



中 国 临 床 肿 瘤 学 进 展 2 0 1 4

THE 17TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL
BOOK

名誉主编	吴孟超	孙 燕
主 编	吴一龙	秦叔逵 马 军
副主编	李 进	梁 军
主 审	徐瑞华	程 颖

中国临床
肿瘤学进展
2014



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R73
6014



中国临床 肿瘤学进展 2014

THE 17TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL BOOK

名誉主编	吴孟超 孙 燕
主 编	吴一龙 秦叔逵 马 军
副 主 编	李 进 梁 军
主 审	徐瑞华 程 颖



B0010188

南京鼓楼医院
图书馆藏书



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

中国临床肿瘤学进展 . 2014 / 吴一龙, 秦叔逵, 马军
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014
ISBN 978-7-117-19676-5

I. ①中… II. ①吴… ②秦… ③马… III. ①肿瘤学
IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 188626 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中国临床肿瘤学进展 2014

主 编: 吴一龙 秦叔逵 马 军
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph @ pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 尚艺印装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 44 插页: 2
字 数: 1867 千字
版 次: 2014 年 9 月第 1 版 2014 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-19676-5/R · 19677
定 价: 99.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编委会

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主 编 吴一龙 秦叔逵 马 军

副主编 李 进 梁 军

主 审 徐瑞华 程 颖

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

安 欣	巴 一	白永瑞	蔡 三军	蔡晓军	常建华	陈栋晖	陈 虎	陈 洁	陈锦飞
陈立波	陈 蓉	程 颖	仇金荣	丁 易	樊 荣	范 云	方艳红	冯奉仪	冯继锋
傅剑华	傅小龙	高红飞	管晓翔	郭 军	郭伟剑	郭 晔	国 风	韩宝惠	郝春芳
何志嵩	侯 健	胡 炯	胡夕春	胡荣贵	胡 毅	华 佳	黄 纯	黄鼎智	黄 镜
黄曼妮	江泽飞	蒋国梁	金 晶	井绪泉	克晓燕	郎锦义	李爱民	李 丹	李宏奇
李 慧	李建勇	李静敏	李 凯	李黎波	李 力	李 宁	李萍萍	李宇红	李忠武
李子禹	梁 寒	梁后杰	梁 军	梁晓东	梁智勇	林奈尔	林岩松	林燕苹	凌 扬
刘基巍	刘 琳	刘 敏	刘天舒	刘 巍	刘晓晴	刘新会	刘 毅	刘云鹏	刘 喆
楼文晖	卢 铀	陆劲松	陆 明	陆 舜	罗荣城	马胜林	马文斌	马建辉	毛 颖
穆兰花	牛丽娟	牛晓辉	欧阳取长	潘宏铭	潘志忠	彭建军	乔贵宾	秦叔逵	邱立华
邱 林	邱录贵	曲秀娟	任 刚	任 骅	邵志敏	沈 锋	沈 琳	盛伟琪	石远凯
寿建忠	束永前	宋 娜	宋 腾	宋 鑫	宋 勇	宋玉琴	汤静燕	唐 雷	唐 磊
唐平章	唐瑞怡	唐淑丽	万智勇	王碧芸	王长利	王 畅	王红霞	王华庆	王佳玉
王 俭	王 洁	王理伟	王 殊	王 涛	王晰程	王 鑫	王雅杰	王 艳	王 尧
王永胜	王 跃	王子毅	邬 麟	吴令英	吴 穷	吴小华	吴一龙	吴振华	仵菲斐
夏廷毅	熊建萍	谢松喜	徐 兵	徐建明	徐 农	徐瑞华	徐 卫	徐 烨	许 林
杨犇龙	杨 弘	杨衿记	杨 雯	杨学宁	姚礼庆	叶定伟	殷咏梅	应明真	于金明
袁 瑛	岳 琪	曾昭冲	张 凤	张清媛	张少航	张少华	张仕蓉	张苏展	张伟京
张小田	张晓东	张艳桥	张 阳	张 悦	章 真	赵 军	郑淑怡	钟文昭	周爱萍
周彩存	周芳坚	周强义	周 世	朱广迎	朱 军	朱 俊	邹德慧	左文述	

学术秘书 范 媛 武 雪

前言

第十七届全国临床肿瘤学大会暨 2014 年 CSCO 学术年会,定于 2014 年 9 月 17 日至 9 月 21 日假座厦门市国际会议展览中心隆重举行。本届大会是由中国临床肿瘤学会(CSCO)、北京市希思科临床肿瘤学研究会和中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会联合主办,临床肿瘤学杂志社、中国医学论坛报社、医师报社、《中国处方药》、《基层医院》、丁香园网、24 小时医学频道、CCMTV、医脉通网、万正医网和缙亚医学咨询等媒体将全程支持并协助报道。

本届大会的主题为“提升规范水平,拓展国际视野”,将秉承 CSCO 的根本宗旨,进一步促进国际国内临床肿瘤学领域的学术交流和科技合作,支持鼓励临床研究和创新,推动多学科规范化综合治疗。广大 CSCO 会员和临床肿瘤学工作者响应号召积极投稿,以切磋实践经验和分享研究成果。大会将突出原创性研究进行口头报告和壁报交流,邀请著名专家进行点评讨论;将举办一系列的专题论坛,特别邀请国内、外著名的专家学者做精彩的研究进展报告或讲座,力求全面而准确地反映临床肿瘤学领域的新观念、新知识和新技术。年会同期将与 ASCO、ESMO、JSMO、IASLC、淋巴瘤联盟等国际知名学会联合共同举办国际专场(International Session),邀请国际著名专家学者前来研讨报告,共商抗癌大计,推动亚太地区广泛而深入的学术交流合作与临床研究。努力为全球的临床肿瘤学事业做出积极贡献。

组织委员会根据大会主题专门向国内、外专家约稿 300 多篇,经大会学术委员会的认真审稿和讨论,精选出 170 篇高水平的学术报告或讲座稿编辑成《中国临床肿瘤学进展 2014》一书,由人民卫生出版社出版发行,其他论文摘要也汇编成册,力求全面、准确地反映临床肿瘤学领域的新进展、新知识和新技术,希望对广大与会代表了解临床肿瘤学的现状和发展动态、积极推动多学科规范化诊治和开展临床研究有所裨益。

各位编委专家不辞辛劳认真撰写和编审,为了本书的顺利出版付出了诸多心血;CSCO 办公室的工作人员克服困难,加班加点,仔细审核和修改校对,谨此一并表示衷心的感谢!由于编印时间紧,书中可能会有错误和疏漏之处,敬请作者和读者不吝指正,并予谅解。

