



中 国 临 床 肿 瘤 学 进 展 2 0 1 7

THE 20TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL
BOOK

名誉主编
主 编
副 主 编
主 审

吴孟超 孙 燕
吴一龙 秦叔逵 马 军
赫 捷 李 进 梁 军
程 颖 徐瑞华

中国临床
肿瘤学进展
2017



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



中国临床 肿瘤学进展 2017

THE 20TH 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	赫 捷 李 进 梁 军
主 审	程 颖 徐瑞华



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. 2017 / 吴一龙, 秦叔逵, 马军主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2017
ISBN 978-7-117-25018-4

I. ①中… II. ①吴…②秦…③马… III. ①肿瘤学—研究进展—中国 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 195320 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

中国临床肿瘤学进展 2017

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: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 31
字 数: 1315 千字
版 次: 2017 年 9 月第 1 版 2018 年 1 月第 1 版第 4 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-25018-4/R·25019
定 价: 95.00 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 赫 捷 李 进 梁 军

主 审 程 颖 徐瑞华

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

白春梅	蔡三军	蔡郑东	陈 功	陈佳艺	陈 明	程 颖	程玉峰	戴广海	丁克锋
范 云	冯 华	傅德良	傅剑华	郭 军	郭 卫	郭 晔	韩宝惠	何小慧	何志嵩
胡 冰	胡超苏	黄 镜	惠周光	江泽飞	孔 琳	郎锦义	李 健	李 进	李 力
李 琦	李升平	梁 寒	梁 军	刘 强	刘天舒	刘 毅	刘云鹏	卢 铀	陆劲松
陆 舜	罗清泉	毛伟敏	牛晓辉	潘宏铭	钱朝南	邱 林	沈 琳	宋尔卫	宋 鑫
宋 勇	宋玉琴	宋正波	孙 涛	孙晓非	王宝成	王健民	王 洁	王理伟	王 殊
王树森	王晓稼	王 艳	王永胜	吴 昊	夏廷毅	徐兵河	徐海荣	徐建明	徐瑞华
徐 卫	许剑民	姚 阳	于世英	袁 瑛	原春辉	曾 瑄	张 彬	张 俊	张 力
张明辉	张片红	张苏展	张 涛	张小田	张晓东	张晓实	张绪超	张艳桥	赵 充
赵维莅	郑 杰	周爱萍	周彩存	周芳坚	周 俊	周 琦	周 清	朱国培	

学术秘书 范 媛 房佳晨

前言

第二十届全国临床肿瘤学大会暨 2017 年 CSCO 学术年会,定于 2017 年 9 月 26 日至 9 月 30 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)和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办,《临床肿瘤学杂志》社、《中国医学论坛报》社、《医师报》社、丁香园网、医脉通网、上海易慧睿思和 CCMTV—临床频道等媒体将全程支持并协助报道。

本届大会的主题为“传承创新,携手同行”,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、IASLC、AACR、STO、JSMO、KACO、CAHON、SITC、国际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 109 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 2017》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

二〇一七年九月

目 录

头颈部肿瘤

头颈部肿瘤的放射治疗	朱国培(1)
头颈部癌的外科治疗	张彬(4)
头颈部鳞癌的化疗概述	白春梅等(7)
EB 病毒在鼻咽癌诊断、治疗和预后评估中的价值	赵充等(10)
TPF 诱导化疗后联合放疗联合靶向治疗局部晚期鼻咽癌的意义	孔琳等(15)
局部晚期鼻咽癌的化疗	胡超苏等(18)
晚期鼻咽癌的靶向和免疫治疗进展	郭晔(21)
晚期鼻咽癌的化疗进展	何小慧等(24)

肺 癌

SCLC 在探索中前行	程颖等(27)
肺鳞癌的治疗进展及挑战	周清(32)
非小细胞肺癌的放射治疗与靶向药物	卢铀等(35)
非小细胞肺癌化疗的现状与未来	宋勇(41)
局部晚期非小细胞肺癌恰当的治疗选择	卢铀等(48)
肺癌免疫治疗国际研究进展	陆舜等(54)
驱动基因阴性 / 未知晚期 NSCLC 的全程管理	周彩存(58)
达芬奇机器人技术在肺癌外科治疗当中的现状和展望	罗清泉等(62)
晚期 NSCLC 的免疫治疗:从二线走向一线	范云(68)
晚期 NSCLC:抗肿瘤血管生成药物治疗策略	韩宝惠(73)
完全切除的非小细胞肺癌术后放射治疗	惠周光(78)
精准医学时代肺癌诊疗预测标志物及研究进展	陆舜等(82)
免疫检查点 PD-1/PD-L1 通路抑制剂在晚期 NSCLC 中的作用	王艳等(86)
ALK 融合基因阳性晚期非小细胞肺癌研究进展	王洁等(89)
肺癌的辅助与新辅助治疗——内科治疗的现状与进展	张力等(93)

食 管 癌

食管癌外科治疗进展	傅剑华等(97)
食管癌早期诊断研究现状与进展	毛伟敏等(102)
晚期食管癌化疗的新思考——不同治疗目的下的整体规划	张晓东(104)
食管癌免疫治疗的现状与展望	范云等(110)
食管癌的靶向治疗:路在何方?	黄镜(115)

乳腺肿瘤

不同阶段乳腺癌的放疗个体化治疗决策	陈佳芝等(119)
乳腺癌生物标志物研究及其应用	刘强等(125)
三阴性乳腺癌:靶向和免疫治疗机会	孙涛等(131)
早期乳腺癌:控制驱动,追求治愈	王殊(136)
乳腺癌全身治疗指南演变和解读	王树森等(140)
激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗进展:从单药治疗迈向靶向加时代?	江泽飞等(145)
HER2 阳性早期乳腺癌的优化治疗策略	陆劲松等(148)
晚期乳腺癌的全程管理策略	王晓稼(151)
乳腺癌新辅助治疗——从探索走向精准	王永胜(154)
乳腺癌乳房整形外科:我们的体会	吴灵(158)
25 岁以下乳腺癌研究进展	徐兵河等(164)
乳腺癌分子病理诊断	曾瑄(167)
肿瘤免疫微环境与抗肿瘤治疗	宋尔卫等(170)

肝胆胰肿瘤

胰腺癌内科治疗进展	戴广海等(179)
胰腺癌外科及辅助治疗进展	傅德良(183)
第 2 版“胰腺癌综合诊治中国专家共识”更新内容解读	李琦等(189)
临界可切除胰腺癌治疗策略的探讨	李升平等(192)
胰腺癌的精准治疗:路在何方?	王理伟等(200)
胰腺癌放疗的地位和进展	夏廷毅等(204)
胰腺癌新辅助治疗的研究选择和研究进展	袁瑛等(208)
胆管癌光动力治疗进展	胡冰等(210)

