。

其他風險因素，亦可能增加復發風險。應考慮是否添加化療：

- 多顆淋巴結陽性 (pN2+)
- 神經周邊侵犯 (PNI)
- 血管淋巴管侵犯 (LVI)

3.4.2 術後輔助化放療之證據

- **實證結果：**兩項對照性臨床試驗 RTOG 9501 (美國) 與 EORTC 22931 (歐洲)，均顯示對於頭頸部 SCC 術後具高風險特徵患者，CCRT 相較於單純放射治療，能顯著改善了局部控制率及無病生存期。^{[14] [15]}
- **實證意義：**此研究奠定了淋巴結外侵犯 (ENE) 與切緣陽性作為術後追加 CCRT 的絕對適應症。而其他風險因子 (如 pT3/T4, PNI, LVI)，CCRT 亦是考慮選項，但證據力較低。

表 3.3 術後輔助化放療臨床試驗數據

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
CCRT (Cisplatin) [a] vs. RT alone	第 III 期 RCT, (RTOG 9501) ^[14]	459 位頭頸部 SCC 患者 術後具高風險特徵 (ENE、切緣陽性、多顆 陽性淋巴結、神經/血管 侵犯)	[45.9 個月追蹤期] LRC: 84% vs 71% (p=0.002)* DFS: 40% vs 30% (HR: 0.78; p=0.04)*
CCRT (Cisplatin) [a] vs. RT alone	第 III 期 RCT, (EORTC 22931) ^[15]	334 位經手術之頭頸部 SCC 患者 (pT3-4、T1- T2 伴隨 N2-3、兩顆以 上淋巴結侵犯、T1-2 N0-1 但有高風險特徵)	mPFS: 55 個月 vs 23 個月 (HR: 0.75, p=0.04)* 5 年 OS: 53% vs 40% (HR: 0.70, p=0.02)*

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; LRC: local and regional control rate; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial. SCC: squamous cell carcinoma.

[a] Cisplatin Q3W dose: 100 mg/m² IV D1, D22, D43.

第四章、局部晚期頭頸癌的全身性治療

4.1 局部晚期之治療原則

- 針對不適合手術的大多數局部晚期頭頸癌 (M0)：CCRT (CCRT) 為首選療法。
- 針對下咽癌與喉癌患者：於 CCRT 前進行誘導性化療 (Inductive chemotherapy) 能降低後續額外手術之需要，並提高喉部保留率。

4.1.1 局部晚期各癌別建議療法

不同癌別之臨床表現與治療原則不同：

- 口腔癌：局部晚期仍以手術為主要治療；並按照病理結果決定是否進行放射治療。
- 鼻咽癌：對放療與化療均高度敏感，這使得非手術治療成為其根治的主要手段。
- 下咽癌：以誘導化療，接續 CCRT 為主

癌別	臨床期別	建議治療
口腔癌	T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, N0-3	手術 (首選)：原發灶切除 ± 同側或雙側頸部淋巴廓清術 術後輔助免疫治療：若 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用 Pembrolizumab (N3患者不適用)
鼻咽癌 (Nasopharynx)	T0 (EBV+)-T2, N1或T3, N0, M0 T3, N1-3或T4, N0-3或T0 (EBV+)-2, N2-3	CCRT 若具高風險特徵，考慮 Induction 或術後輔助化療 Induction 接續CCRT (首選, category 1建議)；CCRT接續術後輔助化療；單獨CCRT (category 2B建議)
口咽癌 (p16 陰性)	T3-4a, N0-1 T1-4a, N2-3	CCRT 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部廓清術。術前輔助免疫治療：若PD-L1陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用Pembrolizumab CCRT 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部淋巴廓清術。術前輔助免疫治療：若PD-L1陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用 Pembrolizumab (N3除外)
口咽癌 (p16 陽性)	T0-2, N1 (單顆 ≤ 3 cm) T0-2, N1 (單顆 > 3 cm 或多顆 ≤ 6 cm)、 T0-2, N2 或 T3, N0-2	手術 ± 廓清術、根治性放療 或 CCRT (category 2B建議) CCRT 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部淋巴廓清術
下咽癌 (Hypopharynx)	T1-3, N0-3 (需全喉切除之晚期癌症) T4a, N0-3	CCRT 全喉切除術 + 頸部廓清術 ± 甲狀腺切除。術前輔助免疫治療：若 CPS ≥ 1，考慮使用Pembrolizumab；Induction 全喉切除手術途徑 ± 術前輔助免疫治療
喉癌 (聲門 Glottic larynx)	T3需全喉切除 (N0-1) T3 (N2-3) T4a	CCRT 或放療；手術：含頸部廓清術及甲狀腺切除；術前輔助免疫治療：若CPS ≥ 1，考慮使用Pembrolizumab； 誘導化療：誘導治療後CR：考慮CCRT或RT (Category 2B建議)，若誘導治療後PR：建議CCRT CCRT 手術 或 誘導化療路徑 手術、甲狀腺切除 ± 術前輔助免疫治療
喉癌 (聲門上 Supraglottic larynx)	T3, N0 (需全喉切除) 淋巴結陽性 (N+)	CCRT 全喉切除術 + 甲狀腺切除及頸部廓清術；術前輔助免疫治療 (CPS ≥ 1)；Induction CCRT 手術 或 誘導化療 ± 術前輔助免疫治療
篩竇癌 (Ethmoid Sinus)	T3, T4	手術切除；Induction：誘導治療後CR：考慮CCRT或RT (Category 2B建議)，若誘導治療後PR：建議CCRT

癌別	臨床期別與建議之局部晚期治療
口腔癌 (Oral Cavity)	T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, N0-3 : - 手術 (首選)：原發灶切除 ± 同側或雙側頸部淋巴廓清術 - 術後輔助免疫治療：若 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用 Pembrolizumab (N3 患者不適用)
鼻咽癌 (Nasopharynx)	T0 (EBV+)-T2, N1 或 T3, N0, M0 : - CCRT - 若具高風險特徵，考慮 Induction 或術後輔助化療

	T3, N1-3 或 T4, N0-3 或 T0 (EBV+)-2, N2-3 : • 誘導化療 (Induction) 後接續 CCRT (首選, category 1 建議) • CCRT 接續術後輔助化療 • 單獨 CCRT (category 2B 建議)
口咽癌 (p16 陰性)	T3-4a, N0-1 : • CCRT • 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部廓清術。 術前輔助免疫治療：若 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用 Pembrolizumab T1-4a, N2-3 : • CCRT • 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部淋巴廓清術。 術前輔助免疫治療：若 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1)，考慮使用 Pembrolizumab (N3 除外)
口咽癌 (p16 陽性)	T0-2, N1 (單顆 ≤ 3 cm)：手術 $\pm$ 廓清術、根除性放療或 CCRT (category 2B 建議)。 T0-2, N1 (單顆 > 3 cm 或多顆 ≤ 6 cm)、T0-2, N2 或 T3, N0-2 : • CCRT • 手術：原發灶切除及同側或雙側頸部淋巴廓清術
下咽癌 (Hypopharynx)	T1-3, N0-3 (需全喉切除之晚期癌症) : • CCRT。 • 全喉切除術 + 頸部廓清術 $\pm$ 甲狀腺切除。 術前輔助免疫治療：若 CPS ≥ 1，考慮使用 Pembrolizumab • 誘導化療 T4a, N0-3：全喉切除手術途徑 $\pm$ 術前輔助免疫治療
喉癌 (聲門 Glottic larynx)	T3 需全喉切除 (N0-1) : • CCRT 或放療 • 手術：含頸部廓清術及甲狀腺切除 • 術前輔助免疫治療：若 CPS ≥ 1，考慮使用 Pembrolizumab • 誘導化療：

	○ 誘導治療後 CR：考慮 CCRT 或 RT (Category 2B 建議) ○ 若誘導治療後 PR：建議 CCRT T3 (N2-3)：CCRT、手術或誘導化療路徑 T4a：手術、甲狀腺切除 ± 術前輔助免疫治療
喉癌 (聲門上 Supraglottic larynx)	T3, N0 (需全喉切除)： • CCRT • 全喉切除術 + 甲狀腺切除及頸部廓清術 • 術前輔助免疫治療 (CPS ≥ 1) • Induction 淋巴結陽性 (N+)：CCRT、手術或誘導化療 ± 術前輔助免疫治療
篩竇癌 (Ethmoid Sinus)	T3, T4： • 手術切除 • Induction： ○ 誘導治療後 CR：考慮 CCRT 或 RT (Category 2B 建議) ○ 若誘導治療後 PR：建議 CCRT

4.1.2 EBV DNA 的臨床監測 (適用於鼻咽癌 NPC)

- **EBV**：鼻咽癌的癌變與 EBV 感染高度相關，因此血漿中的 **EBV DNA** 數量是鼻咽癌重要的預後指標。治療前的高數量、或治療結束後數量未下降至正常值上限以下，均有較高的遠端轉移風險。
- 目前的臨床研究正探討是否應根據放療後的 EBV DNA 載量來決定是否給予額外的輔助化療 (如 Gemcitabine 或 Capecitabine)。

4.2 同步放化療 CCRT

4.2.1 CCRT 之化療藥物選擇

於 CCRT 中的情境下，**Cisplatin** 仍是不可動搖的基石藥物。

同步放化療CCRT之化療藥物選擇



Cisplatin：不可動搖的基石藥物

- 證據性最足夠
- 高劑量Cisplatin療法
100 mg/m² Q3W，共三劑
- 週劑量Cisplatin療法
30-40 mg/m² QW
- Q3W x3 VS QW
- 印度研究顯示，Q3W 療法在局部控制具有顯著優勢
- 臨床優先推薦標準三週高劑量Cisplatin (評估耐受性後)



Docetaxel 替代方案

- 不適合使用cisplatin
- 腎功能受損、聽力下降、PS分數較差
- 單用 Docetaxel (15 mg/m² QW，最多七劑)
- 印度 RCT 證實 DFS 顯著高於單純放療組

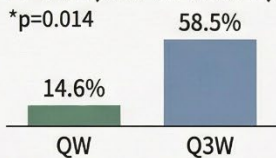


研究結果1：Tata 醫學中心研究 第III期非劣性RCT

PICOS

- P (納入族群)：300名局部晚期 (第III-IV期) 頭頸癌患者
I (試驗組)：CCRT (Cisplatin QW)
C (對照組)：CCRT (Cisplatin Q3W)
O (結果)：局部地區控制率 & 無進展生存期

2年 LRC (局部地區控制率)



mPFS (中位無進展生存期)

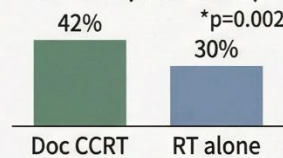


研究結果2：DHANUSH 研究 第II/III期RCT

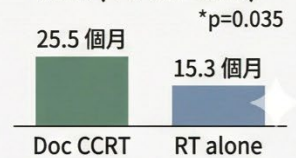
PICOS

- P (納入族群)：356名局部晚期 (第III-IV期) 頭頸癌患者且不適合接受cisplatin治療
I (試驗組)：CCRT (Docetaxel QW)
C (對照組)：RT alone (單純放療)
O (結果)：無病生存率 & 總生存期