吴一龙 秦叔逵 马 军

2014 年 9 月

目 录

头颈部肿瘤

¹³¹ I 难治性分化型甲状腺癌分子靶向治疗进展	陈立波 刘敏(1)
新辅助化疗在头颈部鳞癌中的应用——器官保留	郭晔(4)
头颈部肿瘤放疗进展	郎锦义(7)
头颈部鳞癌综合治疗:中国专家共识 2013 版	郎锦义 高黎等(10)
滤泡细胞来源的甲状腺癌的分子病理特点	梁智勇 陆俊良(17)
分化型甲状腺癌手术后放射性碘 -131 治疗的规范化	林岩松(21)
胶质母细胞瘤免疫治疗——曙光初现	马文斌 周强义(24)
胶质瘤的中国外科治疗概览与学科发展	毛颖 岳琪等(27)
超声引导下细针细胞学检查、粗针病理学检查穿刺甲状腺结节现状	牛丽娟 张少航(30)
头颈鳞癌颈清扫术的进展	唐平章(32)

呼吸系统肿瘤

2014 小细胞肺癌治疗的热点研究	程颖 柳菁菁(34)
循环肿瘤细胞在小细胞肺癌临床研究中的进展	程颖 丁宇霜等(40)
肺癌微环境:驱动基因与血管生成及免疫相互作用	韩宝惠(44)
百花齐放——肺癌治疗性分子靶点更新	胡毅(46)
基于下一代测序技术的肺癌新靶点研究进展	李慧(51)
晚期非小细胞肺癌靶向治疗时代中的化疗地位:演绎拓展	凌扬(56)
表现磨玻璃影肺癌的诊断及其处理策略	刘基巍 商雨(60)
小细胞肺癌多学科综合治疗进展	刘晓晴 郭万峰(65)
EGFR 基因突变状态未知 NSCLC 治疗——TKI 或化疗?	刘晓晴(70)
晚期肺小细胞肺癌的全程管理	刘喆(74)
非小细胞肺癌脑转移的治疗——小分子酪氨酸激酶抑制剂的地位与问题	卢铀 周麟等(77)
肺癌抗新生血管治疗——功能影像检查的应用及意义	卢铀 黄媚娟等(83)
ALK 阳性 NSCLC 临床研究纵览	陆舜(87)
晚期非小细胞肺癌化疗新理念、新进展	陆舜 李子明(92)
非小细胞肺癌脑转移的基础研究进展	马胜林 张仕蓉等(95)
非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗进展	马胜林 梁晓东等(99)
From Bronchoalveolar Carcinoma (BAC) to Personalized Lung Cancer Resection——Time Tries Truth: Should the Term BAC be Back to the Classification of Lung Adenocarcinoma?	乔贵宾(105)
晚期非小细胞肺癌基于药物靶基因的个体化化疗	杨雯 宋勇(110)
非小细胞肺癌外科治疗进展	王长利(115)
肺癌个体化治疗时代的检测变革	王洁(117)
复发性小细胞肺癌:二线治疗选择及挑战	王艳 张明辉(119)

EGFR-TKI 用于 NSCLC 术后辅助治疗:探索、前景与思考 邬麟(124)

EGFR 突变非小细胞肺癌的原发和继发性 c-MET 信号通路改变..... 吴一龙 高红飞等(129)

局部晚期非小细胞肺癌外科治疗的共识与争议..... 许林(135)

晚期非小细胞肺癌抗血管生成治疗的研究进展与挑战..... 杨衿记 郑淑怡等(137)

肺部结节的诊疗策略..... 杨学宁(143)

ⅢA (N2)期 NSCLC 术后辅助治疗共识与争议 于金明 井绪泉等(147)

肺癌新辅助治疗的探索..... 钟文昭(152)

非小细胞肺癌治疗新靶点及其靶向治疗研究进展..... 周彩存 李嘉瑜(155)

局部晚期 NSCLC 放疗和同步放化疗规范 朱广迎 申戈(158)

不可手术局部晚期肺癌放化疗综合治疗..... 谢松喜 钟文昭(162)

乳 腺 肿 瘤

乳腺癌治疗后卵巢功能的评估..... 陈蓉 唐瑞怡(165)

“2014 ASCO HER2 阳性晚期乳腺癌系统治疗指南”的思考 冯继锋(169)

乳腺癌解救内分泌治疗的进展——2014 ASCO 相关数据解读..... 管晓翔 张文文(172)

晚期乳腺癌分子靶向治疗进展:一个中心,两个基本点..... 郝春芳(176)

晚期激素受体阳性绝经后乳腺癌内分泌治疗地位以及策略..... 胡夕春 吴振华(179)

乳腺癌影像学研究进展..... 华佳 林奈尔(182)

ASCO 乳腺癌诊疗 50 年进展对中国临床实践的影响 江泽飞(188)

乳腺癌循环肿瘤细胞临床应用研究进展..... 刘毅 胡海旭等(190)

乳腺癌新辅助化疗的新策略..... 林燕苹 陆劲松(193)

乳腺癌术后乳房再造的最新进展..... 穆兰花(196)

乳腺癌辅助内分泌治疗——成就与探索..... 欧阳取长 田璨(199)

乳腺癌 2013—2014 年度研究进展回顾 邵志敏 杨彝龙等(203)

转移性乳腺癌的全身化疗现状和进展..... 王碧芸(208)

肿瘤干细胞在乳腺癌诊治中应用的最新进展..... 王红霞 唐雷(213)

绝经后激素受体阳性乳腺癌患者高危人群内分泌治疗..... 王殊 谢菲(218)

HER2 阳性乳腺癌脑转移诊治的思考和讨论

——2013 年《ASCO HER2 阳性乳腺癌脑转移治疗指南》解读..... 王涛 江泽飞(222)

三阴性乳腺癌分子亚型与抗转移治疗优化策略..... 王雅杰 应明真(225)

乳腺癌前哨淋巴结活检 临床试验引导临床实践..... 王永胜(231)

2014 年 ASCO 乳腺癌治疗主要研究进展 徐兵河 王佳玉(236)

乳腺癌靶向非 Her-2 通路药物研究进展 殷咏梅 仇金荣(238)

乳腺癌异质性:肿瘤个体化治疗征程再遇耐药新“元凶” 张凤春 徐亮等(242)

炎性乳腺癌的诊疗进展..... 张清媛 张悦等(248)

乳腺癌辅助化疗进展..... 张少华 江泽飞(251)

前哨淋巴结活检对乳腺癌区域外科治疗理念的影响..... 左文述 杨奔(255)

食 管 肿 瘤

食管癌治疗的热点问题与思考..... 范云 徐艳君等(260)

以手术为基础的食管鳞癌综合治疗进展..... 傅小龙(267)

以放疗为基础的食管鳞癌综合治疗进展..... 傅小龙(271)

优化局部晚期食管鳞癌术后的综合治疗..... 黄镜(275)

食管癌术前放化疗与术前化疗:孰优孰劣? 杨弘 傅剑华(277)

食管鳞癌诊治中的热点与难点..... 张晓东(280)

放化疗对心肺功能和食管癌术后心肺并发症的影响..... 胡荣贵 傅剑华(284)

