

专家共识

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

头颈部鳞癌综合治疗: 中国专家共识2013版

郎锦义^{*1,‡}, 高黎^{2,‡}, 郭晔^{3,‡}, 赵充^{4,‡}, 张陈平^{5,‡}

中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会

中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会

摘要 头颈部肿瘤是世界范围内第6大常见恶性肿瘤, 其中90%以上为鳞状细胞癌。在中国, 口腔癌及咽喉癌的发病率为3.28/100 000, 死亡率为1.37/100 000; 鼻咽癌的发病率为3.61/100 000, 死亡率为1.99/100 000。2013年中国举行了一次专家共识会议, 旨在为中国头颈部鳞癌患者提供最佳的综合治疗。专家通过回顾文献、讨论并修改中国临床实践中的治疗策略, 就最佳治疗方法达成共识, 即一般情况下, 结合手术、放疗、化疗以及靶向治疗。专家强烈建议医疗保健提供者应将适当的医疗资源整合至包括多学科协作的专家组, 商定并为患者提供最有效的治疗。

头颈部肿瘤是世界范围内第6大常见恶性肿瘤^[1], 年新确诊病例数超过500 000例^[2,3], 列肿瘤相关死亡原因的第8位^[4], 其中90%以上为鳞状细胞癌。一项来自全国72个肿瘤登记处的流行病学研究结果显示, 口腔及咽喉癌的发病率为3.28/100 000, 死亡率为1.37/100 000。鼻咽癌的发病率为3.61/100 000, 死亡率为1.99/100 000^[5]。2013年中国举行了一次专家共识会议, 旨在为中国患者提供最佳的综合治疗。

吸烟和嗜酒是头颈部鳞癌的危险因素, 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染也与口咽癌发病密切相关^[6]。在美国和部分西方国家, 约60%~80%的口咽癌与HPV感染相关^[7-9], 但在中国, HPV的感染率相对较低。一项美

国研究显示, HPV阳性口咽癌患者中, 至少90%为HPV-16高危亚型^[6]。

鼻咽癌虽然在解剖病理学上归属于头颈部鳞癌, 但其具有独特的生物学行为、流行病特征及治疗模式策略, 不同人种和不同地区之间的发病率和死亡率有很大差异。鼻咽癌在欧洲^[1]、北美洲和大洋洲国家的发病率不足1/100 000, 但在中国和东南亚国家发病率很高, 尤其是中国广东省, 标化发病率达20~30/100 000^[10]。

迄今为止, 鼻咽癌确切的发病机制尚未完全明了, 但有充分证据表明, EB病毒(EBV)感染与鼻咽癌发病密切相关^[11]。非角化型鼻咽癌患者中EB病毒滴度升高, 且病例多为未分化癌, 易出现局部晚期病变和远处转移^[12]。

关键词

- 专家共识
- 头颈部肿瘤
- 多学科治疗
- 鼻咽癌
- 鳞状细胞癌

¹610041, 中国四川省成都市人民南路四段55号四川省肿瘤医院放疗科

²中国医学科学院肿瘤医院

³200032, 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

⁴510060, 中国广州市东风东路651号中山大学肿瘤防治中心

⁵200011, 中国上海市制造局路639号上海交通大学附属第九人民医院

*通讯作者: langjy610@163.com

‡作者贡献相等。

本共识以美国癌症联合委员会 (AJCC) 第7版的标准^[13]进行临床分期。针对除鼻咽癌以外的头颈部鳞癌, 早期患者单纯手术或根治性放疗即可得到有效的治疗。局部晚期仍以传统的手术加放疗和同步化疗为主。但近年来随着对表皮细胞生长因子受体 (EGFR) 研究的深入, 放疗联合分子靶向治疗 (如EGFR单克隆抗体西妥昔单抗) 也成为局部晚期患者的治疗选择之一。这一方案已得到证实, Bonner等进行的试验显示, 放疗联合西妥昔单抗治疗局部晚期头颈部肿瘤患者可以较单独放疗得到更好的治疗效果^[14]。