胃肠肿瘤

进展期直肠癌新辅助治疗后“watch and wait”策略研究进展	蔡三军等(215)
2017 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会结直肠癌进展概述	陈功(221)
抗血管生成小分子 TKI 在晚期结直肠癌中的进展	戴广海等(228)
结直肠癌快速康复外科的实践、问题及对策	丁克峰等(232)
从 Pubmed 文献检索看胃肠间质瘤研究发展方向	李健(234)
精准医疗时代下胃癌药物临床研究——困境与挑战	李进等(237)
不可手术的局部晚期胃癌患者的整体治疗策略考虑	梁寒(243)
进展期胃癌的靶向治疗	梁军等(248)
转移性胃癌患者整体综合治疗策略思考	刘天舒(251)
胃癌免疫治疗进展	潘宏铭等(257)
基于新技术的恶性肿瘤药物疗效的精准评价	沈琳等(262)
胃癌靶向免疫治疗研究进展	徐瑞华等(267)
结直肠微创外科进展与争议	许剑民等(274)
中国人 Lynch 综合征临床诊治和家系管理的专家共识	袁瑛等(279)
HER2 通路在胃癌治疗中的价值和探索	张俊等(284)
中国结直肠癌 MDT 规范的制定与推广	张苏展等(291)
结直肠癌术后辅助治疗规范	张艳桥(294)
结直肠癌左右半之争:从分子到临床	周爱萍(299)
胃癌腹膜转移的综合治疗困境与探索	刘云鹏等(304)

妇 科 肿 瘤

ERCC1 基因表达量及多态性对卵巢癌化疗结局的影响现状	李力等 (307)
对上皮性卵巢癌分子分型的基础与临床研究进展	谭芳春等 (312)
分子进化理论在卵巢癌发生及多药耐药研究中的应用	张丽滢等 (316)
局部晚期宫颈癌治疗现状与进展	周琦等 (320)

泌尿系统肿瘤

泌尿肿瘤的免疫治疗及其选择	郭军等 (325)
肌层浸润性膀胱癌的综合治疗	何志嵩 (329)
转移性前列腺癌的治疗难点和方向	周芳坚 (336)

血液淋巴系统肿瘤

CART 细胞治疗在 B 细胞淋巴瘤的应用及北京大学肿瘤医院数据分析	宋玉琴等 (339)
淋巴母细胞淋巴瘤诊断和治疗进展	孙晓非等 (346)
慢性淋巴细胞白血病分子异常及其临床价值	徐卫等 (351)
弥漫大 B 细胞淋巴瘤与精准医学	赵维莅 (355)
新一代高通量测序技术在白血病精准治疗中的应用	邱林 (360)
老年急性髓细胞白血病(非 APL)的诊断与治疗	王健民 (363)

骨与软组织肿瘤

骨来源肿瘤疗效的临床评估	郭卫等 (369)
地诺单抗治疗骨巨细胞瘤的临床研究进展	牛晓辉 (374)
恩度在骨肉瘤围术期的应用结果	徐海荣等 (378)
骨肿瘤光动力治疗进展	蔡郑东等 (382)

黑 色 素 瘤

2017 年 CSCO 黑色素瘤诊治指南解读	郭军 (387)
黑色素瘤免疫治疗的方向和疗效预测因子	张晓实等 (389)
黑色素瘤靶向治疗的难点与方向	宋鑫等 (393)

神经内分泌肿瘤

晚期神经内分泌瘤的内科治疗——观察等待,治疗顺序	白春梅等 (397)
肺支气管神经内分泌肿瘤的诊断和治疗	徐建明 (400)
胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的外科治疗	原春辉等 (405)
神经内分泌肿瘤的病理诊断共识与争议	郑杰 (408)

放 射 治 疗

放疗联合抗血管生成药物治疗肿瘤的研究进展	陈明 (411)
放疗患者的营养支持	程玉峰 (416)
基于生命 / 影像组学和人工智能的精确放射治疗:思考与展望	郎锦义等 (420)
放疗提高肿瘤控制率治疗策略	夏廷毅等 (424)

其 他

脑胶质瘤光动力治疗及光敏剂引导手术的研究与临床应用进展·····	冯华等(429)
基于 CTC/ctDNA/exosome 等循环标志物的研究进展·····	刘毅等(435)
肿瘤相关血小板减少的临床研究进展·····	张俊等(438)
肿瘤患者营养支持全程管理·····	张片红等(444)
抗血管生成靶向药物毒性的处理·····	张涛等(447)
免疫检查点抑制剂的毒性风险分析·····	张小田等(451)
PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的潜在临床生物标志物·····	张绪超(457)
多靶点药物治疗进展·····	周彩存等(460)
抗肿瘤药物性肝损伤的诊治现状分析·····	周俊等(464)
肿瘤相关性贫血临床实践指南(2017-2018)解读·····	姚阳等(469)
抗肿瘤血管生成治疗面临的挑战与机遇·····	钱朝南等(472)
肿瘤相关性贫血对肿瘤患者生活质量及预后影响的研究进展·····	宋正波等(476)
抗血管生成治疗耐药的理解与对策·····	王宝成(479)
肿瘤恶病质临床诊疗进展·····	于世英(483)

头颈部肿瘤的放射治疗

朱国培

上海交通大学医学院附属第九人民医院

头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是指原发于口腔、咽喉、下咽及喉等部位的鳞状上皮恶性肿瘤的总称,总体发病率位居所有癌症第六位,占有头颈部癌症的90%以上^[1,2],除鼻咽癌外,多与吸烟酗酒密切相关,HPV感染也是口咽癌的重要危险因素^[3]。HNSCC作为一种异源性疾病,解剖部位、疾病进展乃至病因的不同使其预后差别较大。此外,由于其累及部位多影响容貌且为咀嚼、发声及吞咽功能的重要器官,如何在美观度、生活质量和预后之间做出合理的权衡一直是头颈肿瘤医师临床工作中的难点。放射治疗作为头颈部肿瘤治疗中不可缺少的重要一环,其本身的技术在不断地发展,与其他治疗手段(手术、化疗、靶向/免疫治疗)的联合也提供了头颈肿瘤的多种治疗模式并且提高了疗效。现本文就2016年头颈肿瘤的放疗相关研究进展做一简要综述。

【头颈部肿瘤第8版TNM分期的主要改进】

AJCC第8版癌症分期系统将于2018年01月01日起在全球应用。其中头颈部肿瘤分期系统在前版基础上做出了许多重要改进,进一步提高了该分期在评估病人预后、指导治疗方案方面的价值。也将继续成为指导临床医师制定头颈部肿瘤诊治策略的基本指南。AJCC第8版头颈部肿瘤分期系统最有意义的内容更新是增加了HPV相关性口咽癌分期法,将其与其他原因引起的口咽癌区分出来,这样可以更加准确和合理地判断口咽癌患者的预后,比如一个口咽部直径约2cm的肿瘤、p16阳性伴同侧颈部Ⅱ区一个阳性淋巴结的病例,其在第7版TNM分期系统中为Ⅲ期,而在第8版TNM分期系统中为Ⅰ期。相比于Ⅲ期肿瘤,被诊断为Ⅰ期肿瘤对患者心理的正面影响是显而易见的,而且临床医师可以更有信心判断该患者有良好的预后。在口腔癌中,肿瘤浸润深度(depth of invasion, DOI)被认为比肿瘤最大表面直径具有更好的预测能力,能够更好地反映出直径小却深层浸润的肿瘤较高的侵袭性^[4]。在第8版分期中,DOI截断值定为5mm和10mm,并与肿瘤最大表面直径一起组成了口腔癌新的T分期^[5,6]。其他的改变包括将头颈部皮肤癌(非黑色素瘤和Merkel细胞癌)从全身皮肤癌中单列一章;将咽部肿瘤分成独立的三个独立的章节;改变口腔、皮肤、鼻咽等部分肿瘤的T分期标准;增加了除病毒相关肿瘤和黏膜黑色素瘤外的其他肿瘤淋巴转移的