胃肠肿瘤

分子时代的胃癌个体化治疗·····	巴一(290)
结直肠癌流行病学变化及防治策略·····	蔡三军 彭俊杰(294)
类癌综合征诊治进展·····	陈洁(302)
转移性大肠癌分子靶向药物的选择·····	郭伟剑(305)
R0 切除术在胃癌肝转移患者中的应用和进展·····	黄鼎智(308)
晚期胃癌姑息性放疗的是与非·····	金晶 王鑫(312)
Ⅱ/Ⅲ期直肠癌术前放疗争鸣——大分次放疗 vs. 同步放化疗·····	金晶 李宁(318)
局部进展期胃癌(LAGC)新辅助化疗后的病理学判效——应用价值、局限性及前景·····	李忠武(322)
晚期胃癌姑息手术外科观·····	李子禹(325)
中国胃癌防治面临的机遇与挑战·····	梁寒(328)
GEP-NENs 的临床表现及诊断流程·····	梁后杰 谢赣丰(333)
进展期胃癌的二线治疗进展·····	梁军 吕红英(337)
晚期胃癌腹膜转移的处理对策·····	刘天舒(342)
从临床疗效评判标准的变迁看晚期结直肠癌的治疗·····	刘天舒(345)
任重而道远	
——浅谈壶腹部癌的分型和内科治疗·····	刘巍 王龙(347)
胃肠道神经内分泌癌(WHO G3)的异质性和个体化治疗·····	陆明(351)
结直肠癌肝转移外科治疗全程管理·····	潘志忠 林俊忠等(354)
胃癌局部复发的治疗·····	彭建军(361)
cfDNAs 在胃癌中的临床应用前景·····	曲秀娟 李智等(366)
局部进展期胃癌新辅助放化疗的研究现状·····	任骅 王鑫等(369)
胃癌非 HER-2 靶点药物研究进展·····	沈琳(373)
胃癌 HER2 检测在临床实践中存在的问题和应对·····	盛伟琪(377)
非编码 RNA 在胃癌中的临床意义及应用前景·····	束永前(380)
胃癌影像学评估现状及面临的机遇与挑战·····	唐磊(383)
胃癌卵巢转移临床治疗决策与争议·····	王畅 谭业辉(390)
遗传性弥漫型胃癌现状及未来展望·····	王晰程(394)
胃癌的耐药机制和分子分型的探讨·····	徐建明(397)
晚期胃癌内科治疗问题与展望·····	徐农 王尧(399)
晚期结直肠癌分子靶向治疗进展·····	徐瑞华 骆卉妍(404)
结肠腺瘤及早期结肠癌的内镜治疗·····	姚礼庆(407)
遗传性结直肠癌——对 Lynch 综合征的再认识·····	袁瑛 黄彦钦等(411)
结直肠癌基因检测指导下的个体化治疗:优势与困惑·····	袁瑛 李晓芬等(414)
中国结直肠癌筛查策略·····	张苏展(418)
胃癌根治术后辅助化疗的个体化选择·····	张小田(422)
关注 HER2 进展 迎接靶向“胃”来·····	张艳桥 唐淑丽(424)
局部进展期胃癌放化疗的是与非·····	章真(429)
直肠癌新辅助治疗中的热点及相关问题·····	章真(431)
进展期胃癌新辅助治疗:内科视角·····	周爱萍 王金万(434)

肝胆胰肿瘤

《胰腺癌综合诊治中国专家共识》放疗解读·····	白永瑞 王竞等(438)
胰腺癌诊治现状,期待中国专家共识——胰腺癌综合诊治中国专家共识 2014·····	陈栋晖 王理伟(442)
原发性肝癌的化学药物治疗·····	梁军 刘自民等(445)
《胰腺癌综合诊治中国专家共识》解读——外科治疗的争议并未停止·····	楼文晖(449)
糖尿病与肝细胞癌相关性的研究进展·····	罗荣城 刘新会等(452)
奥沙利铂治疗原发性肝癌的临床研究现状·····	刘琳 秦叔逵(456)

提高肝癌外科疗效的研究进展..... 沈锋(471)

影像引导下经皮胰腺占位性病变穿刺活检临床实践..... 万智勇 胡炯等(475)

胰腺影像检查:从“乱象”到“共识”..... 王俭(479)

胰腺癌综合诊治中国专家共识放疗部分解读..... 夏廷毅 任刚等(486)

《胰腺癌综合诊治中国专家共识》辅助及新辅助治疗解读..... 熊建萍 张凌(489)

肝癌的立体定向放射治疗的临床效果..... 曾昭冲(492)

《胰腺癌综合诊治中国专家共识》晚期胰腺癌治疗解读..... 张阳 李丹(498)

泌尿系统肿瘤

循环肿瘤细胞在前列腺癌中的临床应用..... 国风(501)

保留肾单位手术等于延长肾癌患者的生存?..... 何志嵩(506)

晚期前列腺癌药物治疗进展..... 寿建忠 马建辉(508)

前列腺癌的外科治疗..... 叶定伟 王跃等(512)

化疗能否改善肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后患者的预后?..... 周芳坚(520)

妇 科 肿 瘤

宫颈癌的放射治疗进展..... 黄曼妮(523)

生物信息学在卵巢癌化疗耐药研究中的应用..... 李力 陈昌贤(527)

原发性输卵管癌的药物治..... 吴令英 王子毅(531)

女性生殖道癌肉瘤临床及病理研究进展..... 吴小华 朱俊等(534)

血液系统肿瘤

恶性淋巴瘤异基因造血干细胞移植..... 陈虎 方艳红(539)

多发性骨髓瘤的诊断标准、风险评估及治疗原则新进展..... 侯健 樊荣(544)

黏膜相关淋巴组织淋巴瘤:肿瘤的个体化治疗..... 克晓燕 仵菲斐(549)

慢性淋巴细胞白血治疗进展..... 李建勇 徐卫等(553)

分子标记物新发现改变血液系统恶性肿瘤的分类及预后..... 邱林(557)

造血干细胞移植在非霍奇金淋巴瘤治疗中的应用进展..... 邱录贵 邹德慧(560)

中国恶性淋巴瘤的流行病学..... 石远凯(563)

儿童非霍奇金淋巴瘤诊断与治疗进展..... 汤静燕(566)

氟达拉滨耐药的复发难治性 CLL 患者的治疗策略..... 邱立华 王华庆(570)

外周 T 细胞淋巴瘤的一线治疗..... 王华庆 周世勇等(575)

造血干细胞移植治疗 T 细胞淋巴瘤的研究进展..... 李静敏 王华庆(582)

单克隆抗体在 T 细胞淋巴瘤治疗中的应用..... 宋腾 王华庆(590)

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤诊治的再认识..... 张伟京(596)

浅谈中国淋巴瘤的诊疗现状..... 朱军 宋玉琴等(598)

骨 肿 瘤

骨转移瘤的外科治疗..... 丁易(603)

2014 年骨肿瘤 NCCN 指南更新与解读..... 牛晓辉(608)