诱导化疗可在一定程度上提高保喉率。然而, 随机Ⅱ期TREMPIN研究结果显示, 诱导化疗后同步放化疗组 (CRT; A组) 和诱导化疗后爱必妥[®] (Merck KGaA, Darmstadt, Germany; 西妥昔单抗) 联合放疗组 (ERT; B组) 患者间3个月时的保喉率 (分别为95%和93%)、18个月时的喉功能保留率 (分别为87%和82%) 以及18个月时的总生存率 (分别为92%和89%) 无显著差异^[15]。由于限制性急性毒性反应, 紫杉醇+顺铂+5-FU (TPF) 诱导化疗后较难完成CRT或ERT治疗, 但ERT组的依从性更高。尽管CRT组局部控制失败更少, 但仅有ERT组可行成功的挽救性手术^[15]。关于新辅助化疗方案, 已证实TPF方案优于顺铂+5-FU (PF) 方案^[16]。

对于晚期不可切除或复发/转移的头颈部鳞癌患者, 顺铂联合5-FU或西妥昔单抗已经得到证实是标准的一线方案。Ⅲ期EXTREME研究证实, 与铂类/5-FU相比, 西妥昔单抗联合铂类/5-FU可显著提高复发和/或转移性头颈部鳞癌患者一线治疗的总生存率^[17]。

鼻咽癌的治疗以放疗为主。同步放化疗联合分子靶向治疗可提高晚期患者的生存率。中国的ENCORE研究显示, 西妥昔单抗联合适形调强放射治疗 (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) 同步顺铂治疗局部晚期鼻咽癌可以被很好的耐受, 并获得了较好的2年局部区域控制率和总生存率^[18]。

总之, 在头颈部鳞癌的治疗上, 手术、放疗、化疗、靶向治疗等多学科综合治疗正在形成主流趋势。强烈建议医疗保健提供者应将适当的医疗资源整合至由各相关领域专家组成的协作小组, 包括耳鼻咽喉、口腔颌面外科及头颈外科、放射治疗科、肿瘤内科、影像诊断和病理, 以及护理团队、理疗康复科、心理治疗和营养支持等, 对每一例患者进

行综合评估, 以求患者能够得到最好的治疗, 并减少治疗所带来的不良反应、并发症以及功能障碍。

早期及局部晚期头颈部鳞癌的治疗

头颈部鳞癌是一组异源性疾病, 由于其解剖部位特殊 (多为重要器官), 类型复杂而多样, 不仅对患者外貌和基本生理功能 (咀嚼、吞咽、呼吸等)、感觉功能 (味觉、嗅觉、听觉) 和语言功能产生较大破坏和影响, 并显著影响患者的生活质量。生活质量不同于健康状况和功能的评价, 实际上三者既有联系又有区别。健康状况评估用于描述个体的身体、情感和社会能力; 功能评价用于描述个体承担重要角色、任务或活动的能力水平; 而生活质量重点在于个体对自身健康状况的自我评价, 由患者根据自己的感觉来决定。

手术、放疗和化疗是头颈部鳞癌的传统治疗手段, 但在一定程度上也会造成头颈器官及功能损害和患者生活质量的下降。随着手术技术的发展如功能保全性手术、微创手术等的发展, 头颈部鳞癌患者治疗后的生活质量已有相当的改善。近年来分子生物学的发展, 靶向药物与放疗、化疗的综合治疗在器官功能保留和提高患者生活质量方面也取得了一定的疗效。为了在控制肿瘤的同时最大程度保全患者的生理功能和生活质量, 在治疗前应全面评估患者的一般状况、肿瘤部位、TNM分期、病理类型, 权衡各治疗手段的利弊, 同时还应综合考虑患者的个人意愿、依从性、治疗支出 (时间和费用) 等, 最终选择适合该患者的治疗手段^[19]。

● 早期病变 (Tis, T1N0, 部分T2N0)

早期头颈部鳞癌的治疗手段选择原则是: 如果手术对功能和美容的影响很小, 则手术为推荐首选治疗 (原位癌应首选手术), 否则应推荐首选放射治疗。喉原位癌可以进行内镜下手术切除或激光切除。功能保全性手术和根治性放疗 (外照射或短距离放射治疗) 的局部控制率相似, 但这些数据来自回顾性研究, 尚缺乏前瞻性随机研究结果供参考^[20]。在选择治疗方式前, 也应同时考虑患者的要求和意愿。