2年 DFS (無病生存率)



mOS (中位總生存期)



- 高劑量 Cisplatin 療法：100 mg/m² Q3W，共三劑，此療法證據性最足夠。
- 週劑量 Cisplatin 療法：為減少毒性，臨床常使用 30-40 mg/m² QW 週劑量療法。然而印度研究顯示，術後三週療法在局部控制上具有顯著優勢。臨床團隊應在評估患者耐受性後，優先推薦標準的三週高劑量 cisplatin。^[16]
- 替代藥物-Docetaxel：對於不適合使用 cisplatin 之患者 (如：腎功能受損、聽力下降或 PS 分數較差)，可考慮單用 Docetaxel (15 mg/m² QW 最多七劑)。一篇印度 RCT 證實，在不適合接受 cisplatin 的患者中，接受加入 docetaxel 之 CCRT，其兩年 DFS 比率顯著高於單純做放射治療組別。^[17]

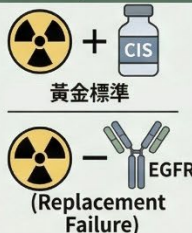
4.2.2 Cetuximab 應用之限制

限制1 (不建議合併含有Cisplatin之CCRT)



RTOG 0522試驗證實：加入Cetuximab不改善生存或復發，顯著增加毒性。

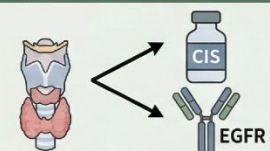
限制2 (不可替代CCRT中Cisplatin之替代選擇)



HPV陽性口咽癌大型試驗 (RTOG 1016, De-ESCALaTE) 均證實：取代Cisplatin 導致生存率下降且復發率倍增。結論：Cisplatin 仍是黃金標準，Cetuximab無法取代其放療增敏劑地位。

結論：Cisplatin, Cetuximab 無取代其放療增敏劑地位。

限制3 (針對上皮喉部與下咽患者)

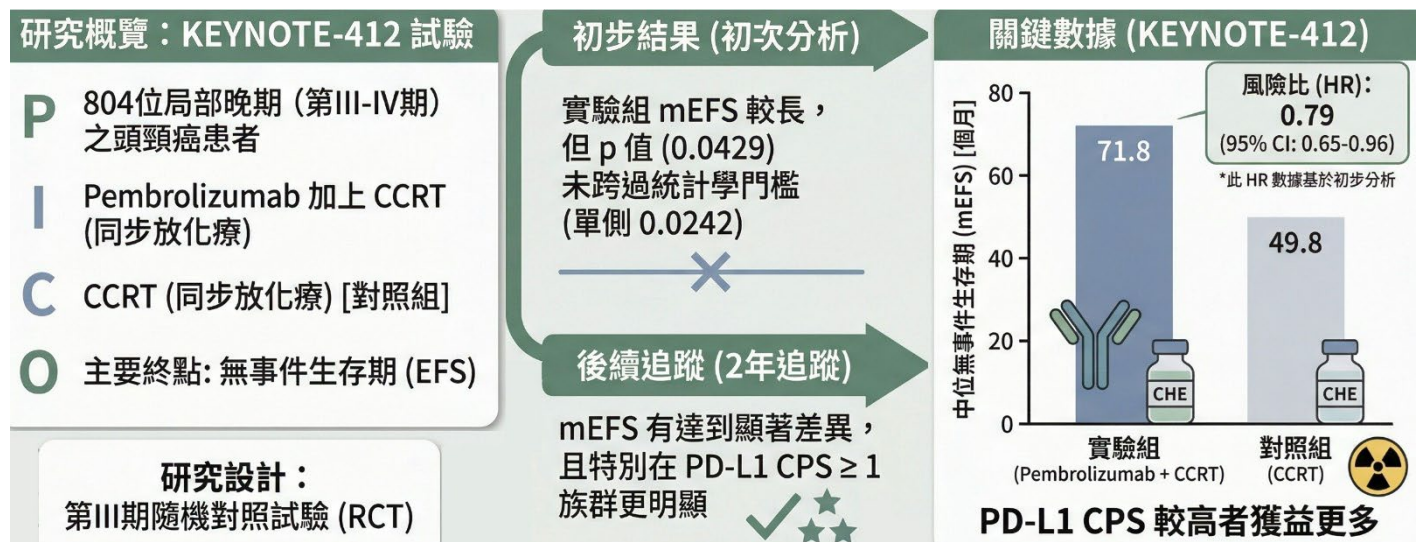


TREMPIN試驗證實：誘導治療後，CCRT 中使用Cisplatin相較於換用Cetuximab，在喉部保留及功能上無顯著差異。

- EGFR 過度表現：鱗狀細胞癌常具有 EGFR 過度表現 (Overexpression)，且與較差的預後有關。這讓醫學界開始探索：EGFR 抗體能否成為晚期患者初步治療的新選擇？

- **Cetuximab 合併放療**：對於下咽、口咽及喉癌，合併療法較單獨放療能改善 OS。^[18]
- **Cetuximab 不建議合併含有 cisplatin 之 CCRT**：然而 RTOG 0522 試驗證實，在 Cisplatin 與放療中加入 Cetuximab 並不會改善生存率或減少復發，反而會顯著增加毒性。^[19]
- **Cetuximab 不可作為 CCRT 中 Cisplatin 之替代選擇**：
 - 針對 HPV 陽性口咽癌的多項大型試驗 (如 RTOG 1016, De-ESCALaTE) 均證實，使用 Cetuximab 取代 Cisplatin 會導致生存率顯著下降且復發率倍增。^{[20][21]}
 - 結論：兩試驗共同證實了 CCRT 中 Cisplatin 作為放療增敏劑之黃金標準。即使對於 EGFR 過度表現族群，Cetuximab 亦無法取代 Cisplatin 增強放療效果之地位。
 - 針對上皮喉部與下咽患者，TREMPLIN 試驗證實誘導治療後，CCRT 中使用 Cisplatin 相較於換用 cetuximab，在喉部功能保留之效果上並無顯著差異。^[22]

4.2.3 免疫療法之嘗試^[45]



- **Pembrolizumab 加上 CCRT**：第三期 KEYNOTE-412 試驗納入局部晚期頭頸癌患者，比較在 CCRT 之上加入 Pembrolizumab 的效果。結果顯示雖然實驗組的 mEFS 較長，但其 p 值為 0.0429，未能跨過該試驗預設的統計學門檻 (單側 0.0242)。
- 然而**後續追蹤 2 年**結果，其 mEFS 有達到顯著差異，且這項差異特別在 **PD-L1 CPS ≥ 1 族群更明顯**。因此 PD-L1 CPS 分數高者，能於 CCRT 中加入 pembrolizumab 而獲益。

表 4.2 局部晚期之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
CCRT (Cisplatin)	第 III 期非劣性	300 名局部晚期 (第	2 年 LRC: 58.5% vs.

QW) -> RT [b] vs. CCRT (Cisplatin Q3W)	RCT (印度 Tata 醫學中心研究) ^[16]	III-IV 期) 頭頸癌患者	14.6% (HR: 1.76; p=0.014)* mPFS: 17.7 vs. 28.6 個月 (HR: 1.24; p=0.21)
CCRT (Docetaxel QW) -> RT [c] vs. RT alone	第 II/III 期 RCT, (印度 DHANUSH 研究) ^[17]	356 名局部晚期 (第 III-IV 期) 頭頸癌患者 且不適合接受 cisplatin 治療	2 年 DFS: 42% vs. 30% (HR: 0.673; p=0.002)* mOS: 25.5 vs. 15.3 個月 (p=0.035)*
Cetuximab + RT [c] vs. RT alone	第 III 期 RCT, (NCT00004227) ^[18]	424 名局部晚期未轉移 (第 III-IV 期) 之頭頸癌患者	mLRC: 24.4 vs. 14.9 個月 (HR: 0.68; p=0.005)* mOS: 49.0 vs. 29.3 個月 (HR: 0.74; p=0.03)*
Cetuximab + cisplatin + RT vs. Cisplatin + RT	第 III 期 RCT, (RTOG 0522) ^[19]	630 位局部晚期 (第 III-IV 期) 之頭頸癌患者	3 年 PFS: 61.2% vs. 58.9%, (p= 0.76) 3 年 OS: 72.9% vs. 75.8%, (p=0.32)
Cetuximab + RT vs. Cisplatin + RT	第 III 期非劣性 RCT, (RTOG 1016) ^[20]	849 位 HPV 陽性口咽癌患者 (T1-2N2aN3 or T3-4N0-3)	5 年 OS: 77.9% vs. 84.6% (HR: 1.45; p=0.0163)* 5 年 PFS: 67.3% vs. 78.4% (HR: 1.72; p=0.0002)*
Cetuximab + RT vs. Cisplatin + RT	第 III 期非劣性 RCT (De-ESCA LaTE HPV) ^[21]	334 位低風險口咽癌 (T3-4N0, T1N1-T4N3)	2 年 OS: 89.4% vs. 97.5% (HR: 5.0; p=0.001) 2 年復發率: 16.1% vs. 6.0% (p=0.0007)
誘導性 TPF*3-> Cetuximab + RT [a] vs. 誘導性 TPF*3-> CCRT	第 II 期 RCT (TREMPIN) ^[22]	116 位具備全喉切除指徵的晚期第 III-IV 期鱗狀上皮喉部與下咽患者	3 個月喉部保留比率: 92% vs. 95% 3 個月喉部功能保留比率: 82% vs. 87% 18 個月 OS: 89% vs. 92%
Pembrolizumab	第 III 期 RCT	804 位局部晚期 (第	mEFS: 71.8 vs. 49.8 個月

[d] + CCRT vs. CCRT	(KEYNOTE-412) [45]	III-IV 期) 之頭頸癌患者	(HR 0.79; 95%CI 0.65-0.96)*
---------------------	-----------------------	------------------	-----------------------------

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; LRC: local and regional control rate; mOS: median overall survival; RCT: randomized controlled trial. SCC: squamous cell carcinoma.

[a] Cisplatin QW dose: 30-40 mg/m² IV QW*9 doses.