N分期;建议对原发灶不明的颈部鳞癌均进行HPV和EB病毒的分子检测,从而有助于确定原发部位。

【头颈肿瘤放疗技术的进步 - 质子重离子治疗】

头颈部集中了人体中许多重要的器官,这些器官相互邻近,放疗照射野无法完全避开,这一方面限制了根治放疗剂量的给予,另一方面即便是采用调强放疗(IMRT)技术,治疗相关毒副作用依然是个严重的问题。患者在治疗后出现味觉异常、吞咽障碍、口腔黏膜炎、口干、疼痛、恶心、呕吐和消瘦等不良反应的比例非常高,有些患者甚至需要长期依赖鼻饲管或胃造瘘管进食。得益于优异的物理特性,粒子射线能够通过显著减少肿瘤周围正常组织器官受照剂量,减少放疗相关毒性反应,改善患者生活质量。与光子相比,质子碳离子凭借其相对高的生物学效应(RBE)和更优异的局部剂量分布特性,在治疗局部晚期头颈部肿瘤中能够获得更好的局控率,而且毒副作用更小。日本碳离子放射肿瘤科研协作组开展了一项多中心回顾性研究,对2003年12月~2014年12月在日本4家重离子中心接受重离子治疗的908位头颈部肿瘤患者的疗效进行了回顾性分析^[7]。纳入该研究的患者中,腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)289例,黏膜恶性黑色素瘤268例,脊索肉瘤119例,大唾液腺癌69例,鳞状细胞癌63例,腺癌47例,及其他类型头颈部肿瘤53例。其中ACC5年总生存率、疾病无进展生存率、局控率分别为74%、44%和68%。这是首个头颈部腺样囊性癌碳离子治疗多中心回顾性分析,研究结果表明头颈部腺样囊性癌碳离子治疗能够获得很好的局控率和总生存率。粒子射线治疗头颈部鳞癌的报道较少,其中51例可分析的局部晚期/复发的HNSCC生存结果也较理想,3年总生存率、疾病无进展生存率和局控率分别为60%、46%和55%。肿瘤位于鼻腔和副鼻窦的患者3年局控率更好,为72%。本研究结果与既往meta分析^[8]得出的鼻腔和副鼻窦肿瘤患者带电粒子治疗的总生存率和疾病无进展生存率优于光子放疗的结果一致,鼻腔和副鼻窦鳞癌是碳离子治疗的适应证。

目前有多个头颈肿瘤质子治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床试验在Clinicaltrials.gov上注册正在进行中。MD安德森癌症中心主导了一个口咽癌质子调强IMPT和光子调强IMRTⅡ/Ⅲ期随机对照试验。试验计划招募360名患者,主要比较的内容是

两种治疗方法 3~5 级毒性反应的发生率和严重程度。美国麻省总院 (MGH) 牵头了一项与 IMRT 相比, 局部晚期鼻窦癌质子治疗能否获得相同的或更好的局控率, 同时不增加或降低毒性反应的 II 期临床试验, 计划招募 90 名患者, 试验将分析患者 2 年局部控制率, 次要终点包括患者治疗后 5 年视力的保护、生活质量和神经认知功能情况。未来头颈部肿瘤治疗中粒子线放射治疗的地位将越来越重要。

【美国放射治疗学会 (ASTRO) 发布口咽癌放疗循证指南】

口咽癌作为西方国家发病率最高的头颈部肿瘤, 由于与 HPV 感染密切相关, 其发病率逐渐上升。HPV 阳性口咽癌有着其独特的流行病学、生物学及临床特点, 且预后较好。因此有学者提出是否可以降低该部分患者的治疗强度。但如何安全地降低治疗强度仍不明确。Clinicaltrials.gov 网站上注册进行的临床试验主要集中在以下几方面:

1. 运用潜在低毒的同期放化疗 / 靶向治疗方案。
2. 微创手术后减少辅助放疗剂量或取代放疗。
3. 诱导化疗后视病灶反应度优选后续治疗。
4. 降低放化疗剂量或改变放疗分割方案代替同期化疗。

由于治疗策略选项非常多, 大多局限于 I/II 期的临床试验结果, 并无结论性的指导意见。针对临床实践中可能受到的误导, ASTRO 发布了目前口咽癌治疗指南, 旨在规范化目前的口咽癌治疗和统一认识。其主要回答的关键问题有 4 个:

1. 关键问题 在口咽鳞状细胞癌 (OPSCC) 根治性放疗治疗的基础上增加全身性治疗的指征:

- 接受根治性放疗的 IV A-B 期患者。专家组建议, 对于这类患者可以同步高剂量间歇给予顺铂。
- 接受根治性放疗的 IV A-B 期患者, 如因医学原因不适合大剂量顺铂, 专家组建议给予同步西妥昔单抗或同步卡铂 + 氟尿嘧啶。
- 虽然证据有限, 以上同样的患者也可以考虑给予顺铂周方案同步应用。
- 接受根治性放疗的 IV A-B 期 OPSCC 患者, 当同步应用西妥昔单抗时, 不应该与化疗联用。这些患者也不应该进行动脉内给药化疗。
- 接受根治性放疗的 III 期患者 (T_3N_0) 也应该接受同步全身性治疗。
- 接受根治性放疗的 T_1 - T_2N_1 期 OPSCC 患者, 如果局部复发风险高, 也可以考虑同步全身性治疗。
- 不应该给予根治性放疗的 I 期或者 II 期患者同步全身性治疗。

2. 关键问题 术后辅助放疗如何联合化疗?

在原发灶手术之后, 接受同步放化疗的患者, 如果存在切缘阳性或者肿瘤侵犯至淋巴结包膜外, 或者两种高危因素均存在, 应该接受一种下述方案:

- 同步间歇性给予高剂量顺铂, 不论 HPV 状态如何。
- 每周同步给予顺铂。此方案可用于不适合间歇性大剂量给予顺铂的术后放疗患者。
- 单独放疗适用不能耐受顺铂为基础的同时放化疗的术后高风险患者, 这类患者如果仍然考虑给予全身性同步治疗的话, 因为支持更换其他方案的证据不多, 医师需要讨论相应的风险以及非顺铂方案的获益。

• 其他方案的考量:

其他方案	专家推荐	证据级别	医师共识度
每周 DDP?	有条件	低	94%
卡铂 / 奈达铂?	不推荐	中	88%
紫杉醇每周方案?	不推荐	低	88%
西妥昔单抗 / 尼妥珠单抗?	不推荐	低	94%
序贯化疗?	不推荐	高	94%
如果不能 / 不愿接受化疗单一术后放疗?	推荐	中	95%

对待中危患者 (淋巴血管侵犯、 T_{3-4} 、嗜神经侵袭、淋巴结阳性) 或低危患者

• 不推荐中危患者均常规接受同步放化疗; 推荐病理分期为 T_{3-4} 的患者行术后放疗; 推荐病理分期为 N_{2-3} 患者行术后放疗; 对于病理分期为 N_1 的患者, 如果在患者知晓支持术后放疗的证据有限的情况下, 可以考虑给予此类患者进行术后放疗。

• 对于淋巴血管侵犯、嗜神经侵袭为唯一危险因素的患者, 不常规推荐同步化疗, 然而, 对于手术过程中或病理证实有很大的局部复发风险的患者来说, 经由 MDT 讨论, 虽证据资料有限, 可以考虑使用基于顺铂的同步化疗, 或者加入临床试验。

• 对于无病理危险因素的低危患者, 仅临床上或者外科手术结果提示患者有显著局部复发风险, 这种情况下, 考虑给予术后放疗。

3. 关键问题 放疗 (联合或不联合化疗) 的推荐剂量、分割方式、照射体积?