● 局部晚期病变 (任何T, N1-3, M0; T3-T4N0, M0)

局部晚期口腔癌以手术治疗为首选。术后根据切缘状况和淋巴结包膜外侵犯与否选择单纯放疗或同步放化疗 (单药铂类)。对于不能手术切除或手术可能造成严重的器

官和组织缺损时,也可考虑术前先行诱导化疗或术前放疗,以期提高肿瘤的切除率。

可手术切除的局部晚期喉癌、口咽癌、下咽癌可以选择:手术+放疗(喉癌患者以及那些原发灶切除后可以保留或重建喉功能的患者适于这种治疗);同步顺铂放疗(Ⅰ类证据)+挽救性手术(如有残留);诱导化疗+放疗或同步放化疗+手术。

辅助治疗的原则是,病理提示有淋巴结包膜外侵犯或切缘阳性的病例,推荐采用同步放化疗(铂类单药),其他病例应以单纯放疗(Ⅰ类证据)为首选。

局部晚期不可切除的病例推荐同步放化疗(Ⅰ类证据),或诱导化疗+放疗联合或不联合同步化疗。对不适合行上述治疗的病例可用放疗联合西妥昔单抗(Ⅰ类证据)。应该注意的是,“不可切除”是指解剖学上无法切除全部肿瘤,或即使术后放疗/放化疗也不能获得肯定的局部控制,最典型的不可切除的情况为肿瘤侵犯颈椎、臂丛、颈深肌群或颈动脉^[4]。

2009年发表的一项包含50项局部晚期头颈部鳞癌同步化疗研究的Meta分析中,与单纯放疗相比,同步放化疗可提高总生存,5年绝对生存获益可达6.5% ($P<0.0001$),并提高9.3%局部区域控制获益,降低2.5%远处转移率^[21]。但对于放疗而言,在常规放疗技术条件下,加速超分割和加速分割并未较常规分割有额外优势。对于化疗方案,各种多药联合化疗方案与单药化疗之间比较未见到显著生存差异。而在单药间比较时发现单药顺铂方案最优,因此同步放化疗的化疗药物首选顺铂单药。值得注意的是,同步放化疗有较严重的急性和晚期毒性反应,治疗相关死亡率约10%~15%^[22-24],并且近半数患者因毒性反应不能完成治疗方案^[25]。所以,研究者一直在进行能够取代同步放化疗的其他与放疗结合的药物的尝试。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在头颈部鳞癌中表达率高达95%以上^[26],与肿瘤侵袭性、远处转移和放疗/化疗抵抗增加有关,是公认的不良预后因素。近期研究表明,EGFR单克隆抗体西妥昔单抗联合放疗,可显著增加放疗的敏感性^[14]。长期随访结果还显示,西妥昔单抗联合放疗可使5年总生存率较单纯放疗提高9% ($P=0.018$),中位生存期延长近20个月^[14]。除痤疮样皮疹及少数过敏反应外,未发生其他严重毒性反应。

2013年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布了一项比

较CRT与放疗同步西妥昔单抗(CET/RT)治疗局部晚期头颈部鳞癌联合或者不联合TPF方案诱导化疗的Ⅱ/Ⅲ期临床研究^[27]。该研究共纳入421例不可切除的Ⅲ~Ⅳ期头颈部鳞癌患者,采用2×2析因设计,将患者随机分配。中位随访期为32.9个月。研究结果显示,CET/RT组($n=160$)的完全缓解率及部分缓解率均与CRT组($n=261$)相当,分别为39% vs. 36%和88% vs. 83%。CET/RT组的中位无进展生存期和总生存期为20.7个月和44.7个月,与CRT组的21.6个月和44.7个月相比无显著差异。期待3年随访数据正式发表。综合以上数据,局部晚期不可切除或涉及器官功能保留的头颈部鳞癌患者可以考虑CRT加挽救性手术或者CET联合RT。

