

## 高壓氧治療放射線後下顎骨壞死之治療

中國附醫高壓氧治療中心 吳惠如技術員 林允雅技術員

中國附醫高壓氧治療中心 夏德椿醫師

### 一、案例分析

一位 34 歲男性，罹患舌癌第四期(T3N2bM0, Stage IV)，曾接受腫瘤切除手術及胸大肌皮瓣立即重建，並於術後接受超過 8000 cGy 的頭頸放射線治療劑量，四個月後便發生左下顎骨廣泛、嚴重的放射線性骨壞死。醫療團隊先將腐骨區進行片段切除術，並立即以外固定裝置先維持住下顎骨缺損的空間；幾個月後再合併高壓氧治療以 2.5 大氣壓 90-120 分鐘，術前與術後共做七十次，並以自體脛骨海綿骨與血小板濃縮血漿混合移植，成功地重建了左下顎骨長達 6 公分以上的大型缺損；於該移植骨再生成熟體海綿骨移植相較於游離骨皮瓣移植，可大幅降低腐骨供應部位的術後不適感與併發症。此成功的案例，希望能提供臨床醫師在針對此類病患治療方案(1)。

### 二、前言

近年來國人口腔癌的發生和死亡人數增加率已經高居各種癌症之冠，行政院衛生署國民健康局最新的資料顯示，在男性癌症的各個好發部位中，口腔癌已竄升到第四位，在台灣 10 位男性中就有 1.5 人嚼檳榔，導致口腔癌成為青壯年（25-44 歲）男性最常見罹患的癌症。根據最新癌症登記資料和死因統計，十年內，台灣每年罹患口腔癌的人數約從 1 千 7 百位增為約 4 千 7 百位，成長 160%，死亡人數則從約 1 千位增加為 2 千 2 百位，成長 110%，為台灣男性所罹患的主要癌症中，發生和死亡情形增加最快者。衛生署公布民國九十五年癌症發生率統計，在 25 到 44 歲的年齡層，每 100 個罹癌男性，有 27 個罹患口腔癌（包括口腔、口咽及下咽癌），超過肝癌、大腸癌、鼻咽癌及肺癌，罹癌年齡中位數 52 歲；民國九十二年的統計中，男性口腔癌死亡數為 1723 人，已是壯中年男性癌症死因的四位，顯示口腔癌對國人健康的危害程度，是與日俱增的。根據高雄醫學大學葛教授研究指出，若同時嗜用菸、酒、檳榔三種刺激物，則罹患口腔鱗狀細胞癌的危險性，約比一般不使用這些刺激的人大 123 倍。且隨著嚼食檳榔的人口的年輕化，近年來，口腔癌罹患的族群有逐年擴大且年輕化的趨勢(2)。

口腔癌的治療方式目前是以手術切除、放射線治療、化學治療或合併採用上述療法。所謂放射治療是利用游離輻射(ionization radiation) 5000rad- 7000rad 照射病變區，藉由妨礙細胞核物質的合成，影響細胞生長。細胞繁殖速度越快或細胞分化越不完全，對放射線的感受性越大，但除殺死腫瘤細胞外，照射區的正常細胞也受到影響，所以在建立治療計劃時要小心設計照射區，並以多次多射源的方式減少對正常組織的傷害。近年更發展出所謂強度調控式放射治療(intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)，利用電腦斷層資料控

制機調整照射方式，讓照射區域內的正常組織受到的傷害降到最低(3)。

上皮細胞的口腔粘膜有一個相對快速的細胞分裂，因此容易受到輻射損傷，放射治療的併發症包括短期性的如：組織壞死、表皮潰瘍、疼痛、骨髓活性抑制等，長期性的傷害包括：傷口癒合不良、口乾症、放射性骨壞死、猛爆性齲齒。其中最為吾人所熟知的是放射性骨壞死 (osteoradionecrosis, ORN)，是骨頭在放射線治療後壞死而無法癒合。這在頭頸部腫瘤做完放射線治療的病人並不少見。比較好發的位置是在下顎骨(mandible)的後方。而其病理形成的原因目前較廣泛被接受的是 Marx 在 1990 提出是因為受放射線影響造成組織出現細胞減少 (hypocellularity)、缺氧 (hypoxia)、及血流供應減少 (hypovascularity) 的 3H 現象，若再有感染或外傷發生，常造成大範圍的骨壞死，輕則需接受高壓氧 Hyperbaric Oxygen (HBO) 治療，嚴重則需切除重建(4)。