非手术的根治性放疗技术:

• 对于 III~IV 期的患者, 应在 7 周内给予原发灶和淋巴结 70Gy 的标准、每天一次的根治性放疗; 对于临床或影像学阴性, 有镜下肿瘤受侵潜在风险的区域, 可给予有效生物学剂量为 50Gy/2Gy 或稍高于该剂量的放射治疗。

• 对于不能接受同步系统性治疗的 IV A-B 期的患者来说, 推荐应用加速分割放疗或超分割放疗, 两者相比孰优孰劣证据有限; 对于 T_3N_0 , 不能接受同步系统性化疗的患者来说, 推荐应用加速分割放疗或超分割放疗; 对于 $T_{1-2}N_1$ 或 T_2N_0 , 单纯应用放疗的患者来说, 也可以应用加速分割放疗或超分割放疗; 对于接受同步系统性治疗的患者来说, 对风险和获益详细讨论后, 加速分割放疗或每天 1 次的放疗均可使用。

术后辅助放疗技术:

• 根据镜下阳性确定边界的原发灶和淋巴结外侵区域需给予 60~66Gy/2Gy, 每天一次的放射治疗。

• 对于未同步系统性治疗的患者, 应给予镜下切缘阳性的原发灶和淋巴结外侵区域 66Gy/33 次, 2Gy/d 一次的放疗方案。

• 对于切缘阴性、术后放疗区域应包括瘤床、受侵区域、淋巴结引流区进行至少 60Gy/2Gy 的放射治疗。

• 对于局限在扁桃体窝的 T_{1-2} 、 N_0 的扁桃体癌, 可给予单侧术后放疗。单侧术后放疗的适应证限定为: 同侧扁桃体受侵 (软腭受侵 < 1cm, 舌根无受侵), T_{1-2} 、 N_0 - N_2a (无临床或影像

学证实淋巴结外侵)的扁桃体癌。该类患者在权衡潜在对侧复发风险和复发后解救治疗选择方案的利弊后可行单侧术后放疗。

4. 关键问题 口咽癌患者何时适合诱导化疗——不推荐常规给予 OPSCC 患者诱导化疗。

【头颈肿瘤综合治疗策略的优化】

同步放化疗 (CCRT) 是非手术局部晚期头颈鳞状细胞癌 (HNSCC) 的标准治疗, 使用顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 每 3 周同步化疗方案是 NCCN 指南里推荐的标准方案。替代的同步化疗方案为低剂量每周顺铂, 既往的鼻咽癌同期放化疗研究中显示每周低剂量顺铂有低治疗毒性和放射增敏的作用, 但从未与 3 周顺铂方案进行头对头的比较。今年美国临床肿瘤学会大会 ASCO 6007 号摘要: 印度学者比较了接受同步放化疗的局部晚期头颈鳞癌患者采用每周或每三周顺铂同期化疗方案的 III 期随机试验的初步结果。III 期或 IV 期 (非转移性) HNSCC 用于根治性 CRT。患者根据 T 类、N 类和治疗意图 (辅助性与根治性) 分层, 根据 1:1 随机分配到顺铂 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 每周或 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 每 3 周一次。主要终点是局部控制 (LRC); 次要终点包括毒性、依从性、反应、无进展生存期和总生存期。随机分组 300 例, 每组 150 人; 中位年龄 44 岁 (范围: 25~67 岁), 61% 为 T_4 , 71% 为 N_2 。93% 患者接受 CRT 作为高危疾病的辅助治疗。中位放疗剂量为 60 Gy (范围 60~60 Gy)。在每周治疗组里, 133 患者 (88.7%) 接受了 >6 个周期的同步化疗; 14 名患者 (9%) 所需剂量减少, 中位累积顺铂剂量为 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 。在每 3 周治疗组中, 143 人 (95%) 收到大于 2 个周期, 中位累积顺铂剂量 $300\text{mg}/\text{m}^2$ (范围 $200\sim300\text{mg}/\text{m}^2$); 12 人 (8%) 需要减少顺铂剂量。中位随访 20 个月, 每周同步化疗组 42.2% 的患者发生局部复发, 而每 3 周同步化疗组中仅 29.6% 的患者出现复发, 导致局部复发率的绝对差异为 12.7%。可以理解的是 85.3% 的每 3 周治疗组患者发生 >3 级的急性毒副作用, 而每周治疗组为 70.7%, $P=0.002$; 每 3 周组中 30.7% 的患者和每周组的 14% 患者因治疗相关毒性需要住院, $P=0.001$ 。研究结论认为: 3 周顺铂同步化疗方案可导致局部复发相对减少 42%; 虽然毒副作用略高, 但在肿瘤疗效上它优于每周顺铂同步化疗方案, 应该是 CRT 在 HNSCC 中的首选方案。同样在本次 ASCO 报告中来自中国学者的研究 6006 号摘要: 同期放化疗联合 3 周或每周顺铂治疗局部晚期鼻咽癌患者 III 期多中心随机对照试验 (ChiCTR-TRC-12001979), 针对 II~IVB 期鼻咽癌患者随机分配接受与 IMRT 同期的顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 每 3 周, 2 个周期, 或顺铂 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 每周, 最多 6 个周期的同步化疗。结果显示顺铂作为 CCRT 的每周方案与 3 周方案相比, 具有相似的治疗效

果, 但增加了白细胞减少和血小板减少症的毒性作用。2 个研究均再次证明头颈肿瘤同步化疗方案中顺铂 3 周大剂量方案优于每周低剂量的增敏方案。这为我们今后的临床实践提供了积极的指导建议。

综上所述, 在过去的一年中对于头颈部肿瘤的治疗取得了一些进展, 随着在分子水平对恶性肿瘤的生物学机制的不断探索了解, 头颈肿瘤治疗逐步转向个体化和精准化。由于头颈肿瘤的复杂性, 需要多学科共同参与制定针对患者的“最合适”方案。我们期待放疗, 手术等局部治疗手段进一步发展, 开发出更多特异性强的抗肿瘤药物和靶向治疗药物, 生物分子信息和生物影像学信息引导的个体化治疗有新的突破, 为头颈肿瘤患者带来更多的生存获益。

参考文献

1. TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
2. FERLAY JSH, BRAY F, FORMAN D, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [M]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.
3. GILLISON ML, KOCH WM, CAPONE RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92 (9): 709-720.
4. SHIM SJ, CHA J, KOOM WS, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy [J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 43.
5. AMIN MB ES, GREENE FL, EDGE SB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed [M]. New York: Springer, 2017.
6. EBRAHIMI A, GIL Z, AMIT M, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study [J]. JAMA otolaryngology—head & neck surgery, 2014, 140 (12): 1138-1148.
7. Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 97 (5): 1054-1060.
8. Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology, 2014, 15 (9): 1027-1038.