● 诱导化疗及后续辅助化疗

在上世纪八、九十年代发表的大部分随机研究中,PF方案(顺铂+5-FU)诱导化疗表现为高缓解率,但却未见生存获益^[21]。与PF方案相比,TPF诱导化疗或者诱导化疗加根治性放疗后的缓解率都得到了显著提高,分别为68% vs. 54% ($P=0.006$)和72% vs. 59% ($P=0.006$)^[28]。经过5年随访,TPF方案组患者的无进展生存率和总生存率仍然优于PF方案组,分别为22.9% vs. 13.5%和27.5% vs. 18.6%^[29]。Pointreau等的研究也显示TPF方案组患者的3年保喉率显著高于PF方案组(70.3% vs. 57.5%, $P=0.03$)^[30]。近年来发表的一系列研究表明,PF方案加入多烯他赛进行诱导化疗(TPF方案)后,远期生存率和保喉率都得到提高^[28-32]。例如,在TAX 323 Ⅲ期临床研究中,177例和181例不可切除的头颈部鳞癌患者在放疗前分别接受TPF或PF方案诱导化疗,结果显示,与PF方案相比,TPF方案使无进展生存期从8.2个月延长到11.0个月 ($P=0.007$),总生存期从14.5个月延长到18.8个月 ($P=0.02$)。尽管如此,诱导化疗在头颈部鳞癌的作用仍需更多的临床证据。

法国一项随机Ⅱ期研究纳入116例Ⅲ~Ⅳ期喉癌或下咽癌患者,给予3个周期多西他赛+顺铂+5-FU诱导化疗后将患者随机分为2组,分别接受放疗同步顺铂或放疗同步西妥昔单抗治疗^[15]。结果显示,TPF诱导化疗后无论是进行同步放化疗还是放疗同步西妥昔单抗完成治疗均较困难,两组保喉率、局控率相当,顺铂组肾毒性更常见。这一结果提示TPF诱导化疗后采用放疗同步西妥昔单抗其难控性毒性反应(肾毒性)低于顺铂同步放化疗。

尽管TPF方案取得了较好的疗效,但是其毒副作用明

显高于PF方案,特别是Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少较PF方案更为多见,并且近20%的患者不能完成后续同步放化疗^[28-32],提示我们在临床应用中应对毒副作用予以足够重视。尽管如此,由于诱导化疗后更高的肿瘤反应率,这种治疗方式为器官功能保留提供了一个不错的治疗选择。诱导化疗后反应好(完全缓解或部分缓解)的病例推荐同步放化疗(铂类)或放疗同步西妥昔单抗,争取器官保留机会;而反应差的病例可考虑手术及术后放疗或同步放化疗。

● 高危患者的术后治疗

淋巴结包膜外浸润和(或)切缘阳性是头颈部鳞癌的不良预后因素,术后应给予同步放化疗。其他局部晚期患者则术后进行单纯放疗。这一推荐是基于美国放射治疗肿瘤协作组95-01试验(RTOG 95-01)^[22,33]和欧洲癌症研究与治疗组织研究(EORTC 22931)^[22]的结果。在RTOG 95-01研究中,231例有切除高危因素的口腔癌、口咽癌、喉癌或下咽癌术后患者随机接受单纯放疗或放化疗,高危因素定义为:≥2枚淋巴结受累,或显微镜下切缘阳性,或淋巴结包膜外浸润。中位随访45.9个月后发现,同步放化疗组的局部失败率显著下降(HR: 0.61, $P=0.01$),无病生存期延长(死亡风险比: 0.78, $P=0.04$),但总生存未获益。此外,随机对照研究EORTC 22931也显示,与单纯放疗相比,同步放化疗可显著降低5年局部控制失败率(分别为18% vs 31%; $P=0.007$),提高5年无进展生存率(分别为47%和36%; $P=0.04$),并且总生存也有获益(死亡风险比: 0.70, $P=0.04$)^[22]。尽管这两项大型研究为高危头颈部鳞癌患者的术后治疗提供了I类证据,但是,2012年报告的RTOG 95-01研究的10年随访结果仍未显示同步放化疗组较单纯放疗组有总生存获益^[34]。