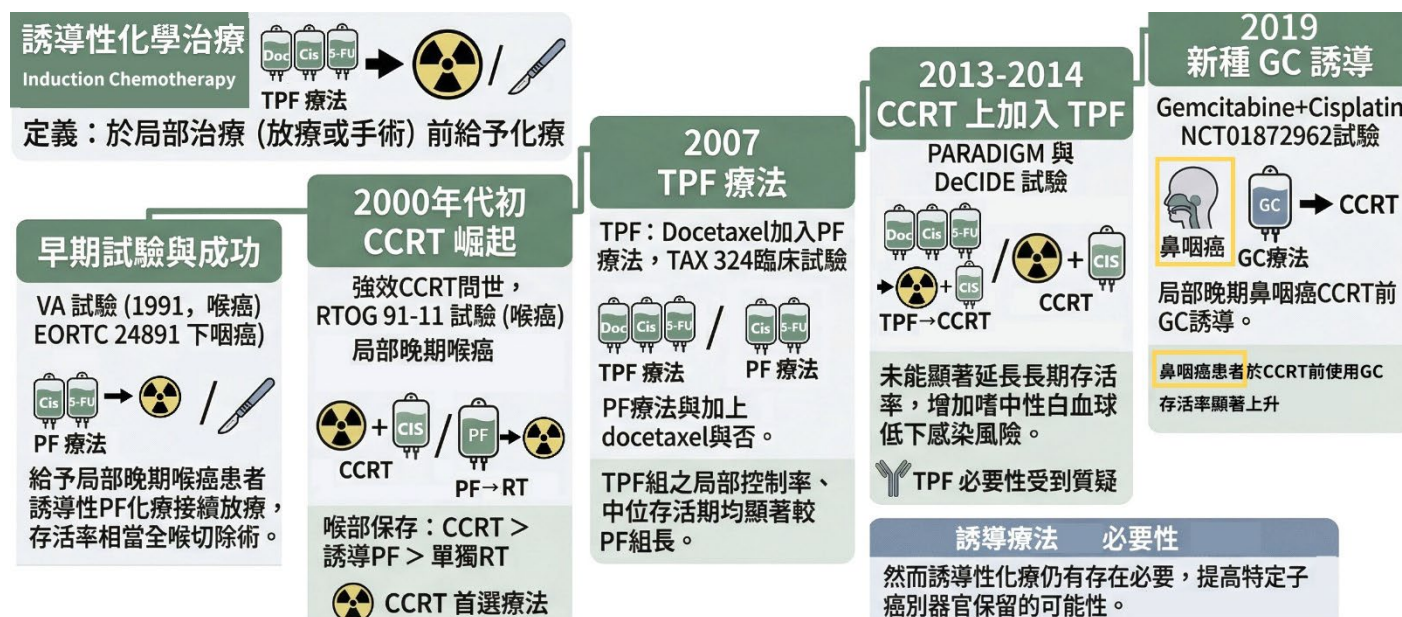
[b] Docetaxel 15 mg/m² IV QW*7 doses (maximum)

[c] Cetuximab 400 mg/m² IV Q2W, then 250 mg/m² IV Q2W

[d] Pembrolizumab 200 mg IV Q3W (RT 前一療程, RT 中兩療程, RT 後 14 療程)

4.3 誘導性化學治療 (Induction Chemotherapy)

- 誘導性化學治療之定義：於局部治療 (放療或手術) 前給予化療。
- 早期試驗的成功：誘導性化療後接續放療，在過往的研究被證實等同手術。進而在局部晚期喉癌與下咽癌患者大量使用，以避免手術之後遺症，並保存其器官功能。
- 近代實證結果：多項試驗 (如 DeCIDE 和 PARADIGM) 顯示，誘導性化療並未在 CCRT 的基礎上額外提升 OS。然而誘導性化療依然有存在的必要，能提高特定子癌別器官保留的可能性。



4.3.1 誘導性化療的歷史發展

- 1990 年代-誘導性 PF 療法：
 - 1991 年，美國退伍軍人事務部 (Veteran affairs) 研究發現，給予局部晚期喉癌患者施打誘導性 PF 化療接續放療，能達到與全喉切除術相當的存活率。雖然化療組的原

發部位復發率較高；但其遠端復發率較手術組低。[23]

- 1996 年，歐洲癌症研究組織主導的試驗-EORTC 24891 則探討誘導治療在下咽癌患者之效果，結果顯示相較於手術與放療組，誘導性 PF 化療接續放療的長期存活率相當。[24]
- PF 療法劑量：Cisplatin 100 mg/m² IV on D1, 5-FU 1000 mg IV (24-hrs continuous infusion) on D1-5 Q3W。共三療程。[24]
- 2000 年代初-CCRT 的崛起：在強效的 CCRT 療法問世後，化療何時配合放療成為一大未解的問題。RTOG 91-11 試驗因此納入了局部晚期喉癌患者，專門探討 CCRT、誘導性 PF 後 RT 或是單獨 RT 這三組間的治療效果。結果顯示三組中喉部保存率最高的為 CCRT，其次為誘導性 PF，最差為放療。此一結果削弱了誘導療法的必要性，並使 CCRT 成為晚期喉癌的首選療法。[25]
- 2007 年-Docetaxel 加入 PF 療法 (TPF)：第三期 TAX 324 臨床試驗，納入第 III/IV 期鱗狀上皮頭頸癌患者，並探討誘導性 PF 療法與加上 docetaxel 與否的效果。結果顯示 TPF 組別之局部控制率與中位數存活期均顯著較長。[26]
- 2013-2014 年-CCRT 上加入 TPF 誘導療法。兩項 RCT: PARADIGM 與 DeCIDE 試驗證實，CCRT 前加入 TPF 誘導療法無法顯著延長長期存活率，反而還會增加嗜中性白血球低下感染風險。這也讓 TPF 誘導療法的必要性受到質疑。[27][28]
- 2019 年-新種誘導療法 GC。NCT01872962 試驗證實，於局部晚期鼻咽癌患者 CCRT 之治療前，給予誘導療法 gemcitabine+cisplatin 能顯著延長存活率。[29]

4.3.2 誘導性化療在不同子癌別之建議 (局部晚期)

- 下咽癌與喉癌患者：若符合病灶小於 T4a 且符合全喉切除術之標準者，前導性化療能作為“喉部保留策略 (Larynx Preservation)”的一部分。NCCN 指引列為 2A 類建議。
- 聲門癌、聲門上喉癌及下咽癌患者：根據 RTOG 91-11 試驗的更新數據，前導性化療被 NCCN 指引列為 2A 類與 2B 類建議。
- p16 陰性及 p16 陽性口咽癌：不建議。
- 誘導化療後之治療反應：若誘導化療後達到完全 (CR) 或部分緩解 (PR)，隨後接受放療往往能避免不必要的喉部切除術，而成功保留發聲功能。且生存率與手術切除組相當。

誘導性化療在不同子癌別之建議 (局部晚期)

下咽癌與喉癌： 喉部保留策略

✓ **適用對象：**
病灶 < T4a 且
符合全喉切除術
標準者

✓ **目標：**
作為
“喉部保留策略”
的一部分

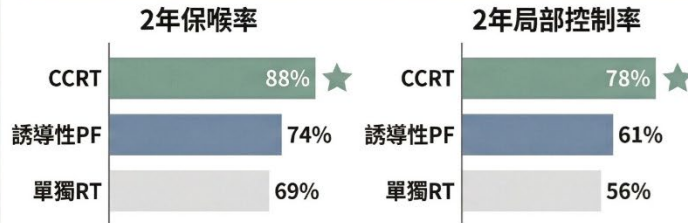
★ **NCCN指引：**
2A類建議

關鍵試驗：RTOG 91-11 (第III期RCT)

試驗設計與PICO

納入族群 (P)：局部晚期 (III/IV期) 喉癌患者

試驗/對照組 (I/C)：1. CCRT (Cisplatin) + RT
2. 誘導性PF → RT
3. 單獨RT

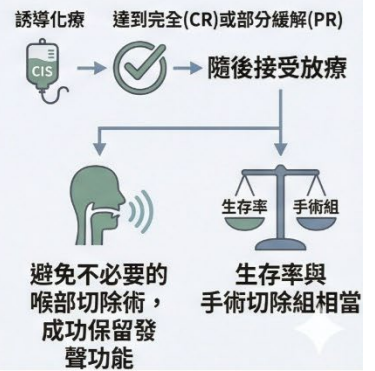


根據更新數據，NCCN列為2A類與2B類建議
(適用聲門癌、聲門上喉癌及下咽癌)

p16陰性及
p16陽性口咽癌

不建議

誘導化療後之治療反應



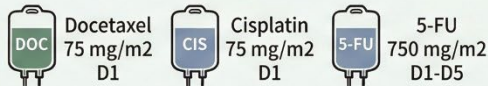
4.3.3 首選誘導性化療：TPF 療法

誘導性化療：TPF療法

首選誘導化療：TPF療法

• 目前誘導化療中的最佳選擇

TPF療法劑量



📅 療程：每3週共2至3個療程

相較於舊PF療法的優勢：展現顯著優勢

↑ 無惡化生存率 (mPFS) ↑ 局部控制率 ↑ 降低遠端轉移

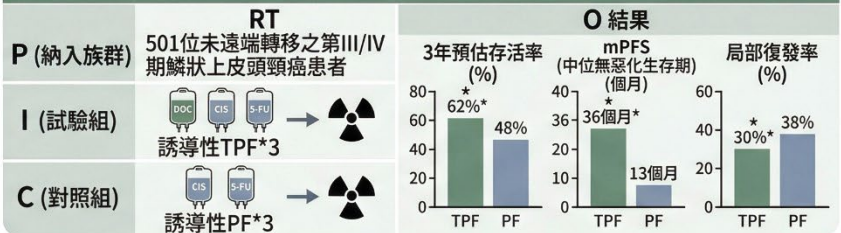
累積毒性考量

對於已接受過TPF誘導的患者，後續CCRT時不建議使用高劑量的Cisplatin三週療法 (100 mg/m² Q3W)



關鍵試驗：TAX 324 第III期 RCT

*代表具有統計學上之顯著差異



關鍵試驗：PARADIGM 第III期 RCT



關鍵試驗：DeCIDE 第III期 RCT

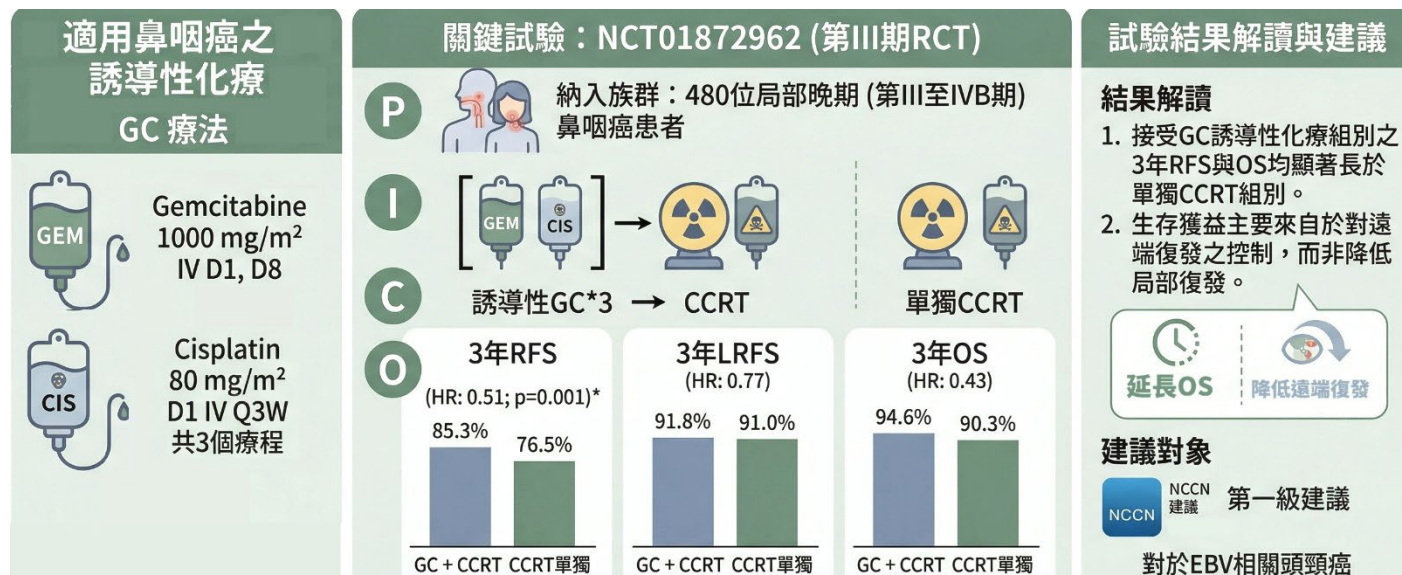


- TPF 療法：Docetaxel 75 mg/m² D1; Cisplatin 75 mg/m² D1; 5-FU 750 mg/m² D1-D5 Q3W*2 至 3 個療程。
- TPF 療法實證：目前誘導化療中的最佳選擇。相較於舊有的 PF 療法 (Cisplatin + 5-