软组织肉瘤诊治共识解读——内科篇..... 王佳玉 徐兵河(611)

实体瘤骨转移内科治疗..... 吴穷 秦叔逵(615)

黑 色 素 瘤

转移性黑色素瘤的化疗,何去何从?..... 范云(619)

2014 年黑色素瘤治疗最新进展与未来趋势..... 郭军(622)

黑色素瘤前哨淋巴结活检的若干问题..... 牛晓辉 刘巍峰(624)

分子靶向治疗——恶性黑色素瘤临床研究的主旋律..... 宋鑫(628)

其 他

分子靶向药物毒性管理..... 常建华(632)

肿瘤免疫与营养..... 陈锦飞(636)

晚期转移性实体瘤临床实践的疗效评估..... 冯奉仪(640)

肿瘤的质子和重离子放疗..... 蒋国梁(642)

靶向肿瘤信号通路药物研究进展..... 李爱民(644)

肿瘤姑息治疗中医临床研究进展..... 李萍萍 何曦冉(651)

影像学评价抗血管生成疗效新理念:由表及里、由量到质..... 李凯 黄纯(656)

光诊断与光动力治疗在肿瘤治疗中的地位与前景——美容和保护器官功能篇..... 李黎波 蔡晓军(659)

HER2 检测新方法 李宇红 安欣(665)

如何选择抗 VEGF 治疗的优势人群? 刘云鹏 宋娜(668)

原发灶不明转移癌的诊断与治疗进展..... 潘宏铭 郑宇(670)

SBRT 在肿瘤治疗中的作用 夏廷毅 李宏奇(673)

营养支持治疗在肿瘤多学科综合治疗中的应用..... 徐烨 蔡三军(677)

液体活检的现状和未来(肿瘤循环分子标志物:ctDNA、CTC、exosome 及相关技术发展)..... 赵军 王洁(682)

依维莫司临床安全性管理专家意见..... 周爱萍(686)

¹³¹I 难治性分化型甲状腺癌分子靶向治疗进展

陈立波 刘敏

上海交通大学附属第六人民医院

虽然手术、放射性碘(¹³¹I)、甲状腺素等手段的单独或联合应用足以使绝大多数分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)得到完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)或病情稳定(stable disease, SD),但是临床上仍有部分患者呈现出病情进展(progressive disease, PD)。在这些进展性局部晚期或转移性 DTC 病灶中,有 25%~50% 的病灶表现出失分化的特点,病灶失去摄碘功能而无法从 ¹³¹I 治疗手段中获益,临床上称为 ¹³¹I 难治性分化型甲状腺癌(radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, RR-DTC)。此类患者的预期生存时间仅为 2.5~3.5 年,目前尚无标准治疗方法可供推荐^[1,2]。

近年来,伴随甲状腺癌分子病理学的研究进展,一系列针对 DTC 复发、转移、失分化、血管生成等信号通路上多种激酶(靶点)的抑制剂在治疗进展性 RR-DTC 中取得了良好的疗效,且接受治疗的患者对药物表现出良好的耐受性。临床试验和荟萃分析让我们看到了治疗 RR-DTC 的曙光并一度成为该领域的关注焦点和研究热点。本文从临床的角度对 RR-DTC 分子靶向治疗的最新主要研究成果进行综述。

1 索拉非尼

一项针对索拉非尼治疗甲状腺癌的荟萃分析在总结了 7 项 II 期临床研究结果后发现,共计 219 位患者中 21% 患者出现 PR,60% 患者出现 SD,20% 患者出现 PD,平均无进展生存时间(progression-free survival, PFS)达 18 个月^[3]。索拉非尼也是 RR-DTC 分子靶向治疗领域内第一个完成全球多中心随机对照 III 期临床试验(study of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory thyroid cancer, DECISION)的药物。该研究结果提示索拉非尼能显著改善患者的 PFS:与安慰剂相比,索拉非尼可延长 PFS 多达 5 个月。研究提示,作为一种新的治疗选择,索拉非尼在局部晚期和转移性 RR-DTC 的治疗中具有良好的应用潜力^[4]。美国食品药品监督管理局(the Food and Drug Administration, FDA)在 2013 年 11 月 22 日增加了该药物的适应证,批准其用于治疗进展期 RR-DTC。随后,EMA(2014 年 5 月 23 日)、日本(2014 年 6 月 20 日)也相继批准了该药物用于治疗晚期或转移性进展期 RR-DTC 这一新的适应证。

在剂量选择上,大多数临床试验采用每天 2 次,每次

400mg 口服的用法^[5-8]。针对国外研究者发现药物副作用发生率高并根据副作用严重程度进行剂量调整的相关报道,我们率先报道了应用低剂量(每天 2 次,每次 200mg)索拉非尼治疗 RR-DTC 的研究结果。研究发现该方法也获得了良好的疗效,且副作用相对较轻,有助于提高患者的依从性并降低医疗费用^[9-12]。同时,研究还证实了在接受索拉非尼治疗的 RR-DTC 患者中血清甲状腺球蛋白(TG)水平的变化和既往实体瘤形态学评价标准(RECIST)的相关性,提出将 TG 作为疗效评价手段的可能性,为甲状腺癌分子靶向治疗的疗效评价提供了新的手段^[13]。

索拉非尼常见不良反应包括手足综合征、腹泻、皮疹、疲乏、体重减轻、高血压、食欲减退等,它们通常发生在治疗早期。如果病人度过了治疗初期最容易发生不良反应的 8~12 周,他们的维持治疗相对就容易得多。治疗过程中需要对其副作用进行客观评价和适当处理。对 1~2 级副作用可予以对症处理,但对 3~4 级副作用需要密切观察,必要时可减量服用或暂停服用^[14-17]。

针对索拉非尼治疗失败,最近《临床内分泌与代谢杂志》发表了有关补救治疗的初步研究结果^[18]。研究者将 64 名患者分为两组,其中 35 名患者只接受索拉非尼治疗,另外 25 名患者接受索拉非尼和索拉非尼治疗失败后的其他补救治疗,后者包括舒尼替尼(4 例)、帕唑帕尼(3 例)、卡博替尼(4 例)、乐伐替尼(3 例)和维罗非尼(4 例)。64 名病人的平均总生存(overall survival, OS)为 37 个月,接受补救治疗组和只接受索拉非尼治疗组的平均 OS 分别为 58 个月和 28 个月($P=0.013$),平均 PFS 分别为 7.4 个月和 11.4 个月。结果表明,尽管机制相近,索拉非尼治疗失败患者依然可以尝试接受其他补救治疗。

2 帕唑帕尼

由美国国家癌症研究所资助的一项帕唑帕尼单药多中心 II 期临床试验发现,37 名 DTC 患者中滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)的治疗反应率最高(73%),其次为嗜酸细胞性肿瘤(Hurthle cell tumors, HTC)(45%)和乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)(33%)。1 年的 PFS 和 OS 分别为 47% 和 81%^[19]。其中,12 位病人因为转氨酶升高、高血压、蛋白尿、咳嗽或腹痛等需要药物减量至每天 600mg,4 名病人因口腔黏膜炎、出血、口腔疼痛、恶心或结肠炎症减至每天 400mg,2 名