● 手术切缘

由于手术切缘对复发的影响,普遍认为应该获得足够的切缘。根据NCCN指南^[4],充分切除指肿瘤整体切除后切缘至少有距离大体肿瘤2 cm或冰冻切片显示切缘阴性。净切缘是指切缘距肿瘤边缘5 mm或者更远。近切缘指切缘距离肿瘤边缘5 mm以内。然而根据头颈部的解剖部位及特点,以上并非绝对的标准,在临床实际工作中,很难按上述

标准达到“足够切缘”。实际工作中应根据肿瘤类型、解剖部位、器官功能影响等具体情况来决定合适的切缘范围。如在舌癌根治术中,舌中隔、下颌骨舌侧骨膜及舌骨可以视为不同阶段的天然屏障,手术中遵循“间室切除”的原则将显著提高原发灶切除的彻底性。

关于手术切缘是否有最小的安全界限,目前尚未达成共识。但至少诱导化疗降期后的切缘范围不应小于原发病灶范围,切缘距离原发肿瘤至少需2~3 mm^[35-37]。

● 放疗技术与原则

放疗技术的选择应根据患者的具体情况、肿瘤部位以及本单位的治疗条件和对所使用技术的熟练程度和经验来决定。鼻窦肿瘤、口咽癌、鼻咽癌等较为固定或移动较小的部位的肿瘤采用调强适形放射治疗技术(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)。IMRT在提高治疗剂量和保护放射野周围正常器官方面的重要作用已得到公认。其他部位如喉、舌基底部、下咽癌等由于靶区确定困难和器官运动因素,采用IMRT技术治疗时,要求医生有丰富的经验和严格的质量控制。

头颈部鳞癌的放疗较常用的剂量分割为常规分割,每周5次,连续7周(采用同步加速放疗时可能时间略短)。非常规分割放疗包括加速治疗和超分割放疗。加速分割缩短了总治疗时间,降低了肿瘤细胞的增殖,因此有可能获得更高的局部控制率。在超分割方案治疗(每天照射2~3次)可以减少迟发性毒性。2012年美国肿瘤放射治疗学组(RTOG)报道了一项将超分割放疗和2种加速分割放疗与标准分割相比较的大型Ⅲ期临床试验最终数据(RTOG 90-03)^[38]。该研究中,1113例局部晚期头颈部鳞癌患者随机分为4组:A组(常规分割 70 Gy/7 w)、B组(超分割 81.6 Gy/7 w)、C组(分段加速超分割 67.2 Gy/6 w)和D组(后程加速超分割 72 Gy/6 w)。随访5年的成熟数据表明,尽管非常规分割放疗未改善总生存,但5年局部控制率有显著提高。除分段加速超分割外,超分割和后程加速超分割的局部控制率均为51%,而常规分割的局部控制率为45%。该研究显示非常规分割放疗未明显增加远期毒性。另一项头颈部鳞癌术后加速超分割同步顺铂与常规分割同步顺铂的研究(RTOG 01-29)显示加速超分割未见生存获益,但是毒性反应增加^[39]。

复发和(或)转移头颈部鳞癌的治疗

对于可切除的复发头颈部鳞癌, 应行根治性手术。对于不可切除的复发头颈部鳞癌, 如果以往没有接受过放疗, 应进行根治性放疗。对于比较年轻(<70岁)及行为状态良好(PS评分为0或1)的患者应考虑放疗同期联合化疗(铂类)或靶向药物(西妥昔单抗)治疗。

对于不适合局部治疗(手术或放疗)的复发及转移头颈部鳞癌, 姑息性化疗联合/不联合靶向治疗是主要的手段, 治疗目的在于延长生存和维持生活质量。

● 一线治疗

姑息性化疗是治疗大多数复发和(或)转移头颈部鳞癌的主要方式。一线治疗包括铂类、5-FU、紫杉类、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、博来霉素在内的多种化疗药物, 以铂类(顺铂或卡铂)为基础的单药或联合化疗是常用的一线治疗方案。与单药化疗相比, 联合化疗可以提高肿瘤缓解率, 但未能显著延长生存期^[40]。紫杉类(紫杉醇或多西他赛)与铂类的联合具有良好的协同作用, 并且没有明显叠加的毒性。在一项比较紫杉醇联合顺铂与5-FU联合顺铂方案的Ⅲ期试验中, 两种方案获得了类似的肿瘤缓解率和生存率^[41]。