FU)・TPF 在無惡化生存率、局部控制率及降低遠端轉移方面均展現了顯著優勢。^[25]

- **累積毒性考量**：對於已接受過 TPF 誘導的患者，後續 CCRT 時不建議使用高劑量的 Cisplatin 三週療法，以避免累積毒性導致患者無法完成療程。

4.3.4 替代性誘導性化療：GC 療法 (適用鼻咽癌)



- **GC 療法**：Gemcitabine 1000 mg/m² IV D1, D8; Cisplatin 80 mg/m² D1 IV Q3W 共 3 個療程。
- **關鍵試驗**：NCT01872962 試驗比較鼻咽癌患者，於 CCRT 前接受 GC 誘導性化療與否。結果顯示接受 GC 誘導性化療組別之 3 年 RFS 與 OS 均顯著長於單獨 CCRT 組別。而 GC 誘導療法之生存獲益，主要來自於對遠端復發之控制，而非降低局部復發。^[29]
- **建議對象**：對於 EBV 相關頭頸癌，NCCN 指引給予第一級的建議。

表 4.3 誘導性化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
誘導性 PF*3 -> RT vs. 手術 -> RT	第 III 期 RCT (VA trial 268) ^[23]	332 位第 III/IV 期鱗狀上皮喉癌患者	2 年存活率: 68% vs. 68% (p=0.98) 原發復發率: 12% vs. 2% (p=0.001)* 遠端復發率: 11% vs. 17% (p=0.001)*
誘導性 PF*3 -> RT	第 III 期 RCT	194 位局部晚期下	10 年 OS: 13.1% vs. 13.8%

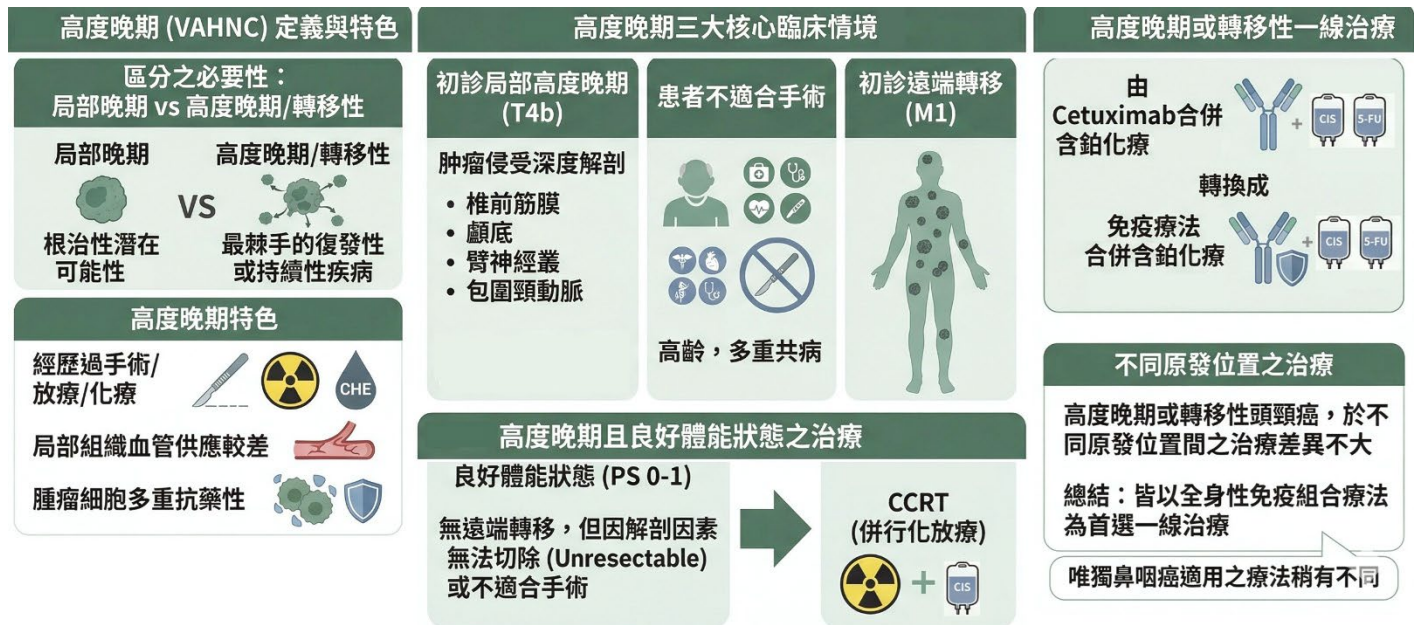
vs. 手術 -> RT	(EORTC 24981) ^[24]	咽癌患者	10 年 PFS: 10.8% vs. 8.5%
CCRT (Cisplatin) -> RT vs. 誘導性 PF -> RT vs. 單獨 RT	第 III 期 RCT (RTOG 91-11) ^[25]	局部晚期 (III/IV 期) 喉癌患者	2 年保喉率: 88% vs. 74% (p=0.005)* vs. 69% (p<0.001)* 2 年局部控制率: 78% vs. 61%* vs. 56%*
誘導性 TPF*3 -> RT vs. 誘導性 PF*3 -> RT	第 III 期 RCT (TAX 324) ^[26]	501 位未遠端轉移之第 III/IV 期鱗狀上皮頭頸癌患者	3 年預估存活率: 62% vs. 48% (HR: 0.70, p=0.006)* mPFS: 36 vs. 13 個月 (HR: 0.71, p=0.004)* 局部復發率: 30% vs. 38% (p=0.04)*
誘導性 TPF*2 -> CCRT vs. CCRT	第 III 期 RCT (PARADIGM) ^[27]	145 位不適合手術之新診斷頭頸癌患者	3 年 OS: 73% vs. 78% (HR: 1.09 p=0.77)
誘導性 TPF*2 -> CCRT vs. CCRT	第 III 期 RCT (DeCIDE) ^[28]	280 位未遠端轉移之 N2/N3 鱗狀上皮頭頸癌患者	30 個月 OS: 75% vs. 73% (HR: 0.92; p=0.70) DFS: 69% vs. 64% (HR: 0.84; p=0.39)
誘導性 GC*3 -> CCRT vs. CCRT	第 III 期 RCT (NCT01872962) ^[29]	480 位局部晚期 (第 III 至 IVB 期) 鼻咽癌患者	3 年 RFS: 85.3% vs. 76.5% (HR: 0.51; p=0.001)* 3 年 LRFS: 91.8% vs. 91.0% (HR: 0.77) 3 年 OS: 94.6% vs. 90.3% (HR: 0.43)

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; EORTC: European organisation for research and treatment of cancer; GC: gemcitabine/cisplatin; HR: hazard ratio; LRFS: locoregional recurrence survival; mPFS: median progression-free survival; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial. RFS: recurrence-free survival; TPF: docetaxel/cisplatin/5-FU; VA: veteran affair. *代表具有統計學上之顯著差異

第五章：高度晚期與轉移性頭頸癌之治療策略

5.1 高度晚期 (Very Advanced Head and Neck Cancer, VAHNC)

- **區分之必要性：**局部晚期與高度晚期/轉移性的差別在於根治性潛在可能性。高度晚期/轉移性是最為棘手的復發性或持續性疾病。
- **高度晚期特色：**這類患者往往已經歷過手術、放射治療或化學治療的洗禮，其局部組織血管供應較差，且腫瘤細胞可能已產生多重抗藥性。
- **治療目標：**在根治與緩解症狀之間取得精確平衡。



5.1.1 高度晚期頭頸癌 (VAHNC) 定義

高度晚期代表了一組解剖結構複雜、病理行為侵略性強且治療挑戰極大的疾病群組。主要涵蓋了三大核心臨床情境：

- **初次診斷且局部高度晚期的疾病 (T4b 期)**，意即腫瘤已侵犯至深部解剖構造，如椎前筋膜、顱底、臂神經叢或包圍頸動脈等關鍵血管。或若患者雖非 T4b，但存在技術上無法切除的區域淋巴結轉移。
- **患者體質因高齡、多重共病而不適合接受根治性手術。**
- **初診時即已發生遠端轉移 (M1) 的病例。**