病人因为严重的出血事件而停药。

然而一项针对未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)患者的Ⅱ期临床试验却传来令人失望的消息,15个病人中无1例表现出明确的治疗疗效。作者只能得出这样的结论:帕唑帕尼单独使用可能疗效甚微,也许应该与其他药物联合应用^[20]。一项紫杉醇与帕唑帕尼联合使用与安慰剂对比的多中心Ⅱ期临床试验已进入招募病人阶段。

3 凡德他尼

2011年4月,凡德他尼成为FDA第一个被批准通过的治疗成人有症状或者进展性甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)的药物^[21]。2012年《柳叶刀肿瘤》杂志上发表了凡德他尼的随机对照双盲Ⅱ期临床试验结果^[22]。该研究从16个欧洲医学中心共招募了145名进展性或转移性RR-DTC患者,包括PTC 49人(33.8%)、FTC 20(13.8%)人、HTC 57人(39.3%)。研究发现,相对于安慰剂组5.9个月的中位PFS,凡德他尼组患者的PFS(11.1个月)明显得到延长。

凡德他尼组患者最常见的3级不良反应包括心电图QT间期延长(14%)、腹泻(10%)、乏力(7%)、疲劳(5%)。凡德他尼组两位患者死于治疗相关副作用,其中1位死于皮肤转移出血,另1位死于肺炎。而安慰剂组也有一个病人因肺炎而死亡。最近的一项荟萃分析表明,服用凡德他尼的甲状腺癌患者中所有类型QT间期延长和严重类型的QT间期延长发生率分别为18.0%和12.0%^[23]。

4 乐伐替尼

从2008年10月到2010年2月,58名RR-DTC(其中PTC占74%)患者被招募进入乐伐替尼多中心开放Ⅱ期临床试验^[24]。所有患者的口服剂量为每天24mg,平均服药时间为405天,平均随访时间为14个月。研究发现,PR和SD分别为59%和36%,PFS为13.3个月。最常见的不良反应有高血压、蛋白尿、体重减轻、腹泻和疲乏。39%患者因此而减量,29%患者停药。2014年2月卫材(Eisai)公司宣布乐伐替尼的Ⅲ期临床研究达到了主要研究终点:与安慰剂相比,乐伐替尼组RR-DTC患者的PFS明显延长^[25]。根据这一临床研究,该公司将向美国、欧洲、日本的卫生机构申请上市许可。此前,FDA(2013年2月)、日本厚生劳动部(2012年8月)、欧洲药品委员会(2013年5月)曾先后授予乐伐替尼孤儿药认定。

5 苏尼替尼

苏尼替尼治疗FDG摄取阳性的RR-DTC和MTC的Ⅱ期临床试验已经发布结果。患者接受每天37.5mg的连续治疗。在33位可评价疗效的患者中,11位(31%)患者表现出客观反应,其中1位为CR,10名为PR。SD患者占46%(16位),6位(17%)患者为PD^[26]。平均PFS为12.8个月。22位患者在接受治疗后一周后再次进行了FDG-PET扫描,根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST),反应组、SD组和PD组的平均标准摄取值(standardized uptake value, SUV)改变量分别为-11.7%、-13.9%和8.6%($P=0.03$)。最常见的不良反应包括疲乏(11%)、中性粒细胞减少(34%)、手足皮肤反应(17%)、腹泻(17%)和白细胞减少(31%)。

6 司美替尼

2012年一项多中心开放Ⅱ期临床试验评价了司美替尼对

于进展性RR-DTC的有效性、安全性和耐受性^[27]。研究结果提示,本治疗方案的反应率为3%(1例),SD为54%(21例),PD为28%(11例),平均PFS为8.25个月。最常见的不良反应包括皮疹、疲乏、腹泻和外周水肿。

2013年《新英格兰杂志》发表了司美替尼使RR-DTC摄碘量增加且达到临床治疗有效性的文章^[28]。研究还同时发现司美替尼在RAS突变患者中疗效更为显著。20位可进行疗效评估的患者中12位患者病灶对¹²⁴I的摄取出现增加,其中包括BRAF突变患者4名(44.4%),NRAS突变患者5名(100%)。12位患者中的8位患者病灶摄碘量达到了碘治疗阈值,其中包含了所有NRAS突变阳性的患者。该8位患者在接受¹³¹I治疗后,5位表现出PD,3位为SD。研究未发现3级以上的不良反应。

总结与展望

随着全球范围内甲状腺癌发病率的持续快速上升,手术、¹³¹I及TSH抑制层常规治疗手段无效或存在禁忌且病情呈现进展的局部晚期或转移性DTC患者数量不可避免出现增加,临床迫切需要有效的治疗手段。

研究表明,以索拉非尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂具有了良好的疗效和安全性,有望在未来得到更为广泛的临床应用。同时,我们应该清醒地看到,与其他类型的肿瘤相比,甲状腺癌分子靶向治疗研究才刚刚起步,积累的数据还十分有限,还有许多问题尚待解决。靶向治疗对总体生存率的影响究竟如何?如何选择靶向治疗的最佳时机?应该单独使用还是联合用药?靶向治疗能否恢复肿瘤对碘的敏感性?能否针对甲状腺癌的基因突变类型或其他分子标志物优化药物选择?迫切需要开展更多的基础和临床研究来客观回答这些实际问题。

参考文献

- Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*, 1996, 172 (6): 692-694.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (8): 2892-2899.
- Thomas L, Lai SY, Dong W, et al. Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Oncologist*, 2014, 19 (3): 251-258.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2014, S0140-6736 (14)60421-60429.
- Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (10): 1675-1684.
- Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161 (6): 923-931.
- Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment

- with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer; the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (6): 2588-2595.
8. Marotta V, Ramundo V, Camera L, et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78 (5): 760-767.
 9. Liu M, Shen Y, Ruan M, et al. Notable decrease of malignant pleural effusion after treatment with sorafenib in radioiodine-refractory follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2014 [Epub ahead of print].
 10. Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2011, 21 (2): 119-124.
 11. Shen Y, Ruan M, Luo Q, et al. Brain metastasis from follicular thyroid carcinoma: treatment with sorafenib. *Thyroid*, 2012, 22 (8): 856-860.
 12. Liu M, Ruan M, Chen L. Update on the molecular diagnosis and targeted therapy of thyroid cancer. *Med Oncol*, 2014, 31 (6): 973.
 13. Ruan M, Shen Y, Chen L, Li M. et al. RECIST 1.1 and serum thyroglobulin measurements in the evaluation of responses to sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Oncol Lett*, 2013, 6 (2): 480-486.
 14. Nexavar (sorafenib) tablets prescribing information. Wayne, NJ; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc; 2012.
 15. Zhang L, Zhou Q, Ma L, et al. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36: 344-350.
 16. Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. *Semin Oncol*, 2014, 41 Suppl 2: S17-28.
 17. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol*, 2014, 41 Suppl 2: S1-S16.
 18. Dadu R1, Devine C, Hernandez M, et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (6): 2086-2094.
 19. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 962-972.
 20. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2012, 97: 3179-3184.
 21. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2012, 30: 134-141.
 22. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 897-905.
 23. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2012, 7: e30353.
 24. Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol*, 2011, 29 Suppl: Abstr 5503.
 25. American Cancer Society. Phase 3 Trial Shows Lenvatinib Meets Primary Endpoint of Progression Free Survival in Radioiodine- Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2014. <http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/news/2014/Lenvatinib-P3-FINA LUS.pdf>.
 26. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (21): 5260-5268.
 27. Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (7): 2056-2065.
 28. Ho AL1, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368 (7): 623-632.