头颈部癌的外科治疗

张彬

北京大学肿瘤医院

一、头颈部肿瘤简介

头颈部广义范围上起自颅底,下至锁骨,包括颞骨、鼻窦、鼻咽、口咽(包括软腭、舌底、扁桃体、口咽壁)、口腔(包括唇、颊黏膜、齿槽脊、口底、舌及磨牙后三角)、唾液腺、甲状腺、皮肤及颈部。通常所说的头颈部肿瘤是指来源于上呼吸消化道的肿瘤,主要是指口腔癌、喉癌、口咽癌和下咽癌。2012年美国头颈部癌占有所有新发肿瘤的3.2%,死亡率占2%^[1]。据我国国家癌症中心统计,2015年我国唇、口腔、咽部(不包括鼻咽)新发恶性肿瘤4.8万例,死亡2.2万例^[2]。

吸烟、饮酒以及 HPV 感染是头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的主要危险因素。吸烟者头颈部肿瘤的发生风险是不吸烟者的10倍,过去以及目前发展中国家,大约80%~90%的头颈癌可归因于吸烟,尤其是纸质香烟^[3]。近来在发达国家,吸烟这一危险因素的重要性有所下降,HPV相关的头颈癌逐渐受到重视。HPV阳性的头颈部癌日益增多,并有可能超过HPV阴性者,后者常被认为与吸烟、饮酒有关^[3]。HPV疫苗的接种是是否能够降低头颈癌的发生率仍需进一步研究。

二、第8版AJCC头颈癌的TNM分期及主要改变^[4]

第8版头颈部AJCC癌症分期基于近期对肿瘤的病因学和某些组织学特征的认识的进展,手册进行了重大的修订。这些包括针对 HPV 相关的口咽癌的单独分期方法,鼻咽、口腔和皮肤中肿瘤 T 分级的变化;以及大多数部位肿瘤对淋巴结分级添加结外侵犯内容。

为了体现鼻咽癌、高危 HPV 相关的口咽癌、非 HPV 相关的口咽癌及下咽癌的生物学和病因学的差异,第8版分期分为三个独立的章节-鼻咽癌,高危 HPV-相关(p16阳性)口咽癌,以及下咽和非高危 HPV 相关(p16阴性)口咽癌,以便更好地阐述咽部肿瘤的多样性。

1. 高危 HPV 相关口咽癌 口咽癌 T 分级有2个改变:①p16阳性分类中没有了原位癌栏(Tis),因为 p16 阳性口咽癌非侵袭性模式及韦氏环上皮缺乏明显的基底膜;②p16阳

性口咽癌 T₄ 不再区分 a 和 b 亚组,因为 T_{4a} 和 T_{4b} 分级的生存曲线接近。对于初诊的高危 HPV 相关口咽癌,第8版分期将更准确和合理的预测患者的生存。例如,p16阳性扁桃体癌患者,肿瘤直径2cm,颈部同侧2个淋巴结阳性,第7版分期为IV期,而第8版分期则为I期(表1、表2)。

表1 第8版癌症分期^[4]:高危 HPV 相关的口咽癌 (p16-阳性)病理 N 分级

N 分级	N 分级标准
N _x	区域淋巴结无法评估
pN ₀	区域淋巴结无转移
pN ₁	转移淋巴结数目小于等于4
pN ₂	转移淋巴结数目大于4

表2 HPV 相关(p16阳性)口咽癌的临床 TNM 分组 a, 第8版癌症分期手册^[4]

T 分级	N 分级			
	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
T ₀	NA	I	II	III
T ₁	I	I	II	III
T ₂	I	I	II	III
T ₃	II	II	II	III
T ₄	III	III	III	III

a:任何 M₁ 分为IV期

2. 口腔癌 T 分级的改变 口腔癌的 T 分级认识到侵袭深度较深的小肿瘤的不同生物学行为,所以在分级系统中纳入入侵深度(表3)。

表3 第8版癌症分期手册^[4]:口腔癌 T 分级

T 分级	T 分级标准
T _x	原发肿瘤不能评估
T _{is}	原位癌
T ₁	肿瘤直径≤2cm 且 DOI≤5mm
T ₂	肿瘤直径≤2cm 且 DOI>5mm 但≤10mm 肿瘤直径>2cm 但≤4cm 且 DOI≤10mm

续表

T 分级	T 分级标准
T ₃	肿瘤直径 >4cm 或任何大小 DOI>10mm
T ₄	肿瘤局部中度进展或重度进展
T _{4a}	中度晚期局部疾病:肿瘤侵犯骨皮质或下齿槽神经,面部皮肤或相邻结构(注:牙龈原发性肿瘤侵犯牙槽突,仅表面侵蚀不是 T ₄)

3. 鼻咽癌颈淋巴结分期变化 在鼻咽 N 分类中,原来特有的传统标志锁骨上窝的描述将被现代定义的其他头颈部解剖部位所取代,更适用于轴向横截面成像。此外,累及颈部下方和最大径大于 6cm 合并划分为 N₃(以前称为 N_{3a} 和 N_{3b}),T₄ 和 N₃ 将分期为 IV A 期。

4. 结外受侵(ENE)的 N 分级 头颈部肿瘤区域淋巴结的情况对预后影响意义重大,因此必须对每位患者进行颈淋巴结检查。局部淋巴结转移影响预后的因素除了转移淋巴结的数量和大小外,增加了 ENE(表 4)。

表 4 区域淋巴结病理分级标准(PN)^a

N 分级	N 分级标准 b
N _x	区域淋巴结无法评估
N ₀	无区域淋巴结转移
N ₁	单个同侧淋巴结转移,最大径 <3cm 且 ENE(-)
N ₂	单个同侧淋巴结转移,最大径 <3cm 且 ENE(+)或最大径 >3cm 但 <6cm 且 ENE(-);同侧多个淋巴结转移最大径 <6cm 且 ENE(-);对侧或双侧淋巴结转移最大径 <6cm 且 ENE(-)
N _{2a}	单个同侧淋巴结转移,最大径 <3cm 且 ENE(+)或最大径 >3cm 但 <6cm 且 ENE(-);
N _{2b}	同侧多个淋巴结转移最大径 <6cm 且 ENE(-)
N _{2c}	对侧或双侧淋巴结转移最大径 <6cm 且 ENE(-)
N ₃	最大尺寸超过 6cm 的淋巴结转移且 ENE 阴性;或单个同侧淋巴结转移最大尺寸超过 3cm,ENE 阳性;同侧,对侧或双侧淋巴结多发转移且任何 ENE 阳性
N _{3a}	最大尺寸超过 6cm 的淋巴结转移且 ENE 阴性
N _{3b}	单个同侧淋巴结转移最大尺寸超过 3cm,ENE 阳性;同侧,对侧或双侧淋巴结多发转移且任何 ENE 阳性

缩写:ENE,结外受侵

三、头颈部肿瘤的外科治疗

手术治疗头颈部鳞癌的决策一定要非常谨慎。评估一位患者是否适合手术治疗,多学科协作组的加入极其重要。首先考虑的一项重要问题就是患者的身体状况如何。严重心脏或肺部疾病、严重的营养不良和全身衰弱是手术的相对禁忌证。当计划一项大手术时,需要委托有经验的内科或心内科医师进行详细的评估。

另一个需要重点考虑的问题是病灶是否能完整切除且取得恰当切缘。通过体格检查和影像学检查评估肿瘤的可切除性。一般来说,肿瘤累及某些特定的解剖标志,如颅内扩散、椎前筋膜的侵犯和颈动脉鞘的包裹等,使肿瘤无法切除,因为在这些区域,无法切除足够的正常组织来保证切缘阴性。除