放射性骨壞死形成原因是原生癌或轉移癌經放射線照射軟組織內骨骼壞死，其中 90% 是因第二次傷害所致，10% 是屬自發性的。主要原因是放射線傷害引發血管血流不足，血管內皮細胞再生不良，動脈內膜炎，接著血管炎局部缺血管、而造成骨壞死、病理性骨折，主要部位在下顎骨，危險因素包含放射線劑量、形式、放射部位大小、劑量的頻率、口腔保健、拔牙時段、及是否繼續使用煙酒，其病症多是疼痛、衰弱、及牙齒、骨骼掉落。放射部位黏膜因微血管壁擴張越來越薄，對機械性的傷害越加敏感，因此在吃熱食時、刷牙或不良口腔衛生更因煙酒關係而致口腔黏膜破損(5)。

放射線治療後因拔牙導致傷口癒合不良原因是危及組織內的血管，傷害程度與嚴重的外科傷害有關，另一是病患自身因素如糖尿病，若僅是一小部份骨骼暴露，會在幾星期或幾個月內癒合，但若是永久性暴露則需三個月以上時間，也可能成為放射性骨壞死。頭頸部放射後有 95% 在下顎骨會發生放射性骨壞死，最易受損區域是前白齒臉頰皮層和白齒臉頰皮層，因其血液供給缺乏，造成組織低氧含量的局部環境，經統計放射線治療即使十年後仍可能發生放射性骨壞死，臨床症狀為軟組織壞死，傷口不癒合、化膿及齒槽暴露(6.7.8)。

### 三、致病因素

1. 放射治療的時間和劑量: 在 6.5 周內使用大劑量放射治療 (>6000rad) 將有 50% 機率發生放射性骨壞死。
2. 放射線治療的能量來源:
  - (1) 近接治療(Brachytherapy)在短期內使用大劑量放射線是比較容易造成骨壞死的主要原因。
  - (2) 光子(photons )高能量因穿透力大主要作用於身體深部腫瘤，但易引起放射線傷害。
  - (3) 電子放射線治療因顆粒大能量小作用于表淺腫瘤故引發放射性骨壞死的機率較小。

3. 被放射部位組織密度：骨頭比軟組織密度高故吸收放射能量的沈積物就多，下顎骨因比上顎骨密度高故對高劑量放射能量較為敏感。
4. 嚴重外科傷害：如拔牙手術。
5. 生理狀態：如糖尿病、高血壓、結締組織疾病如紅斑性狼瘡、硬皮症這些原素造成血管病變，使原有血管病變組織更會引發放射線傷害。

#### 四、治療方式

治療骨壞死的原則即灌洗、抗生素使用、高壓氧及外科手術包括下顎骨半顎切除術和皮瓣移植。

##### 1. 保守療法

以長期治療觀點有 80%-90%在疾病早期以食鹽水灌洗、止痛劑、抗生素及局部清創，腐骨切除術可以治癒。超音波治療(using 1 watt/cm<sup>2</sup>; 3-MHz pulse, 1:4; 15 分/天持續 60 天)加上 metronidazole 和清創可促進放射部位新生血管及細小細胞。

##### 2. 高壓氧治療

Marx 一項實驗以曾受 6000cgy 或更大的放射劑量所造成下顎骨患者若接受拔牙前二十次 2.2-2.4 大氣壓全氧的高壓氧九十分鐘，並在拔牙後作十次高壓氧，將有明顯預防及治療骨壞死的效果。在十八個月內使用高壓氧結合外科治療比單獨使用高壓氧或灌洗對病患解除疼痛及重建、修復功能效果來得顯著。

高壓氧至少可提升傷口缺氧軟組織氧分壓 20-30mmHg，可以促進膠原母細胞的複製及骨骼、軟組織膠原形成(9. 10. 11)。依 Thorm 證實三十次高壓氧可增加缺氧組織粘膜通透性 50%-86%，使氧含量提升以促進新血管增生及傷口癒合，此外高壓氧治療可增加血中氧含量同時造成微小動脈收縮，減少受傷組織血含量，降低血流淨水壓力有抗水腫之效用。高氧濃度亦可產生殺菌或抑菌效果，因以上效用高壓氧可幫助被放射傷害組織皮瓣移植部位傷口癒合併解除疼痛(12)。