新辅助化疗在头颈部鳞癌中的应用——器官保留

郭晔

复旦大学附属肿瘤医院

在过去的30年间,局晚期头颈部鳞癌的治疗模式发生了很大的变化,由传统的手术治疗为主转变为手术、放疗以及化疗的多学科综合治疗。与其他恶性肿瘤不同,头颈部鳞癌治疗失败的主要原因是局部复发,因此希望通过辅助化疗降低远处转移发生率的传统做法并不适用于头颈部鳞癌。与此相反,作为化疗敏感性肿瘤,头颈部鳞癌的新辅助化疗具有其独特的优点。首先,头颈部是血供丰富的器官,在没有进行局部治疗(手术或放疗)前进行化疗有利于利用完好的脉管从而保证良好的化疗药物浓度。其次,化疗能够快速缩小肿瘤负荷从而减轻肿瘤压迫的相关症状如局部疼痛、进食和发音障碍等,从而为后续的局部治疗创造有利条件。最后,由于肿瘤对于化疗和放疗的敏感性具有一定的关联性,新辅助化疗有助于检验肿瘤的生物学行为,为后续的局部治疗模式选择提供依据。

一直以来,器官保留是头颈部鳞癌多学科治疗中的重要课题,特别是针对喉癌和下咽癌而言。虽然一部分声门型喉癌由于声音嘶哑的症状发生较早而获得早期诊断,从而能够接受激光、放疗乃至部分喉切除术,大部分的喉癌和下咽癌就诊时已达局晚期(T3-4或区域淋巴结转移)。对于这部分患者,全喉切除继以辅助放疗是标准的治疗模式,其无论是局部控制还是生存的数据均优于单纯放疗。但全喉切除术的后遗症也是显而易见的,患者在术后丧失了、天然的发音功能,需要永久地保留气管造瘘,并且很多患者的吞咽功能发生了不同程度的障碍,从而严重地影响了患者的心理状态和生活质量。

对于不愿意接受全喉切除术的患者,根治性放疗能够使一部分患者避免手术并保留器官,但这是以较差的局控和生存为代价的。由于单纯放疗的疗效欠佳,许多研究试图联合新辅助化疗希望改善疗效。首先,Ensley等的研究发现对于新辅助化疗取得部分缓解的肿瘤后续接受放疗的敏感性高达97%(41/42),而对于化疗不敏感肿瘤的放疗敏感性同样很低(6%,1/18),由此证实了化放疗的内在疗效联系。基于上述研究的发现,Jacobs等开展了一项探索性的前瞻性研究。30例局晚期头颈部鳞癌患者接受了3个周期PF方案(顺铂联合5-FU)的新辅助化疗,获得完全缓解的患者随后接受局部放疗,而其他患者接受手术治疗联合辅助放疗。结果显示,12例(40%)患者化疗后获得了完全缓解,2年的局控率和生存率

分别为60%和70%,由此提示化疗敏感性肿瘤的非手术治疗是可行的。随后,另外2个中心的研究同样发现新辅助化疗后部分缓解的患者同样可以有效地接受后续根治性放疗,并且具有类似的器官保留率。

在1991年的《新英格兰医学杂志》上报道了一项具有里程碑意义的Ⅲ期随机对照研究。在这项名为VA(Veterans Affairs)的研究中,332例理论上需要接受全喉切除术的局晚期喉癌患者被随机分成2组,1组接受传统的手术联合辅助放疗,另1组接受3个周期的PF方案后获得缓解(完全或部分)的患者接受根治性放疗,而未获得缓解的患者仍然接受全喉切除。结果显示,82%的患者通过新辅助化疗避免了全喉切除术,2年的喉保留率为64%。虽然新辅助化疗组的局部复发率高于手术组(12% vs. 2%),但通过解救手术,2组的2年生存率没有差别(均为68%)。这项研究提示,对于局晚期喉癌而言,新辅助化疗能够有效地筛选对于放疗敏感的人群,避免了全喉切除术从而保留了喉部器官。随后,一项名为EORTC 24891针对局晚期下咽癌验证了类似的结果,该研究入组了202例局晚期下咽癌并接受类似于VA研究的治疗模式,所不同的是该研究设定只有完全缓解的患者才能接受根治性放疗。结果显示,新辅助化疗组患者3年和5年的器官保留率分别为42%和35%,在后期的长期随访中,新辅助化疗组和手术组的3年生存率分别为57%和43%,统计学上没有差别。

基于VA研究的成功,RTOG进行了一项名为91-11的Ⅲ期随机对照研究,分别比较单纯放疗、序贯化放疗(新辅助化疗联合放疗)和同期化放疗的器官保留率。该研究总共入组了547例局晚期喉癌患者,并去除了侵犯甲状软骨或者舌根超过1cm的T4肿瘤。单纯放疗的剂量为70Gy,同期化放疗则在此基础上同期联合顺铂作为放疗增敏药物。结果显示,同期化放疗组的2年喉保留率高达88%,显著由于序贯化放疗组(75%)和单纯放疗组(70%)并且具有较高的局控率(80% vs. 64% vs. 58%)。在后期的长期随访中,同期化疗组仍然保持了很高的喉保留率(5年84%),而5年总生存率3组没有差别。基于这项研究的结果,ASCO在2006年的指南建议对于大部分T3/T4喉癌,同期化放疗是标准的器官保留治疗手段。但是,同期化放疗的弊端也十分明显。首先,同期化放疗并不

适用于所有患者,特别是高龄、伴有严重基础疾病或者对于顺铂具有使用禁忌的患者。其次,仍然有一部分患者会出现局部复发,而这部分患者的手术并发症会显著增加。比如在 RTOG 91-11 研究中,同期化放疗组解救手术后发生咽痿的比例(30%)明显高于序贯化放疗组(25%)或单纯放疗组(15%)。最后,同期化放疗的远期毒性不容忽视。Machay 等分析了包括 91-11 在内的 3 项 RTOG 前瞻性研究后发现,同期化放疗的远期毒性导致了 43% 的严重远期毒性,包括 27% 的喉部功能障碍、13% 的鼻饲管依赖以及 12% 的咽部功能障碍,并且 10% 的患者发生治疗相关性死亡。由此可以部分解释为何在 RTOG 91-11 的 10 年生存随访中,同期化放疗组的非肿瘤相关性死亡相对较多,导致序贯化放疗组的 10 年生存率(39%)明显优于同期化放疗组(28%)。