肿瘤位置之外,肿瘤大小也阻碍肿瘤的根治性切除。肿瘤较大者可能无法获得无瘤切缘,甚至无法进行适当重建,此时需要考虑选择其他治疗方法。

第三要考虑的是术后功能问题。发音,音质,吞咽,气道稳定及吞咽保护性,外观,脸部活动,肩颈部的功能,面颈部感觉和许多其他功能都会受到头颈部手术的影响。虽然完全切除恶性病灶至关重要,但需要考虑重建手术缺损部位,使患者尽可能恢复更多的语言和吞咽功能。患者参与术后康复的认知能力也应予以审视。应当在决策过程中早期识别在精神或情感上不能参与康复的患者,采用不同的治疗方案。

1. 口腔癌 口腔部位包括颊黏膜、舌、口底、牙龈等部位,手术是口腔癌首选的治疗方式。在一项对 332 例的患者进行回顾性分析的研究中发现,单纯手术治疗的无病生存率优于根治性放疗^[5]。国内也单中心对比研究发现早期单纯放疗组疗效相对较差^[6];单纯手术组、单纯放疗组、综合治疗组舌癌病例 5 年总生存率分别为 90.3%、68.4%、84.0%($P=0.104$),局部复发率分别为 2.5%、35.7%、5.7%($P<0.001$)。T₁T₂ 早期口腔癌可以单纯手术治疗,可以选择一期缝合,也可以采用脂肪移植或薄层厚皮移植来进行结构重建;局部病变较晚,切除缺损较大需要皮瓣修复,为了保证舌活动度,一般选用较薄的皮瓣移植,如颌下皮瓣^[7]、前臂皮瓣或股前外侧皮瓣^[8]。下颌侵犯造成区域性下颌骨缺损要求移植带血管蒂复合游离皮瓣,以恢复下颌骨的连续性,提高其功能到可接受的程度以及达到美容的效果^[8]。

颈部手术适用于口腔鳞癌。由于 T₂ 或范围更大的病变,颈部隐匿性转移率在 23%~35% 之间;故 N₀ 期病变需行选择性颈淋巴结清扫术,其中 T₂~T₄ 病变和浸润深度大于 3~4mm 的 T₁ 病变应行 I、II、III、IV 区淋巴结清扫。有临床或影像学证据证明的颈淋巴结转移的患者,可能需要根据淋巴结转移的数量和大小采取更积极的治疗手段。侵犯深度是淋巴结转移的重要危险因素。

2. 口咽癌 由于口咽癌综合治疗可以保留器官,减少功能和外观损伤,所以开放性手术一般留作放疗失败后的挽救手段,而不是作为早期治疗的一部分。挽救手术严重并发症包括伤口裂开或者瘘需要手术修复,骨髓炎,永久的胃造瘘,永久的气管切开,长期误吸,颈动脉破裂,或者严重心肺或中枢神经系统事件。

达芬奇机器人经口入路手术技术在近几年发展迅速。然而这些类型的外科手术的长期肿瘤学结果以及功能性预后不多。Weinstein^[9]等人报道了 47 例 III 或 IV 期晚期口咽癌患者,平均随访 26.6 个月。他们报道的局部控制率达 98% 和区域控制率为 96%。其中 85% 的患者接受辅助放疗或化疗。机器人手术在局部晚期口咽癌治疗中的作用是一个热门研究,并且随着更多经验的积累很可能在不久的将来不断发展。手术病理信息可能有助于减少辅助化疗的需求。然而,究竟如何决定机器人手术治疗的患者是否使用辅助治疗,这个问题也可能在未来不断进展,或许与 HPV 感染状况相关。

3. 喉癌 解剖学上,喉部被分成三个部分:声门上区、声门区和声门下区。由于声带淋巴引流不丰富,所以早期声门喉癌很少发生淋巴结转移。但是 T₃ 和 T₄ 局部晚期的病变都侵犯到声门外,故此这些肿瘤有较高的淋巴结转移倾向。多

数转移至Ⅱ~Ⅳ区淋巴结^[10],建议行Ⅱ~Ⅳ区淋巴结清扫,包括喉前(deltoid)淋巴结,少部分可考虑Ⅴ区淋巴结清扫^[11]。另一方面,声门上区有丰富的淋巴管的网,而且由于这个部位是一个中线结构,所以原发病灶有双侧淋巴结转移的危险。其中55%患者存在淋巴结转移,16%患者有双侧的淋巴结转移^[10]。因此,声门上喉癌多数需要行双侧颈部淋巴清扫术,对于淋巴结阴性侧建议做Ⅱ~Ⅲ区清扫,阳性侧Ⅱ~Ⅳ区或Ⅱ~Ⅴ区清扫^[11]。

咽喉头颈外科杂志编委会和中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组。发表了《喉癌外科手术及综合治疗专家共识》^[11]。

(1) 早期喉癌激光手术:适应证包括:①声门型喉癌 $T_1 \sim T_2$ 病变;②舌骨上会厌癌 $T_1 \sim T_2$ 病变;③局限的杓会厌皱襞癌;④室带癌。

(2) 开放式喉部分切除术:与西方国家不同,开放式部分喉手术在国内喉癌治疗中一直占据主要地位,可能由于国人普遍接受部分喉手术方式,而非放疗后和挽救手术,同时也与激光治疗设备昂贵不普及有关。

1) 声门上型喉癌保留喉功能手术方式的选择包括:①水平半喉切除术;②扩大的水平半喉切除术;③3/4喉切除术;④环状软骨上喉部分切除-环舌骨固定(SCPL-CHP)。

2) 声门型喉癌保留喉功能手术方式的选择:①垂直喉部分切除术;②扩大垂直半喉切除术(增加一侧环舌骨关节切除);③环状软骨上喉部分切除-环舌骨会厌固定术(SCPL-CHP)。

(3) 全喉切除术:适应证:①大多数 T_{4a} 喉癌患者;②全身状况不适合喉功能保全治疗喉癌患者;③部分放疗失败后手术挽救患者。

4. 下咽部癌 由于早期肿瘤症状不明显或者典型,因此早期临床并不常见,但 $T_{1-2} N_0$ 期的患者也可以选择保守手术,如激光治疗或者下咽部分切除手术^[12]。局部晚期病变治疗方案主要以放疗为主;手术适应证包括:① T_{4a} 病变累及喉软骨患者;②原发灶诱导化疗不佳($<PR$)患者;③放疗失败的挽救手术。

局部晚期下咽癌手术一般不保留喉功能,手术范围可以包括部分下咽和颈段食管,因此,如果手术后缺损较大创面无法自身关闭,则需要皮瓣修复。通常修复方法包括:①带蒂皮瓣:包括胸大肌肌皮瓣,锁骨上岛状皮瓣和颌下皮瓣;②游离皮瓣,如游离前臂皮瓣或游离股前外侧皮瓣等。

综上所述,头颈部肿瘤主要指来源于上呼吸消化道的肿瘤。吸烟、饮酒以及HPV感染是头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的主要危险因素。最新第八版头颈部AJCC癌症分期进行了