5.1.2 高度晚期且良好體能狀態 (PS 0-1) 之治療

- 對於體能狀態良好且無遠端轉移，但因解剖因素無法切除 (Unresectable) 或不適合手術

的患者，CCRT 是標準的根治手段。

5.2 高度晚期或轉移性頭頸癌 (M1, 第 IV 期) 的一線治療

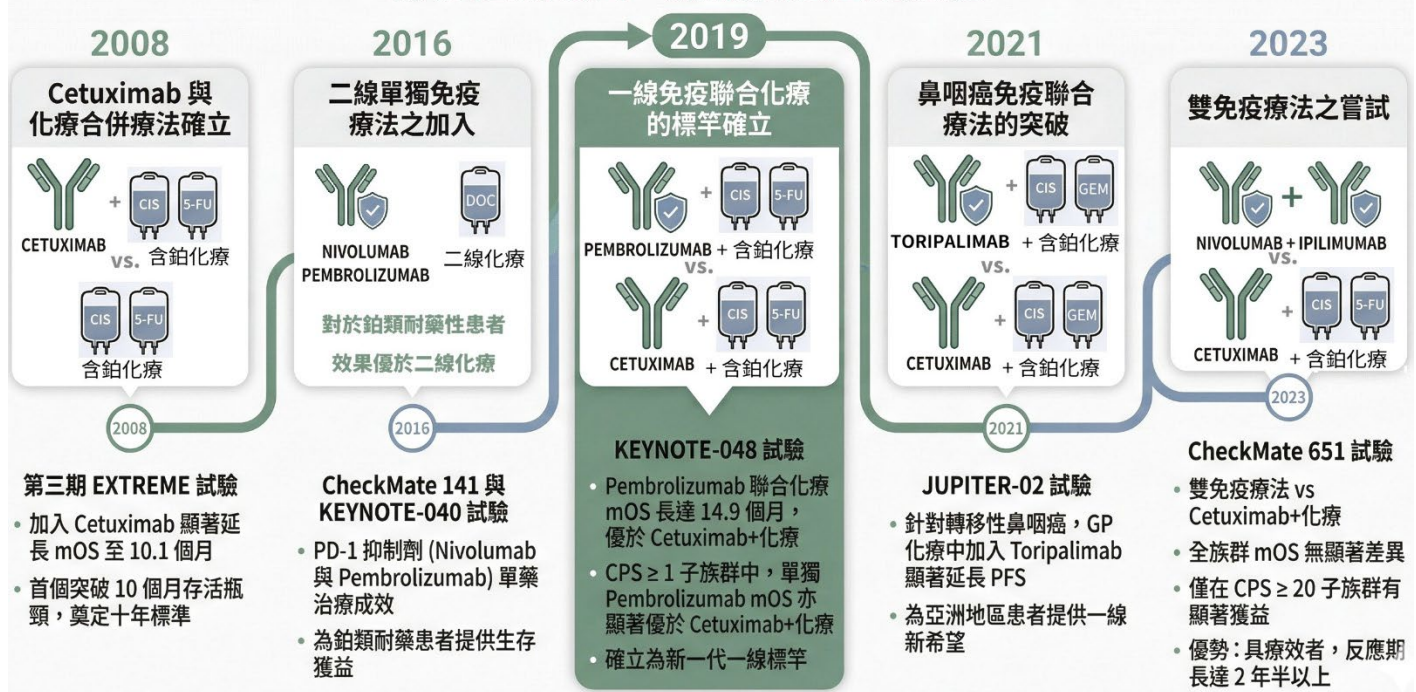
- **首選一線療法之典範轉移**：在轉移性頭頸癌治療中，免疫治療 (Immunotherapy) 的加入使得一線療法的治療典範由 **Cetuximab 合併含鉑化療**，轉換成**免疫療法合併含鉑化療**。
- **不同原發位置之治療**：高度晚期或轉移性頭頸癌，於不同原發位置間之治療差異不大，皆以全身性免疫組合療法為首選一線治療，唯獨鼻咽癌適用之療法稍有不同。

轉移性頭頸癌常用療法與劑量：(詳細試驗結果見表 5.2)

Cetuximab 合併療法 (EXTREME)：(至多六療程) ^[30]
• Cetuximab LD 400 mg/m² IV, then 250 mg/m² QW (療程結束後，維持劑量 500 mg/m² IV Q2W 直到復發) • Cisplatin 100 mg/m² IV D1 or Carboplatin AUC 5 IV D1 Q3W • 5-FU 1000 mg/m²/d IV D1-D4 Q3W
Cetuximab 合併療法 (TPExtreme)：(至多四療程) ^[31]
• Cetuximab LD 400 mg/m² IV, then 250 mg/m² QW (療程結束後，維持劑量 500 mg/m² IV Q2W 直到復發) • Cisplatin 75 mg/m² IV D1 • Docetaxel 75 mg/m² IV D1 (給藥方便性較 5-FU 四天療程高)
Pembrolizumab 合併療法：(至多六療程) ^[34]
• Pembrolizumab 200 mg IV D1 Q3W • Cisplatin 100 mg/m² IV D1 or Carboplatin AUC 5 IV D1 Q3W • 5-FU 1000 mg/m²/d IV D1-D4 Q3W
Toripalimab 或 Tislelizumab 合併療法：(四至六療程，僅適用鼻咽癌) ^[35]
• Toripalimab 240 mg IV D1 Q3W or Tislelizumab 200 mg IV Q3W • Gemcitabine 1000 mg/m² IV D1, D8 Q3W • Cisplatin 100 mg/m² IV D1 or Carboplatin AUC 5 IV D1 Q3W
Nivolumab + Ipilimumab 雙免疫療法^[36]
• Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W • Ipilimumab 1 mg/kg IV Q6W

5.2.1 一線療法之歷史演進

轉移性頭頸癌一線療法之歷史演進



- 2008 年，Cetuximab 與化療合併療法確立：第三期 EXTREME 試驗證實，於原有的含鉑化療中加入 Cetuximab，能顯著延長 mOS 至 10.1 個月。此為首個在轉移性頭頸癌一線治療中突破 10 個月存活瓶頸的試驗，奠定了此療法在隨後十年的標準治療地位。^[30]
- 2016 年，二線單獨免疫療法之加入：CheckMate 141 與 KEYNOTE-040 試驗分別證實了 PD-1 抑制劑 (Nivolumab 與 Pembrolizumab) 單藥治療於二線療法的成效。此兩項二線療法的突破，為鉑類耐藥患者提供了顯著的療效與生存獲益。^{[32][33]}
- 2019 年，一線免疫聯合化療的標竿確立：KEYNOTE-048 試驗將 Pembrolizumab 聯合化療與傳統 EXTREME 方案進行對照。結果顯示，免疫聯合組的 mOS 長達 14.9 個月，顯著優於 Cetuximab 合併化療組。且在 CPS ≥ 1 之子族群中，單獨使用 pembrolizumab 組別之 mOS，顯著優於 Cetuximab 合併化療組。此結果確立了免疫聯合療法作為新一代一線治療標竿，將生存期推升至接近 15 個月。^[34]
- 2021 年，鼻咽癌免疫聯合療法的突破：JUPITER-02 試驗證實，針對轉移性鼻咽癌，在標準 GP 化療中加入免疫藥物 Toripalimab 能顯著延長 PFS。該療法對於鼻咽癌高盛行率的亞洲地區患者，提供一線新的希望。^[35]
- 2023 年，雙免疫療法之嘗試：CheckMate 651 試驗比較雙免疫療法 Nivolumab + Ipilimumab 與 Cetuximab 合併化療組之效果。結果顯示全族群在 mOS 上無顯著差異；雙免疫療法僅有在 CPS ≥ 20 之子族群有顯著獲益。然而雙免疫療法的另一項優勢在於，對於具療效之患者，其維持反應期能長達 2 年半以上。^[36] (詳細試驗結果見表 5.2)

5.2.2 免疫檢查點抑制劑之適用考量

- **CPS ≥ 1 的患者**：Pembrolizumab 單藥治療是首選之一。儘管其初期反應率可能低於化療組合，但一旦產生反應，其緩解時間通常極其持久，且副作用遠輕於化療。^[34]
- **不論 CPS 分數 (體能良好者)**：Pembrolizumab 合併 Cisplatin/Carboplatin 及 5-FU 的三藥組合，在整體生存率上展現了跨群組的獲益。這對於需要快速縮小腫瘤以緩解症狀 (如疼痛、出血或壓迫) 的患者尤為重要。^[34]
- **PD-L1 陰性 (CPS < 1) 或體能稍差患者**：EXTREME 療法或其改良版 TPExtreme 療法 (Docetaxel 取代 5-FU) 仍具備其治療地位。^{[30][31]}

表 5.2 轉移性頭頸癌一線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Cetuximab + Cis/Carbo + 5-FU vs. Cis/Carbo + 5-FU	第 III 期 RCT (EXTREME) ^[30]	442 位復發或轉移性 SCCHN 患者	mOS: 10.1 vs. 7.4 個月 (HR: 0.80; ; p=0.04)* mPFS: 5.6 vs. 3.3 個月 (HR: 0.54 p<0.001)* AEs $\geq$ grade 3: 19% vs. 13%
Cetuximab + Cis + docetaxel vs. Cetuximab + Cis + 5-FU	第 II 期 RCT (TPExtreme) ^[31]	541 位復發或轉移性 SCCHN 患者	mOS: 14.5 個月 vs. 13.4 (HR: 0.89; p=0.23) AEs $\geq$ grade 3: 81% vs. 93% (p<0.0001)*
Pembrolizumab + Cis/Carbo + 5-FU v.s Pembrolizumab vs. Cetuximab + Cis/Carbo + 5-FU	第 III 期 RCT (KEYNOTE-048) ^[34]	882 位高度晚期或轉移性 SCCHN 患者	mOS: 13.0* vs. 11.6 vs. 10.7 個月 (HR: 0.77; p=0.0034)* TRAEs $\geq$ grade 3: 85% vs. 55% vs. 82% [CPS ≥ 1 子族群分析] mOS: 13.6* vs. 12.3* vs. 10.3 個月 (p=0.0086; p<0.0001)*
Toripalimab + GP vs. GP	第 III 期 RCT (JUPITER-02) ^[35]	289 位復發或轉移性鼻咽癌患者 (族群主要為東亞)	mPFS: 21.4 vs. 8.2 個月 (HR: 0.52; p<0.01)* mOS: NR vs. 33.7 個月 (HR:

		人)	0.63; p=0.008)* ≥G3 AEs: 89.7% vs. 90.2%
Tislelizumab + GP vs. GP	第 III 期 RCT (RATIONALE-309) ^[37]	289 位未經治療之復發或轉移性鼻咽癌患者	mPFS: 9.8 vs. 7.6 個月 (HR 0.54 [95%CI: 0.38-0.76])* mOS: NR vs. 23 個月 (HR 0.60 [95% CI: 0.35-1.01])
Camrelizumab + GP v.s GP	第 III 期 RCT (CAPTAIN-1st) ^[38]	263 位未經治療之復發或轉移性鼻咽癌患者	mPFS: 9.7 vs. 6.9 個月 (HR: 0.54; p=0.0002)* SAEs: 44% vs 37%
Nivolumab + Ipilimumab vs. Cetuximab + Cis/Carbo + 5-FU	第 III 期 RCT (CheckMate 651) ^[36]	947 位未經全身性療法之高度晚期或轉移性 SCCHN 患者	mOS: 13.9 vs. 13.5 個月 (HR: 0.95; p=0.4951) [CPS≥20 子族群分析] mOS: 17.6 vs. 14.6 個月 (HR: 0.78; p=0.0469)* mDOR: 32.6 vs. 7.0 個月

AEs: adverse events; Carbo: carboplatin; Cis: cisplatin; GP: gemcitabine + cisplatin/ carboplatin. NR: not reached; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; SAEs: serious adverse events; SCCHN: squamous cell carcinoma of head and neck; TRAEs: treatment-related adverse events.