为了更加有效的提前筛选适合接受根治性放疗的患者,从而避免不必要的手术解救,Eisbruch 等开展了一项研究验证新辅助化疗 1 个周期结果与总体疗效的相关性。结果显示,20 例患者在接受 PF 方案 1 个周期后获得部分缓解,其中 18 例在完成 3 个周期后获得完全缓解或者肿瘤降期至 T1;与此相反,4 例没有获得部分缓解的患者,其中只有 1 例在 3 个周期后获得部分缓解。因此,对于选择适合接受非手术治疗的指征,新辅助化疗 1 个周期后的部分缓解获得了 90% 的阳性预测值和 75% 的阴性预测值。基础上述研究的结果,一项名为 UMCC 9520 的前瞻性 II 期研究得以开展。该研究入组了 97 例局晚期喉癌(Ⅲ期 46%,Ⅳ期 54%),接受 PF 方案 1 个周期后获得部分缓解的患者后续接受同期化放疗的治疗(放疗 70Gy 联合每 3 周 1 次的顺铂 100mg/m²),而其他患者接受全喉切除联合辅助放疗。结果显示,73 例(75%)患者获得了部分缓解(实际缩小 >70%)并成功接受了后续的同期化放疗。经过中位 41.9 个月随访,全组患者的保喉率为 70%,3 年的无病生存和总生存率分别为 78% 和 85%。虽然该研究入组了较多的 T4 和声门上型喉癌患者,其 3 年总生存要优于 VA 研究(54%)和 RTOG 91-11 研究(68%)。上述研究的意义在于高度选择了适合接受非手术治疗的患者,并且由于敏感患者只暴露了 1 个周期的顺铂和 5-FU,因此得以成功接受后续同期放化疗的治疗。虽然该项研究获得了有意思的结果,但仍需 III 期随机对照研究的验证。

近年来,紫杉类药物被广泛证明对于头颈部鳞癌的高度敏感性,并且多西他赛能够与 PF 方案联合组成 TPF 方案进一步发挥协同作用。在主要针对不可手术切除的局晚期头颈鳞癌的 TAX323 和 TAX324 的研究中,所有患者接受新辅助化疗继以单纯放疗或放疗同期联合卡铂的治疗。与 PF 方案相比,TPF 方案显著改善了肿瘤缓解率、无进展生存和总生存。由于新辅助化疗后的肿瘤缓解与否直接决定了非手术治疗的可能性,GORTEC 2000-01 研究进一步验证了 TPF 方案在器官保留中的价值。该研究入组了 213 例局晚期喉癌和下咽癌患者,随机接受 3 个周期 PF 或 TPF 方案的新辅助化疗,获得缓解的患者接受 70Gy 的根治性放疗。结果显示,TPF 方案组的肿瘤缓解率(80%)显著高于 PF 方案组(59.2%, $P=0.002$),由此显著改善了 3 年保喉率(70.3% vs. 57.5%, $P=0.03$)。在生存方面,TPF 方案组的 3 年无进展生存较高(58% vs. 44%),但

无统计学差异($P=0.11$),2 组的总生存没有差别(均为 60%)。虽然该项研究初步确立了 TPF 方案在器官保留新辅助化疗中的地位,但从保喉率的数据上没有超过同期化放疗。此外,3 药组合明显增加了血液学毒性,需要选择体力评分好的患者并在治疗中加强包括预防性 G-CSF 在内的支持治疗。

综上所述,在放疗同期联合化疗(放疗联合顺铂)和改善新辅助化疗的强度(TPF 方案)是提高器官保留率的 2 个重要手段,那下一个问题在于是否有可能强强联手,即使用 TPF 方案联合同期化放疗。另一方面,Bonner 研究显示抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体——西妥昔单抗同样具有放疗增敏作用,另一个问题是这种治疗模式可否用于器官保留治疗。为了解决上述问题,Lefebvre 等开展了一项名为 TREMPLIN 的前瞻性 II 期随机对照研究。该项研究入组了 153 例局晚期喉癌和下咽癌患者,所有患者在接受了 3 个周期 TPF 方案的新辅助化疗后随机接受放疗联合顺铂或放疗联合西妥昔单抗的治疗。在本研究的主要研究终点方面,放疗联合顺铂获得了 95% 的保喉率,与放疗联合西妥昔单抗组没有差别(93%, $P=0.63$),而 18 个月的喉功能保留率也没有差别(87% vs. 82%, $P=0.41$),3 年的总生存同样类似(75% vs. 73%)。而在耐受性方面,放疗联合顺铂组的完成率较差(43% vs. 71%),很大程度上是由于顺铂导致的累积性肾功能不全,而 2 组的严重口腔黏膜反应的发生率类似。这项研究证明,在 TPF 方案后再进行放疗联合顺铂的治疗在安全性方面并不是合理的选择,而放疗联合西妥昔单抗是否能够比单纯放疗改善局控或生存尚存在疑问。虽然 TREMPLIN 研究中 2 组患者的 3 年生存均超过 70%,数值上似乎优于 GORTEC 研究中的 60%,但前者统计的是经过新辅助化疗敏感的患者,因此具有高度的选择性。

目前,对于理论上需要接受全喉切除手术的局晚期喉癌和下咽癌而言,最佳的保喉治疗模式仍存在一定的争议。美国的 NCCN 和 ASCO 指南均倾向于使用同期化放疗,而 ESMO 指南则额外推荐使用新辅助化疗(特别是 TPF 方案)进行局部治疗前的筛选。不可否认,同期化放疗具有最高的保喉率,但单纯的器官保留率并不等同于功能保留率,因此今后的研究终点应着重于后者。对于这个问题,国际上的一个专家共识建议采用无咽喉功能不良生存(laryngoesophageal dysfunction-free survival)这一研究终点,终点事件包括死亡、局部复发,接受全喉或部分喉手术,气管造瘘或鼻饲依赖超过 2 年。

在国内,头颈部鳞癌的多学科治疗尚处在起步阶段,绝大部分喉癌或下咽癌患者接受了全喉切除术,很多患者并没有提供非手术治疗进行器官保留的治疗选择,而部分拒绝手术的患者仅仅接受了单纯放疗。此外,对于放疗后复发的患者,国内进行手术解救的比例较低,大多由于手术技巧以及担心手术并发症高等原因。因此,笔者认为通过新辅助化疗提前筛选适合接受非手术治疗患者的模式在国内具有现实意义,既能够保证根治性放疗相对较高的疗效,又能够与国际接轨在追求疗效同时关注器官功能和生活质量。而对于患者而言,通过新辅助化疗检验肿瘤的生物行为从而决定后续的局部治疗模式,也有利于患者对于器官保留和抗肿瘤效果这两方面综合考虑,从而做出合理的选择。