重大的修订,包括针对HPV相关的口咽癌单独分期,鼻咽,口腔T分级的变化以及淋巴结分级添加结外侵犯内容。手术仍然是口腔癌首选的治疗方式;口咽癌开放性手术一般留作放疗失败后的挽救手段,达芬奇机器人手术在口咽癌治疗中的作用不断发展;下咽癌手术主要包括 T_{4a} 病变累及喉软骨患者,原发灶诱导化疗不佳患者以及放疗失败的挽救手术。

参考文献

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
3. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer, 2007, 110: 1429-1435.
4. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. New York: Springer, 2017.
5. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope, 2002, 112: 616-625.
6. 安常明, 张彬*, 徐震纲, 等. 早期舌鳞状细胞癌的疗效分析. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(4): 302-305.
7. Sebastian P, Thomas S, Varghese B, et al. The submental island flap for reconstruction of intraoral defects in oral cancer patients. Oral Oncol, 2008, 44: 1014-1018.
8. 张陈平, 张志愿, 邱蔚六, 等. 口腔颌面部缺损的修复重建-1973例临床分析. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(10): 773-776.
9. Weinstein GS, O'Malley Jr BW, Cohen MA, et al. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136: 1079-1085.
10. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer, 1972, 29: 1446-1449.
11. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组和中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 喉癌外科手术及综合治疗专家共识. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(8): 620-628.
12. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组和中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 下咽癌外科手术及综合治疗专家共识. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(1): 16-24.

头颈部鳞癌的化疗概述

贾宁 白春梅
北京协和医院

多年来,系统性化疗一直是头颈部鳞癌治疗的重要手段。虽然近十余年来,EGFR 单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂等新药把疗效推上了一个个新台阶,但是化疗作为经典的治疗方法仍在围术期治疗、与放疗的联合治疗及姑息性治疗等领域发挥着不可替代的作用。

一、术后辅助治疗

EORTC 22931 及 RTOG 95-01 研究的结果均表明高复发风险患者术后辅助顺铂每 3 周方案放化疗的疗效优于单纯放疗。EORTC 22931 研究将Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结包膜外侵犯、镜下切缘阳性、神经周围浸润、脉管癌栓及颈部Ⅳ~Ⅴ区淋巴结受累(口腔或口咽癌)定义为复发高危因素。RTOG 95-01 研究则将两个或以上区域淋巴结转移、淋巴结包膜外侵犯及镜下切缘阳性定义为复发高危因素。两项研究的比较分析结果显示,对于淋巴结包膜外侵犯和(或)切缘阳性的患者,辅助放化疗的生存获益显著优于单纯放疗(EORTC trial 22931: $P=0.0019$; RTOG trial 9501: $P=0.063$)。Ⅲ~Ⅳ期、神经周围浸润、脉管癌栓、颈部Ⅳ~Ⅴ区淋巴结受累(口腔或口咽癌)的患者也呈更多获益的趋势。此外,同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)可明显降低 EORTC 组、RTOG 组及两组合并的患者的局部复发风险(local recurrence risk, LRR),分别为 45%、39% 及 42%。三个人群的无病生存期(disease-free survival, DFS)也从同步放化疗中获益更多,治疗失败风险分别下降 25%、22% 及 23%。

二、同步放化疗中顺铂的剂量选择

多项临床研究表明 CCRT 会为局部晚期头颈部肿瘤患者带来更多的生存获益。顺铂是优选的同步化疗方案,但最佳的给药剂量仍不确定。

2009 年发表的 MACHNC 分析提示 CCRT 中的顺铂累积剂量与临床结局相关,累积剂量低于 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的患者的疗效下降。

Strojan 等研究筛选出了 1978~2014 年间公布的 11 项前瞻性随机临床试验,其中 6 项将根治性 CCRT 与单纯放疗进

行了比较。分析结果显示,顺铂的累积剂量与总生存期(overall survival, OS)呈正相关。

同年 Spreafico 等回顾性分析了来自加拿大与意大利两项研究。结果显示,在 HPV 阴性患者组,顺铂累积剂量 $>200\text{mg}/\text{m}^2$ 患者的生存获益优于 $\leq 200\text{mg}/\text{m}^2$ 的患者。而在 HPV 阳性患者组,两者并无区别。但在 T_4 或 N_3 的 HPV 阳性患者中则呈现出上述生存差异的趋势,提示分子生物学及临床的异质性可能会改变顺铂剂量强度与 OS 间的关联。

2017 年 ASCO 年会上 Vanita 等报告了一项比较 CCRT 中顺铂每周方案与每 3 周方案治疗局部晚期头颈部鳞癌(locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, LA HNSCC)患者(Ⅲ或Ⅳ期)的Ⅲ期临床研究结果。顺铂剂量为每周 $30\text{mg}/\text{m}^2$,或每 3 周 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。共纳入 300 例患者,其中 93% 的患者接受辅助性 CCRT,7% 为根治性。每周方案组的中位顺铂累积剂量为 $210\text{mg}/\text{m}^2$,每 3 周方案组则为 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 。中位随访 20 个月,每周方案组比每 3 周方案组相对增加了 42% 的局部复发(局部复发率为 42.2% vs 29.6%),绝对值增加了 12.7% ($P=0.035$)。顺铂累积剂量较低可能是每周方案劣于每 3 周方案的原因之一。由于该研究入组的绝大多数均为接受辅助治疗的患者,因此在该人群中每周 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的低剂量顺铂方案可能会降低疗效,但 $35\sim 40\text{mg}/\text{m}^2$ 周方案与每 3 周方案的优劣尚有待于进一步研究。

三、诱导化疗

1. 优选方案 多项临床试验的结果表明紫杉烷类、顺铂、氟尿嘧啶三药联合方案是优选的诱导化疗(induction chemotherapy, IC)方案。

Hitt R 等开展的一项治疗 LA HNSCC 的Ⅲ期临床研究中,患者随机分为 3 个周期的 PCF(紫杉醇+顺铂+5FU)或 CF(顺铂+5FU)方案 IC 组。IC 后完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR) $>80\%$ 的患者接受序贯顺铂三周方案的 CCRT; PR $<80\%$ 或淋巴结稳定(stable disease, SD)的患者接受颈部淋巴结清扫术后序贯上述 CCRT;原发肿瘤无缓解或原发灶及颈部淋巴结任一部位疾病进展(progressive disease, PD)则出组。PCF 组的 OS 较 CF 组有延长趋势(43 个

月 vs. 37 个月, $P=0.06$)。亚组分析提示对于手术不可切除的患者, PCF 组的 OS 较 CF 组有显著延长(36 个月 vs. 26 个月, $P=0.04$)。

TAX323 研究将患者随机分为 4 个周期的 TPF(多西他赛+顺铂+5FU)或 PF(顺铂+5FU)方案 IC 组。IC 后未 PD 的患者接受序贯的放疗。TPF 组的中位总生存期(median overall survival, mOS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)均比 PF 组显著改善(mOS 为 71 个月 vs 30 个月, $P=0.006$; 2 年 PFS 率为 53% vs. 42%, $P=0.01$)。

TAX324 研究与 TAX323 采用相同的 IC 方案, 但疗程缩短为 3 个周期。后序贯卡铂周疗的 CCRT。TPF 组的 OS 及 PFS 均比 PF 方案组显著改善(mOS 为 71.6 个月 vs 34.8 个月, $P=0.014$; PFS 为 38.1 个月 vs. 13.2 个月, $P=0.0114$)。两组的局部、区域淋巴结复发及远处转移率并无显著差别。亚组分析提示对于喉癌及下咽癌, TPF 组的无喉切除生存率(laryngectomy-free survival, LFS)显著优于 PF 方案组。