*顯示該項結果於兩組間具有統計學顯著差異。

5.3 復發性或持續性疾病之治療

- 當疾病在先前的照射範圍內復發，或初次 CCRT 後腫瘤仍持續存在時，後續局部治療的成功率較低。醫療團隊需仔細考量手術切除之可行性，與再放射治療之控制率。

復發性或持續性疾病之治療

疾病在先前的照射範圍內復發，
或初次CCRT後腫瘤仍持續存在時

後續局部治療的
成功率較低

醫療團隊考量
手術切除之可行性 VS 再放射治療之控制率

5.3.1 可切除性與救治性手術

若復發病灶技術上可切除，
且患者體能可耐受大重建手術
尋求長期生存的最佳機會

手術後挑戰

- 切緣評估極其困難
 - 組織纖維化 (Fibrosis) 與變色



術後病理顯示
包膜外侵犯 (ENE)
或切緣陽性

- 進一步的全身性治療
 - EGFR 免疫療法
- 特定條件下再放射治療

5.3.2 再放射治療 (Re-irradiation, Re-RT) 的風險分層

無法手術或拒絕手術患者 一唯局部控制手段

時間間隔	體能狀態	器官累積暴露劑量
- 距離前次放射治療至少需6個月以上 - 最好超過一年	- 良好自我照護能力 - 理解嚴重併發症 - 頸動脈破裂 - 軟組織壞死	嚴謹考量疊加劑量至腦幹、脊髓、喉部
再放射治療技術選擇		
強度調控放射治療 (IMRT) 基礎	質子治療 (PBT) - 物理特性 (Bragg Peak) 劑量腫瘤精準停止 - 已經接受過大劑量神經構造	立體定位放射治療 (SBRT) - 極小體積 (< 25 cc) - 結節狀復發 - 極陡峭劑量梯度 3至5次內完成 - 減少患者負擔

5.3.1 可切除性與救治性手術 (Salvage Surgery) ^[10]

若復發病灶技術上可切除，且患者體能可耐受大型重建手術之執行，手術通常是尋求長期生存的最佳機會。

- 復發手術後的切緣評估極其困難，因為先前的放療會導致組織纖維化 (Fibrosis) 與變色
- 若術後病理顯示存在包膜外侵犯 (ENE) 或切緣陽性，建議應強烈考慮進一步的全身性治療或在特定條件下後，再進像放射治療。

5.3.2 再放射治療 (Re-irradiation, Re-RT) 的風險分層 ^[10]

對於無法手術或拒絕手術的局部復發患者，再照射是唯一的局部控制手段。以下是根據復發風險分層之篩選標準：

- 時間間隔：**距離前次放射治療至少需 6 個月以上，最好超過一年。
- 體能狀態：**患者必須具備良好的自我照護能力，並能理解再照射可能導致的嚴重併發症 (如頸動脈破裂、軟組織壞死)。
- 器官累積暴露劑量：**放射治療師需嚴謹考量到患者之前的照射計畫，精確疊加兩次放療對腦幹、脊髓及喉部的累積劑量。

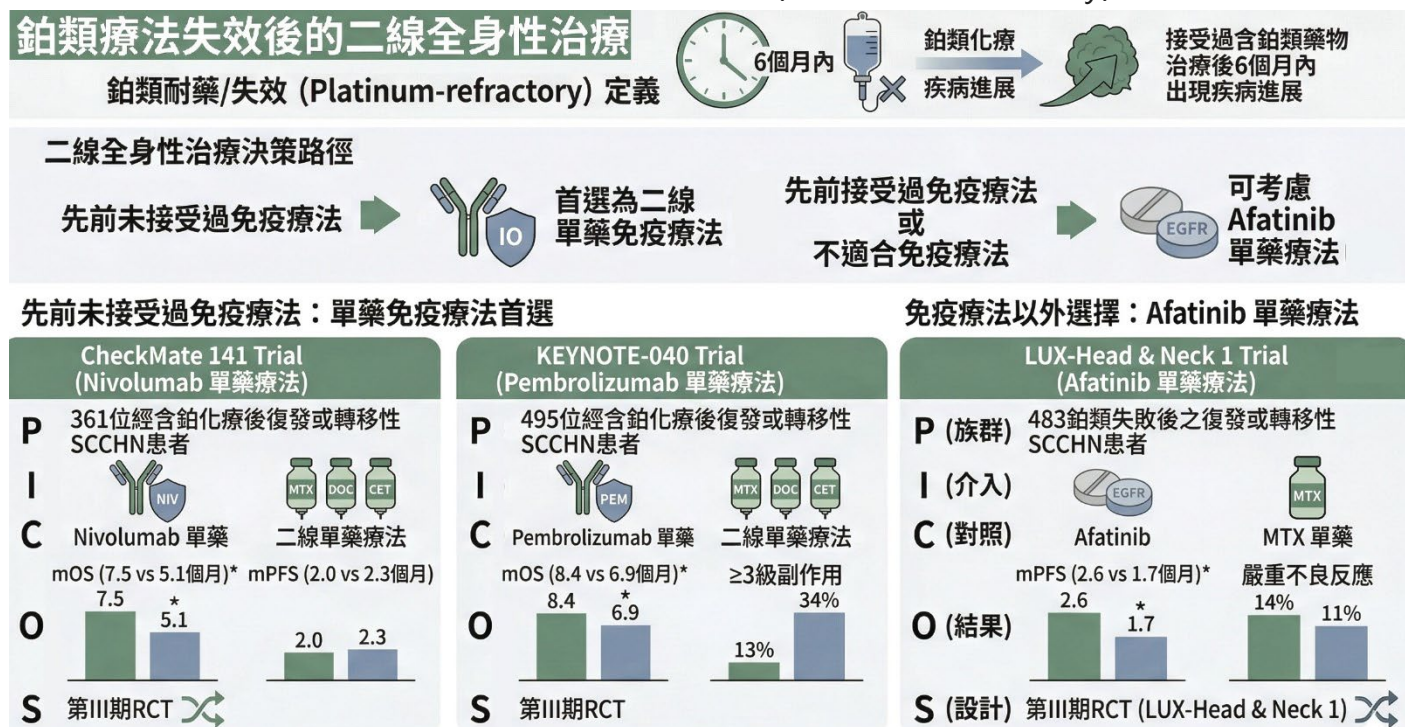
再放射治療技術選擇：

- 強度調控放射治療 (IMRT)** 是基礎。

- **質子治療 (Proton-base therapy, PBT)**：其物理特性-布拉格尖峰 (Bragg Peak) 允許劑量在到達腫瘤後精準停止，這對於已經接受過大劑量照射的神經構造而言，提供了最後一層保護。
- **立體定位放射治療 (SBRT)**：適用於極小體積 (< 25 cc) 的結節狀復發，能以極陡峭的劑量梯度在 3 至 5 次內完成照射，減少了患者往返醫院的負擔。

5.3.3 鉑類藥物失效後的二線全身性治療^[10]

- **鉑類耐藥/失效 (Platinum-refractory) 定義**：對於在接受過含鉑類藥物治療後 6 個月內出現進展的患者，這被定義為對鉑類耐藥/失效 (Platinum-refractory)。



- 對於這類患者，須根據先前接受過之療法以決定二線選擇：
 - 先前未接受過免疫療法：根據 CheckMate 141 與 KEYNOTE-040 第三期試驗結果，Nivolumab 或 Pembrolizumab 之單藥療法，其 mOS 均顯著長於傳統第二線單藥化療或標靶。此類患者首選為二線單藥免疫療法。
 - 除免疫療法外之二線療法：Afatinib 單藥療法。對於不適合使用免疫治療，或是經免疫治療後復發的二線患者，Afatinib 是可行的選擇。

表 5.3 轉移性頭頸癌後線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Nivolumab vs. 二	第 III 期 RCT	361 位經含鉑化療	mOS: 7.5 vs. 5.1 個月 (HR:

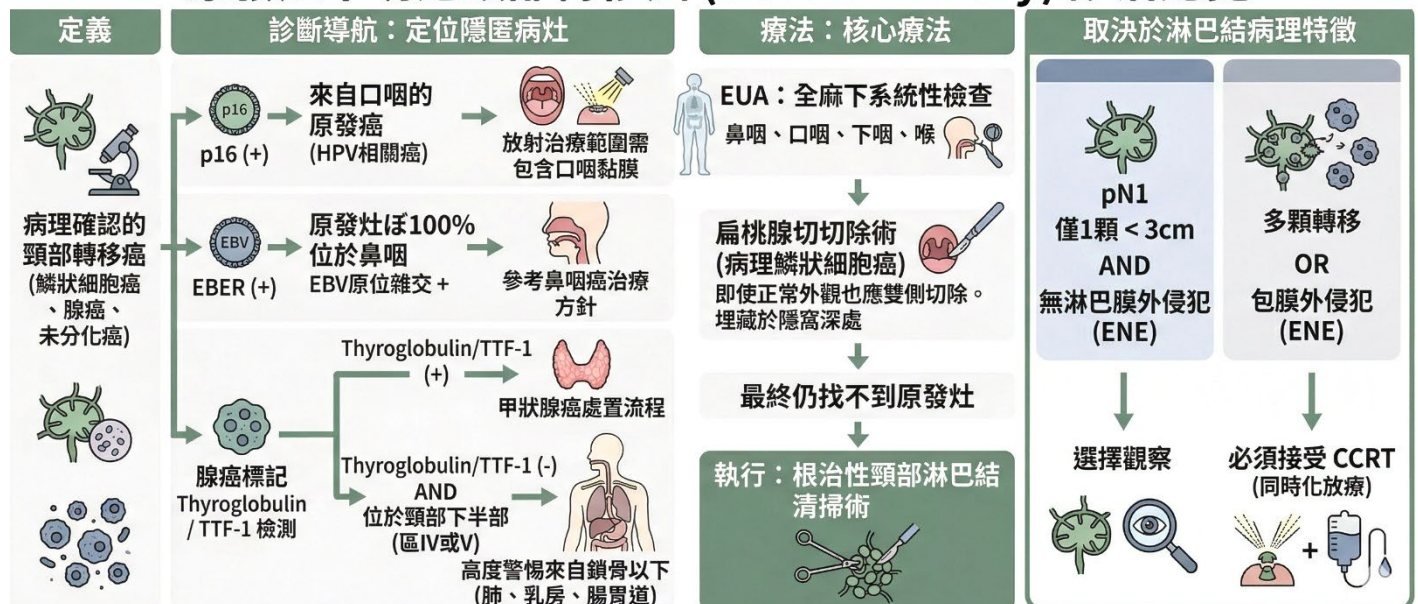
線單藥療法 (MTX, docetaxel, or cetuximab)	(CheckMate 141) ^[32]	後復發或轉移性 SCCHN 患者	0.70; p=0.01)* mPFS: 2.0 vs. 2.3 個月 (HR: 0.89 p=0.32)
Pembrolizumab vs. 二線單藥療法 (MTX, docetaxel, or cetuximab)	第 III 期 RCT (KEYNOTE-040) ^[33]	495 位經含鉑化療後復發或轉移性 SCCHN 患者	mOS: 8.4 vs. 6.9 個月 (HR: 0.80, p=0.0161)* TRAEs ≥ grade 3: 13% vs. 34%
Afatinib (40 mg QD) vs. MTX	第 III 期 RCT (LUX-Head & Neck 1) ^[39]	483 鉑類失敗後之復發或轉移性 SCCHN 患者	mPFS: 2.6 vs. 1.7 個月 (HR: 0.80; p=0.030)* SAEs: 14% vs. 11%

mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; MTX: methotrexate; SCCHN: squamous cell carcinoma of head and neck; RCT: randomized controlled trial; SAEs: serious adverse events; TRAEs: treatment-related adverse events.