参考文献

1. Yang ES, Murphy BM, Chung CH, et al. Evolution of clinical trials in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71:29-42.
2. Weems DH, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13:1483-1487.
3. Strojan P, Zwitter M. Mental disorders after laryngectomy. *Onkologie*, 2005, 28:617-618.
4. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*, 1984, 54:811-814.
5. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer*, 1987, 60:1178-1183.
6. Karp DD, Vaughan CW, Carter R et al. Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long-term follow-up report. *Am J Clin Oncol*, 1991, 14:273-279.
7. Pfister DG, Strong E, Harrison L et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1991, 9:850-859.
8. Wolf G. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 1991, 324:1685-1690.
9. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst*, 1996, 88:890-899.
10. 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, 23:2708-2714.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349:2091-2098.
12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31:845-852.
13. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24:3693-3704.
14. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 2009, 92:4-14.
15. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3582-3589.
16. Eisbruch A, Thornton AF, Urban S et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14:2322-2330.
17. Urban S, Wolf G, Eisbruch A et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol*, 2006, 24:593-598.
18. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357:1705-1715.
19. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357:1695-1704.
20. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101:498-506.
21. 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, 354:567-578.
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 2010, 11:21-28.
23. 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, 31:853-859.
24. Lefebvre JL, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations e a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73:1293-1303.

头颈部肿瘤放疗进展

郎锦义

四川省肿瘤医院

头颈部肿瘤是世界范围内第六个最常见的恶性肿瘤^[1],每年具有超过 50 万新诊断的病例^[2,3]。这也占最常见的肿瘤相关性死亡原因第八位^[4]。超过 90% 的头颈部肿瘤是鳞状细胞癌(SCCHN)。头颈部集中了诸多重要器官,控制着重要的生理功能如视、听、嗅觉、思维、呼吸、发声与进食等,在相当狭小的空间内集中着较多的肌肉、骨骼、血管和神经,各器官部位交错,一旦发现肿瘤,很难达到根治性切除,因此放射治疗成为头颈部肿瘤综合治疗的非常重要的手段。近代头颈部恶性肿瘤的治疗中,有 80% 左右的病人接受放射治疗这一手段。随着放射治疗设备的不断更新、放射技术的不断改进、放射生物学和放射物理学的进展,放射与手术、化疗、生物治疗等各种治疗方法的有机结合,使头颈部肿瘤的放射治疗效果在近年来有了明显的提高。

1. 从三维适形调强放疗到图像引导放射治疗

近 10 年来,随着计算机技术及放射治疗计划系统的飞速发展,以三维适形调强技术为代表的精确放疗已广泛应用于临床。随着放疗技术的发展,精确放疗已经在逐渐取代常规放疗技术。三维适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)与常规放疗相比有很多优势:采用了精确的定位和体位固定技术如体膜和负压袋固定,采用 CT 或 MRI 三维重建定位,大大提高了定位和照射精度;采用精确治疗计划,即逆向计算,从而实现了治疗的自动优化;采用了精确照射,即能够优化配置射野内各线束的权重,使靶区的形状和高剂量区分布的形状在三维方向上与靶区的实际形状相一致,因此其剂量分布的适形程度更高,从而可以较大幅度地增加肿瘤剂量和减少正常组织的受量;可在一个计划中同时实现大野照射及小野的追加剂量照射(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT),使不同靶区可以获得相应所需要的剂量,同时缩短了治疗时间,具有重要的放射生物学意义。其临床结果可明显增加肿瘤的局部控制率,并减少正常组织的损伤。由于头颈部肿瘤毗邻重要的功能器官且肿瘤及这些器官自主或不自主运动小,因此特别适于 IMRT 的治疗。

图像引导的放射治疗(IGRT)广义上指在放射治疗各个环节上借助各种影像学诊断工具指导放疗的实施,以达到精确化、个体化以及自适应性放疗的目的。相比传统的放疗模

式,IGRT 具有能够在治疗体位获取详尽的靶区三维信息、监测实际放射剂量等优点,因此在前列腺、肺、椎旁、肝和头颈等部位的肿瘤放疗中,其都能及时、敏锐地发现刚性误差、非刚性误差和解剖结构的变形等情况,从而指导临床采取应对措施。但是头颈部具有一些和其他部位明显不同且和放疗效果紧密相关的解剖和功能特点,例如重要器官组织数量多且都密集分布在较小的空间内,不存在类似呼吸和肠蠕动等能够引起肿瘤位置明显波动的生理活动,颈椎弯曲度随头颈肩的活动呈非刚性变化,同时头颈部存在许多与进食吞咽活动有关的组织结构等。这也决定了 IGRT 在头颈部肿瘤放疗中的应用有其特殊性。早期的临床研究^[5,6]表明颈部的不同参考器官的相对性移动比较显著。由于脊髓是头颈部肿瘤的重要保护器官,因此椎体可作为 IGRT 的参考器官。

2. 生物适形调强放疗(BIMRT)

目前的精确放射治疗使靶区物理剂量适形达到了相当理想的程度,但靶区内肿瘤细胞的分布是不均匀的,血运和细胞异质性的差异导致靶区放射敏感性的不同。如果给整个靶区均匀剂量照射,势必有部分肿瘤细胞因剂量不足而存活下来,成为复发和转移的根源。目前用解剖影像勾画靶区无法区分肿瘤内组织的放射敏感性差异,而功能影像可以无创地动态显示肿瘤组织的生物学信息,在解剖靶区的基础上构建生物靶区(BTV),使靶区勾画更加准确。其快速发展直接导致了 BTV 及生物适形调强放疗(BIMRT)等概念的产生。BTV 可定义为由一系列肿瘤生物学因素决定的治疗靶区内放射敏感性不同的区域。这些因素包括乏氧及血供、细胞增殖、凋亡、周期调控、癌基因和抑癌基因改变、侵袭及转移特性等。BIMRT 则是指利用先进的 IMRT 技术,对不同的 BTV 给予不同剂量的照射,得以最大程度地杀灭肿瘤和最大限度地保护敏感组织。最新的研究初步证实了其可行性和广阔的发展空间。目前以¹⁸F-FDG PET/CT 为基础勾画靶区在三维适形放疗甚至在调强放射治疗中应用的可行性已有较多报道^[7]。以往,头颈部肿瘤放疗常通过 CT 和(或)MRI 影像勾画靶区,仅提供解剖信息,这远远不能满足临床需要。Paulino 等^[8]对 40 例头颈部肿瘤病人进行了 CT 和 PET/CT 扫描,并分别勾画 GTV,制定放疗计划。结果 30 例病人 GTVPET/CT<GTVCT,7 例 GTVPET/CT>GTVCT。GTVPET/CT 和 GTVCT 的平均体积