GORTEC 2000-01 研究将拟行全喉切除术的喉癌或下咽癌患者随机分为 3 周期的 TPF 或 PF 方案 IC 组。原发灶 CR 或 PR 且喉运动恢复正常的患者序贯放疗或 CCRT; 否则, 则行全喉切除+颈部淋巴结清扫术后序贯放疗或 CCRT。研究结果显示, TPF 方案组的 10 年保喉率及无喉功能障碍生存(larynx dysfunction-free survival, LDFS)均比 PF 方案组显著改善(10 年保喉率为 70% vs. 47%, $P=0.01$; 10 年 LDFS 率为 63.7% vs 37.2%, $P=0.001$)。但是两组的 10 年 DFS 率及 OS 率无明显差异。

2013 年发表的 MACH-NC 分析纳入了上述 4 项研究及 TTCC 2002 研究的 1772 例患者, 其中 TTCC 2002 研究为三组比较的设计(TPF vs PF vs CCRT)。含紫杉烷的 IC 组的 OS 及 PFS 均比 PF 方案组显著改善(5 年 OS 率为 42.4% vs 35.0%, $P<0.001$; 5 年 PFS 率为 35.5% vs 28.4%, $P<0.001$)。此外, 局部区域失败率(local regional failure rate, LRFR)及远处失败率(distant failure rate, DFR)也明显降低(5 年 LRFR 为 44.2% vs 51.6%, $P=0.007$; 5 年 DFR 为 13.7% vs 20.1%, $P=0.009$)。虽然纳入的研究存在异质性——紫杉烷类(多西他赛或紫杉醇)、CCRT 的方案(顺铂或卡铂或单纯放疗)、疾病状况(肿瘤可切除或不可切除)、治疗的目的(器官保留或根治性治疗), 但是 TPF 方案在各个研究中均比 PF 方案有更显著的临床获益。因此, 该 meta 分析表明 TPF 方案比 PF 方案显著改善了 LA HNSCC 的 OS、DFS、LRFR 及 DFR。

2. 降低远转风险 2009 年发表的 MACH-NC 分析共纳入 87 项临床研究, 包括了 16 485 例患者。该 Meta 分析结果表明, IC 与 CCRT 比较, 虽然并无生存优势, 但呈进一步降低远处转移风险的趋势(HR: 0.73 vs. 0.88, $P=0.12$)。

PARADIGM 研究纳入了 145 例手术不可切除、低手术治愈可能(Ⅲ或Ⅳ期)或进行器官保留的 LA HNSCC 患者, 随机分为 3 周期的 TPF 方案 IC 序贯 CCRT 组(病情缓解不佳的接受多西他赛, 同步加速增量放疗 72Gy/1.8Gy/1.5Gy/6 周; 缓解良好的接受卡铂, 同步常规放疗 70Gy/2.0Gy/7 周)或 CCRT(2 周期的顺铂每 3 周方案)组。研究结果显示, 诱导化疗组的 3 年 OS 及 PFS 均较 CCRT 组无明显统计学差异(3 年 OS 率: 73% vs 78%; 3 年 PFS 率: 67% vs 69%)。两组的 3 年远处转

移率均仅 4%。研究发现在 IC 组中, 序贯强化的 CCRT 并未改善对 IC 不敏感的患者预后, 3 年 OS 及 PFS 虽未达到显著统计学差异, 但均呈劣于对化疗敏感组的趋势(3 年 OS 率: 52% vs 92%; 3 年 PFS 率: 44% vs 86%)。但是, 该研究由于以下因素而导致统计学功效减低: 入组缓慢, 入组 300 例的计划未能实现; 两组的疗效均优于历史数据, 中位随访 49 个月, 仅出现 36 例疾病进展、41 例死亡, 远低于统计学假设。

DeCIDE 研究希望通过强化治疗方案以改善高远处转移风险的 LA HNSCC 患者的疗效。该研究将淋巴结分期 N_2 或 N_3 的患者随机分为 2 周期 TPF 方案 IC 序贯 CCRT(多西他赛+5FU+羟基脲方案同步化疗)或 CCRT 组(相同方案)。与 PARADIGM 研究类似, 因入组缓慢未能达到原计划的病例数; 生存事件发生率也低于统计学假设。IC 组的死亡风险较 CCRT 组无统计学显著差异(HR=0.91)。但在 N_2 或 N_3 的患者中, IC 组呈 OS 获益趋势($P=0.19$)。IC 组的远处转移率也低于 CCRT 组的趋势(19% vs 29%, $P=0.11$)。有研究表明 T_4 或 N_3 病变为远处转移的高危因素, 而 DeCIDE 研究纳入了低 T 分期或 N 分期的患者, 也可能是导致统计功效减低的原因之一。此外, 竞争风险分析提示 IC 组的“远处转移作为首发事件”的累积发生率显著低于 CCRT 组($P=0.043$)。这也为将来进一步开展 IC 降低远处转移率的研究提供了一定程度的数据支持。

2016 年 ASCO 年会上发表的 GORTEC 2007-02 研究纳入了 370 例手术不可切除的 LA HNSCC(Ⅲ或Ⅳ期, $N_{2/3}/c-N_3$)患者, 随机分为 TPF 方案 IC 序贯放疗(同步西妥昔单抗治疗)组与卡铂+5FU 方案 CCRT 组。结果表明, 两组的主要研究终点 PFS 并无差异。但 IC 组的远处转移的风险较 CCRT 组降低 38%($P=0.03$)。

3. 器官功能保留 RTOG91-11 研究纳入了 547 例Ⅲ或Ⅳ期喉癌的患者, 随机分为三组: PF 方案 IC 序贯放疗或手术组; 每 3 周方案顺铂 CCRT 组; 单纯放疗组。主要研究终点为 LFS。2013 年发表了中位随访 10.8 年的数据。IC 组与 CCRT 组的 LFS 均较单纯放疗组显著提高(28.9% vs 17.2%, $P=0.02$; 23.5% vs 17.2%, $P=0.03$)。CCRT 组的喉功能保留率较 IC 组及单纯放疗组均显著提高(81.7% vs 67.5%, $P=0.005$; 81.7% vs 63.8%, $P<0.001$), 但 IC 组与单纯放疗组之间并无显著差异(67.5% vs 63.8%, $P=0.35$)。虽然 IC 组较 CCRT 组呈生存获益的趋势(38.8% vs 27.5%, $P=0.08$), 但三组的 OS 无明显差异。此外, CCRT 组的 10 年非癌症或治疗相关死亡最高(30.8%), IC 组为 20.8%, 单纯放疗组为 16.9%; CCRT 组的 10 年非癌症相关死亡显著高于 IC 组(52.8% vs 69.8%, $P=0.03$)。究其原因, 不排除是尚未知的 CCRT 的后遗症增加了迟发毒性和死亡。因此, 虽然 RTOG 91-11 研究证明了 CCRT 在喉功能保留方面的优势, 但诱导化疗仍然不失为一种治疗的选择。

四、姑息性化疗

Forastiere 等开展的一项针对复发/转移性头颈部鳞癌(recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma, R/M HNSCC)患者Ⅲ期临床研究中, 随机分为 PF 方案、卡铂+5FU 方案及单药 MTX 组。结果表明, PF 方案组的缓解率