*顯示該項結果於兩組間具有統計學顯著差異。

5.4 原發灶不明之頸部轉移癌 (Occult Primary) ^[10]

原發灶不明之頸部轉移癌 (Occult Primary) 診治總覽



- 當頸部出現經病理確認的鱗狀細胞癌、腺癌或未分化癌轉移，但經過臨床與影像檢查皆找不到原發位置時，即稱為原發灶不明癌。這在頭頸部癌症中約佔 3 至 5%，且多發生在頸部淋巴結 II 區或 III 區。

- 診斷的核心在於找出那極細小的隱匿病灶。首選步驟是進行全身麻醉下的全身檢查，這包括對鼻咽、口咽 (舌根與扁桃腺)、下咽與喉部的直視視診與觸診。指引特別指出，針對病理分型為鱗狀細胞癌的案例，應進行雙側扁桃腺切除術，即使外觀正常，因為隱匿病灶常埋藏於扁桃腺隱窩深處。

5.4.1 生物標記之判讀

在當前的診療流程中，分子標記檢測已成為定位原發灶的導航儀：

- **p16 陽性**：若淋巴結轉移灶為 p16 陽性，臨床上應將其視為**來自口咽的原發癌**進行處理，因為 HPV 相關癌症絕大多數起源於此。放射治療範圍應包含口咽黏膜區。
- **EBER (EBV-encoded RNA) 陽性**：若 EBV 原位雜交檢測為陽性，則原發灶幾乎百分之百位於鼻咽。治療方針應完全參考鼻咽癌之治療。
- **腺癌標記**：若轉移灶為腺癌，需加做 Thyroglobulin 與 TTF-1 檢測。若為陽性，應轉向**甲狀腺癌的處置流程**；若為陰性且位於頸部下半部 (區 IV 或 V)，則需高度警惕來自鎖骨以下 (如肺、乳房、腸胃道) 的隱匿病灶。

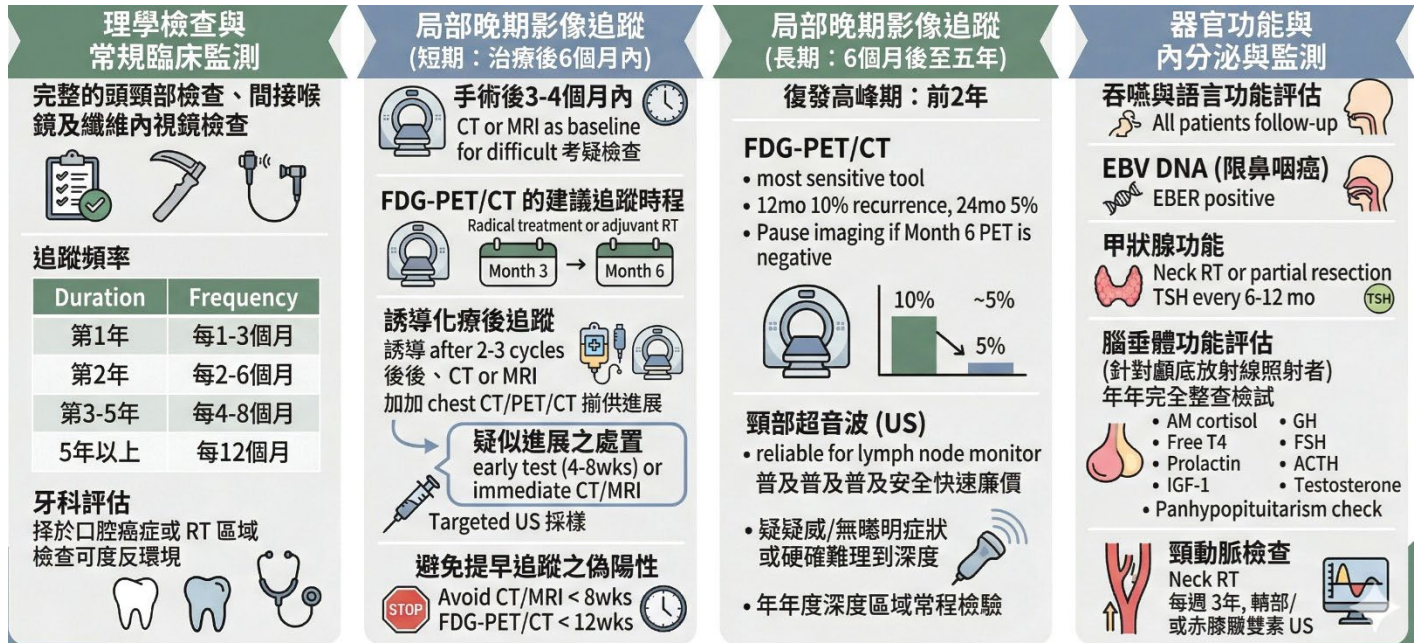
5.4.2 原發灶不明之治療

- **療法**：若最終仍找不到原發灶，建議執行**根治性頸部淋巴結清掃術**。
- **術後的輔助治療**：取決於淋巴結的病理特徵。
 - 若僅有一顆小於 3 公分且無淋巴膜外侵犯 (ENE) 的淋巴結 (pN1)：可選擇觀察。
 - 若存在多顆轉移或包膜外侵犯：則必須接受 CCRT。

第六章、頭頸癌治療後之追蹤與支持性療法

頭頸癌的成功治療不僅依賴精準的打擊腫瘤，更依賴如何讓患者度過治療期間的各種生理危機。這需要營養師、語言治療師及護理團隊的高度介入。

6.1 治療後追蹤^[10]



理學檢查與常規臨床監測：

- 完整的頭頸部檢查、間接喉鏡及纖維內視鏡檢查，建議之追蹤頻率如下：
 - 第1年：每1-3個月一次。
 - 第2年：每2-6個月一次。
 - 第3-5年：每4-8個月一次。
 - 5年以上：每12個月一次。
- 牙科評估：針對口腔癌或口腔受放射治療顯著照射的部位，評估是否有復發跡象。
- 局部晚期影像追蹤 (短期：治療後6個月內)：
 - 對於解剖結構變動較大、理學檢查困難的患者：應在手術後3-4個月內進行CT或MRI，作為未來對照的新基準。
 - 疑似進展之處置：若懷疑治療無效或疾病進展，可提早於治療後4-8週檢測，甚至根據臨床狀況立即進行CT/MRI。針對可疑組織，可利用頸部超音波進行針對性採樣。
 - 避免提早追蹤之偽陽性：在無明確復發徵兆下，應避免在8週內進行CT/MRI，或在12週內進行FDG-PET/CT，因為此時偽陽性率極高。

- **PET/CT 的建議追蹤時程**：根治性治療或輔助放療後第 3 個與第六個月進行 FDG-PET/CT。
 - **誘導化療後追蹤**：建議在 2-3 個誘導療程後進行 CT 或 MRI。若懷疑有局部或遠端轉移進展，可加作胸部 CT 或 PET/CT。
 - **局部晚期影像追蹤 (長期：6 個月後至五年)**：
 - **復發高峰期**：前 2 年為頭頸癌復發之高峰。
 - **FDG-PET/CT**：被認為是敏感度最高的工具。研究顯示治療後 12 個月的 PET 可在 10% 患者中發現復發或第二原發癌；24 個月時則約為 5%。無症狀患者透過 PET 發現的病灶多位於遠端轉移處。
 - **PET/CT 的建議追蹤時程**：若第 6 個月的第二次 PET 仍為陰性，則可暫緩影像追蹤。
 - **頸部超音波 (US)**：為監測淋巴結復發的可靠工具，具備普及、安全、快速且廉價的優點。當出現可疑或模稜兩可的症狀時，建議進行頸部超音波。對於理學檢查無法觸及的深部區域，可考慮每年進行一次常規影像檢查。
 - **EBV DNA (限鼻咽癌)**：針對 EBER 陽性者，考慮監測 EBV DNA (category 2B)。
- 器官功能與內分泌與監測：**
- **吞嚥與語言功能評估**：所有患者均須追蹤其吞嚥與發聲功能。
 - **腦垂體功能評估 (針對顱底放射線照射者，category 2B)**：建議每年檢測，項目包含：
 - AM cortisol、GH、Free T4、Prolactin、IGF-1、LH、FSH、ACTH 及 Testosterone。以評估完整的腦垂體功能是否有低下問題 (Panhypopituitarism)。
 - **甲狀腺功能**：若曾接受頸部照射或甲狀腺部分切除，應每 6-12 個月監測一次 TSH。
 - **頸動脈檢查**：若頸部曾受照射，考慮每 3 年進行一次頸部靜脈/動脈雙向超音波檢查。

6.2 營養評估與管理

- **體重減輕是頭頸癌患者最常見的併發症**，這是因為放射治療可能有放射性口腔黏膜炎、唾液腺損傷與口乾症、味覺改變、甚至是長期肌肉纖維化，將大大影響口部喉部咀嚼、吞嚥等連貫性功能。一旦發生營養不足，將增加併發症發生之可能。故治療前與治療期間需持續評估體重與營養。

重點監測對象：

- 體重顯著減輕者：過去 1 個月下降 5%，或 6 個月內下降 10%。
- 治療前因疼痛或腫瘤侵犯導致吞嚥困難者。

頭頸癌之營養評估與管理

持續評估與中長期支持的路徑

營養不足風險與原因



1. 營養監測與重點對象



持續評估
 治療前與治療期間持續
 評估體重與營養

重點監測對象

體重顯著減輕者

過去1個月下降 6個月內下降
>5% 或 >10%
 (最常規評估指標)

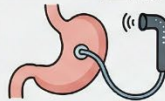


治療前吞嚥困難者

因疼痛或腫瘤侵犯
 導致吞嚥困難

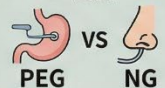
2. PEG 預防性放置 (治療前)

PEG 經皮內視鏡胃造口術 簡介



- 內視鏡引導，非開腹術式
- 建立通道直通胃部
- 提供中長期營養支持
- 使用於 HNC 治療時程

PEG 優勢



比 NG 管更穩定之中長期支持
 併發症較少
 不影響吞嚥復健之進度

建議預先放置餵食管準則

- 治療前嚴重體重減輕: >5%/>10%
- 持續脫水、嚴重厭食、疼痛影響進食
- 重大共病伴隨脫水/營養不良可能惡化
- 吸入肺部高風險患者 (e.g., 心肺功能不全)
- 預期大範圍、高劑量放射治療，可能導致長期吞嚥障礙

3. PEG 反應性放置 (治療期間)



未預先放置者

治療期間每週監測



符合以下 2 項或以上準則應考慮放置

- 預期攝取不足 (< 能量需求 60%) 超過 10 天
- 1 個月內體重減輕 ≥ 5%
- 嚴重黏膜炎、吞嚥疼痛、或 3 級以上吞嚥困難/吸入
- 年齡大於 60 歲



經口進食建議

只要吸入風險較低，鼓勵嘗試經口進食
 即使放置了餵食管

6.2.1 預防性放置經皮胃造口餵食管 (Prophylactic Placement of PEG) [40]

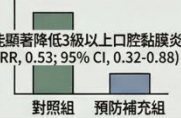
PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy) 經皮內視鏡胃造口術：是一種透過內視鏡引導，在腹壁建立通道並直接將餵食管置入胃部的技術。由於使用內視鏡定位，不須開腹之較低侵入性術式。主要用於頭頸癌或食道癌治療期間，提供中長期的營養支持。