在 Wilford Hall Medical Center 治療放射線骨壞死療程依 Marx 定義放射性骨壞死和拔牙病情嚴重度分三個階段

##### 第一階段放射性骨壞死：

患者骨外露沒有嚴重的表現，沒有或只有輕微的清創骨清創是在第一階段。以促進傷口癒合每周五次，連續三十次高壓氧治療。

##### 第二階段放射性骨壞死：

若經第一階段治療無進展，患者應該接受手術清創和三十次高壓氧，其次是十次手術後高壓氧治療。

##### 第三階段放射性骨壞死：

病患進入病理性骨折或口頰瘻管時則行切除術和骨外固定術，建議下顎骨切除，隨後的重建計劃。所有骨壞死，必須手術根除。重建前做三十次高壓氧，重建後十次高壓氧(13)。

### 3. 外科重建

治療放射線骨壞死若僅以高壓氧治療所得效果並不好，故需合併外科手術才能得到較佳療效。

嚴重疾病包括病理性骨折，需要積極外科手術治療，下顎骨半顎切除術適應症包括特別頑強疼痛、嚴重牙關緊閉、病理性骨折、口頰瘻管及持續性骨暴露，這些因壞死而被挖掉的空間可用帶有血管的皮瓣來覆蓋並利用鋼板固定，如此可低發炎，促進傷口癒合和增進美好外觀。移植手術所取得皮瓣部位包括肩胛骨、腓骨、腸骨，尤根本切除手術時以腓骨部位帶有血管皮瓣作移植成功率高。

### 五、預防方法

在放射前牙齒評估和拔牙後修復是必須的，一般放射前傷口癒合至少需十天，放射後整口拔牙是不被接受，因會增加感染成骨壞死機會。建議在接受頭頸部放射治療前應先做全口檢查治療，放射後九到十二個月再做拔牙手術可減少發展成骨壞死機會，重要的是病患口腔衛生或在牙齒塗氟，或必須戒掉菸酒習慣，病患若有齒槽暴露就必需接受高壓氧預防，最後早期診斷並持續規律回診，以保守療法即可獲得控制病情。

### 六、結語

對於高壓氧療效的肯定與放射線骨壞死的後遺症的避免，是每一位學者專家都認同的，但是在臨床上最大的困擾就是不能在這些曾受過放射線治療的病人中，發掘出最可能會發生放射線骨壞死的病人；因為，不論是現行的保險制度，或是醫院的日常運作都不容許無選擇性的將高壓氧運用在每一位病人身上，但是，假如可以做到的話，事先對於高危險群，在拔牙前後給予高壓氧的預防相信對於放射線骨壞死的減少，一定有相當大的幫助。在現在篩選的標準尚未建立的時候，對於是否是放射線骨壞死的高危險群的評估，是否需要高壓氧的預防，還有一大部份是依靠臨床醫師的經驗。

### 參考資料

1. 張佩穎;張加明;高主強等。體海綿骨重建放射線性骨壞死清創後之下顎缺損一病例報告。臺灣口腔顎面外科學會雜誌 19 卷 3 期. Taiwan J Oral Maxillofac Surg 19: 196-207, September 2008
2. 行政院衛生署國民健康局 92 年癌症登記報告. 衛生署公布民國九十五年的癌症發生率統計

3. Marx RE: Osteoradionecrosis: A new concep of its pahophysiology. J Oral Maxillofac Surg 41: 283-288, 1983.
4. Marx RE, Johnson RP. Studies in the Radiobiology of Osteoradionecrosis and Their Clinical Significance. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. 64 (4): 379 - 390. 1987.
5. Marx RE, *et al*: Oral and maxillofacialpathology. 1st ed. Quintessence. 375-394, 2003.
6. Marcos Martins Curit *et al*: Management of efractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygentheraoy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 29:430-434, 2000.
7. Marcos Martins Curi, *et al*: Management of refractory steoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygentheraoy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 29:430-434, 2000.
8. Michael Peleg, *et al*: The treatment ofofsteoradionecrosis of the mandible: the case for hyperbaric oxygen and bone graft reconstruction. J Oral Maxillofac Surg 64:956-960, 2006.
9. S. Vudiniabola, *et al*: Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. Int. J.Oral Maxillofac. Surg. 29: 435-438, 2000
10. Marcos Martins Curi, *et al*: Management of refractory steoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen theraoy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 29:430-434, 2000.
11. Michael Peleg, *et al*: The treatment of osteoradionecrosis of the mandible: the case for hyperbaric oxygen and bone graft reconstruction. J Oral Maxillofac Surg 64:956-960, 2006.
12. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg, 2000, 58:1088-93
13. Wilford Hall USAF Medical Center, San Antonio, TX. HBO Review, Vol. ... 2008 HyOx Medical Treatment Center. All rights reserved.