- **PEG 優勢**：提供了一個比鼻胃管 (NG tube) 更穩定且中長期的營養支持路徑。且併發症較少，也不會影響吞嚥復健之進度。
- **PEG 不建議對象**：體能狀態良好且無顯著體重減輕、無呼吸道阻塞或嚴重吞嚥困難者。
- **建議預先放置餵食管**：
 - 治療前嚴重體重減輕 (1 個月內 >5% 或 6 個月內 >10%)
 - 持續脫水、嚴重厭食或疼痛影響進食者
 - 伴隨可能因脫水或營養不良而惡化的重大共病
 - 吸入肺部 (Aspiration) 之高風險患者：如心肺功能不全患者
 - 預期將接受大範圍、高劑量放射治療，可能導致長期吞嚥障礙者
- **經口進食時機**：即使放置了胃造口之餵食管，只要在吸入風險較低情況下，仍應鼓勵患者嘗試經口進食。

6.2.2 反應性放置 (Reactive Placement of PEG)

- 若治療前未放置，治療期間每週監測。
- 若符合以下兩項或以上準則應考慮放置：
 - 預期攝取不足 (低於預估能量需求的 60%) 超過 10 天。
 - 1 個月內體重減輕 $\geq 5\%$ 。
 - 嚴重黏膜炎、吞嚥疼痛或 3 級以上的吞嚥困難/吸入 (Aspiration)
 - 年齡大於 60 歲。

6.3 功能與副作用評估

言語與吞嚥功能		口腔黏膜炎預防與疼痛控制	
監測工具  臨床吞嚥評估  纖維內視鏡吞嚥檢查 (FEES)  螢光顯影吞嚥檢查 (VFSS)		治療引起之黏膜損害  ● 常導致極度疼痛，甚至治療中斷。 ● CCRT 患者風險更高。 ● 建議止痛藥物或局部漱口水。	
復健方式  透過範圍運動與強化練習維持口咽活動度		口腔基礎照護 (MASCC/ISOO 指引)  常規漱口刷牙 (每天至少3-4次漱口，飯後立刻刷牙漱口)  溫和的漱口水 (建議生理食鹽水或碳酸氫鈉。避免抗菌漱口水 (chlorhexidine))  物理性清潔-軟毛刷 (軟毛刷配合鏡子去除殘渣。每日至少2次，配合無刺激性氟化物牙膏)	
張口困難 (Trismus) 建議治療  考慮使用 Pentoxifylline 與維生素 E  客製化張口器		L-Glutamine (左旋麩醯胺酸) 補充 P: 接受放射治療或化學治療患者 I: 預防性 L-glutamine 補充 (每日 10-30 mg) C: 對照組 O: 降低 3 級以上口腔黏膜炎發生率 S: 統合性分析之 16 項 RCT  能顯著降低3級以上口腔黏膜炎 (RR, 0.53; 95% CI, 0.32-0.88) 對照組 預防補充組 口服止痛藥物: 高劑量 Gabapentin (2700-3600 mg/day) 與 Pregabalin (已被證實能有效減輕疼痛，降低鴉片類藥物使用比率。慎評估副作用如嗜睡、停藥後癮痛) 漱口液: Doxepin 漱口液、含有 Lidocaine 混合漱口水的漱口水 另外可考慮使用 消炎性的 Benzydamine 漱口水	

6.3.1 言語與吞嚥功能

- 監測工具：臨床吞嚥評估。纖維內視鏡吞嚥檢查 (FEES)。螢光顯影吞嚥檢查 (VFSS)。
- 復健方式：透過範圍運動與強化練習維持口咽活動度。
- 張口困難 (Trismus) 建議治療：考慮使用 **Pentoxifylline 與維生素 E**，或**客製化張口器**。針對淋巴水腫與纖維化：進行淋巴減壓治療。氣切患者：由外科、呼吸治療與語言治療團隊協作，促進溝通、加溫加濕、吞嚥並朝向拔管目標努力。

6.3.2 口腔黏膜炎 (Oral Mucositis) 預防與疼痛控制

放療引起的黏膜損害常導致極度疼痛，甚至造成治療中斷；而接受 CCRT 之患者得到口腔黏膜炎之風險更高。若有此副作用建議使用止痛藥物或局部漱口水以緩解疼痛。

- 口腔基礎照護：根據 MASCC/ISOO 針對放療造成的口腔黏膜炎之指引，建議之口腔照護如下：^[41]
 - 常規漱口刷牙：每天進行至少 3-4 次漱口，且飯後一定要立刻刷牙漱口。
 - 溫和的漱口水：建議使用生理食鹽水或碳酸氫鈉漱口。避免使用抗菌漱口水 (如 chlorhexidine)，這類漱口水不適合接受放療患者。

- **物理性清潔-軟毛刷**：刷牙時使用軟毛刷，並配合鏡子仔細去除牙齦間的食物殘渣。每日需至少 2 次，並配合無刺激性的氟化物牙膏進行刷牙。
- **L-Glutamine (左旋麩醯胺酸)補充**：基於統合性分析之 16 項 RCT，結果顯示在治療期間每日服用 10-30 mg 的 L-glutamine 可能具預防效果。^[42]
 - 統合性分析顯示，預防性使用 L-glutamine 於放射治療或化學治療前後補充，能顯著降低 3 級以上口腔黏膜炎 (RR, 0.53; 95% CI, 0.32-0.88)。
- **口服止痛藥物**：高劑量 Gabapentin 2700-3600 mg/day (Category 2A) 與 Pregabalin (Category 2B) 已被證實能有效減輕黏膜炎疼痛，並顯著降低鴉片類藥物之使用比率。但其使用高劑量下效果較為顯著，需謹慎評估高劑量使用下之副作用，如嗜睡或停藥後癲癇之風險。^[43]
- **漱口水**：Doxepin 漱口水、含有 Lidocaine 混合漱口水。另外可考慮使用消炎性的 Benzydamine 漱口水。
 - **漱口水之實證結果**：第三期 Alliance A221304 試驗證實，使用 Doxepin 漱口水或 Diphenhydramine-lidocaine-antacid 三合一漱口水，4 小時後之疼痛分數顯著低於安慰劑。^[44]

6.3.3 牙科/口腔照護

在放療開始前必須執行的牙科/口腔治療計畫應包括：

- 消除潛在感染源。
- 若需拔牙：在放療開始前應留出充足的癒合時間。
- 治療活動性齲齒與牙周病。治療口腔念珠菌症。
- 衛教項目：包括避免使用含糖糖果或口香糖來緩解口乾。

減少併發症之策略：

- **減輕口乾**：使用人工唾液、使用木糖醇 (Xylitol) 錠劑或貼片 (貼附於牙齦、牙齒或假牙上)、並減少酒精與咖啡因攝取。
- **降低齲齒風險**：使用高濃度局部塗氟。
- **減少齒槽感染**：透過頻繁評估以儘早發現並治療。
- **預防與處理放射性骨壞死 (Osteoradionecrosis, ORN)**。
- **減輕咀嚼肌張口困難**：使用客製化張口器以維持活動範圍。
- **全程追蹤**：在治療期間與之後持續評估以將併發症降至最低。

6.3.4 淋巴水腫與組織纖維化

- **頸部淋巴結清掃手術或放療者治療後**，常出現頸部淋巴水腫與纖維化。護理師應指導患者進行早期的復健運動，並考慮轉介物理治療師進行淋巴減壓按摩。

頭頸癌總結

- 不同原發位置的頭頸癌在成因 (如 HPV 關聯性) 與治療選擇上不同。懷疑頭頸癌時，須配合頸部 MRI 或 CT 以及組織切片，以確診原發位置與癌別。
- 早期頭頸癌的局部治療中，口腔癌與鼻竇癌通常優先考慮手術；鼻咽癌則以放射治療為主；下咽癌與喉癌需考量手術對喉部器官功能之影響，來選擇手術或放療。
- 局部晚期頭頸癌的綜合治療模式，以 Cisplatin 協同之同步放化療 (CCRT) 為核心。而下咽癌與喉癌患者，可考慮於 CCRT 前進行誘導性化療以能降低額外手術之需要。
- 高度晚期或轉移性頭頸癌的治療於各癌別差異不大，第一線治療以全身性的免疫療法合併含鉑化療為主；二線療法則依一線用藥決定換用免疫或標靶藥品。
- 頭頸癌患者之照護需特別注意營養問題，特別是治療期間的體重追蹤。口腔護理對於預防放療造成的口腔黏膜炎極為重要，在衛教此類患者時須特別注意。

References:

1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Head and neck. In: Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014:801-1114.
2. Sobieski JL, Munakomi S. Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544232/>.
3. Brizuela M, Winters R. Histology, Oral Mucosa. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115/>.
4. Liu Y, Zhang N, Wen Y, Wen J. Head and neck cancer: pathogenesis and targeted therapy. MedComm (2020). 2024;5(9):e702. Published 2024 Aug 21.
5. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. Br Dent J. 2022;233(9):780-786.
6. Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. Front Microbiol. 2023;14:1116143. Published 2023 Feb 9.
7. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
8. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare (Taiwan). Cancer Registry Annual Report, 2022. Taipei, Taiwan: Health Promotion Administration; 2024. Accessed March 30, 2026.
9. Bradley PT, Lee YK, Albutt A, et al. Nomenclature of the symptoms of head and neck cancer: a systematic scoping review. Front Oncol. 2024;14:1404860. Published 2024 Jun 17.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Head and Neck Cancers. Version 1.2026. Published December 8, 2025. Accessed [April 1, 2026]. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and Neck Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO Classification of Tumours Series, vol. 9).
12. Amin MB, Greene FL, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99.

13. Clark CH, Miles EA, Urbano MT, et al. Pre-trial quality assurance processes for an intensity-modulated radiation therapy (IMRT) trial: PARSPORT, a UK multicentre Phase III trial comparing conventional radiotherapy and parotid-sparing IMRT for locally advanced head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2009;82(979):585-594.
14. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-1944.
15. Bernier J, Dumenige C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-1952.
16. Noronha V, Joshi A, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1064-1072.
17. Patil VM, Noronha V, et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2350-2361.
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-578.
19. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2940-2950.
20. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50.
21. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60.
22. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):853-859.
23. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(24):1685-1690.
24. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708-2714.
25. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-2098.
26. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1705-1715.
27. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):257-264.
28. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2735-2743.
29. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1124-1135.
30. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-1127.
31. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-475.
32. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-1867.
33. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10167):156-167.
34. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928.
35. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(20):1961-1970.

36. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2166-2180.
37. Yang Y, Pan J, Wang H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*. 2023;41(6):1061-1072.e4.
38. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):583-594.
39. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1162-1174.
40. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):365-374.
41. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431.
42. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3985-3995.
43. Hermann GM, Iovoli AJ, Platek AJ, et al. A single-institution, randomized, pilot study evaluating the efficacy of gabapentin and methadone for patients undergoing chemoradiation for head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2020;126(7):1480-1491.
44. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1481-1490.
45. Yungan Tao et al. Long-term results of the randomized, phase 3 KEYNOTE-412 trial of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) plus concurrent chemoradiotherapy (CRT) for unresected, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC).. *J Clin Oncol* 43, 6013-6013(2025).