近年来, 含有西妥昔单抗的方案在复发和(或)转移头颈部鳞癌的治疗中获得了很大的成功。EXTREME Ⅲ期随机试验显示, 在铂类(顺铂或卡铂)联合5-FU的联合化疗方案基础上再加用西妥昔单抗, 肿瘤缓解率由20%上升至36%, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)由3.3个月上升至5.6个月, 更重要的是中位总生存期(overall survival, OS)由7.4个月上升至10.1个月^[17]。此外, 含有西妥昔单抗的方案没有增加细胞毒药物诱发的血液学毒性。在2012年的ASCO会议上, GORTEC 2008-03 Ⅱ期临床试验报道了初步的结果^[42]。该研究采用多西他赛联合卡铂的化疗方案再加上西妥昔单抗, 获得了54%的肿瘤缓解率, 中位PFS和OS分别为6.7个月和14个月。此外, 在另一项采用西妥昔单抗联合每周紫杉醇和卡铂的Ⅱ期临床试验中, 也获得了与EXTREME研究类似的治疗效果^[43]。因此, 对于无法耐受5-FU毒性比如口腔黏膜炎的患者, 紫杉类药物联合铂类是较为适合的一线化疗方案, 而再加上西妥昔单抗有望进一步增加疗效。另一个可以选择的组合是顺铂联合西妥昔单抗。一项随机试验证明该组合的肿瘤缓解率显著高于顺铂单药, 但生存期的延长没有达到统计学差异^[44]。

顺铂是治疗复发和(或)转移头颈部鳞癌的重要一线药物, 但有些高龄、PS评分较差或肾功能损害的患者却无法耐受这一药物。针对这部分患者, 紫杉醇联合西妥昔单抗不失为一个高效而低毒的组合。Hitt等报道, 该方案的肿瘤缓解率达到54%, 中位PFS和OS分别为4.2个月和8.1个月^[45]。当然, 包括甲氨蝶呤在内的其他单药化疗也可以考虑。

● 二线/解救治疗

对于一线铂类方案治疗失败的复发和(或)转移头颈部鳞癌患者而言, 如果患者一般情况尚好仍然可以考虑二线单药化疗, 否则给予最佳支持治疗。在药物选择方面, 一线没有使用过的如紫杉类、甲氨蝶呤等化疗药物均可以考虑使用。西妥昔单抗是另一种候选药物, 在一些临床情况下被证实有效并且毒性相比传统化疗药物相对较低。通过对3项Ⅱ期临床试验的结果分析显示, 在二线/解救治疗领域, 无论是采用西妥昔单抗单药还是联合铂类药物, 中位PFS为2~3个月, 中位OS为5~6个月^[46-8]。对于铂类治疗失败的患者而言, 目前没有证据证明西妥昔单抗能够逆转铂类的耐药。此外, 西妥昔单抗联合铂类药物治疗的毒性较大, 因此建议西妥昔单抗单药治疗。

近期, 2项紫杉类单药联合西妥昔单抗的Ⅱ期临床试验得到了报道^[49,50]。在这2项研究中, 分别采用每周方案的多西他赛/西妥昔单抗或紫杉醇/西妥昔单抗方案, 中位PFS分别为3.1个月和3.9个月, 中位OS分别为6.7个月和7.6个月。虽然在二线/解救治疗领域, 联合治疗的优越性尚未在随机对照试验中得到证实, 但鉴于每周紫杉类方案良好的耐受性, 联合西妥昔单抗有可能在不损害生活质量的前提下改善疗效。除了上述药物以外, 包括甲氨蝶呤在内的其他单药化疗也可以考虑。

对于一般情况较差(PS评分>2)的复发和(或)转移头颈部鳞癌患者而言, 最佳支持治疗无疑是惟一的选择, 应包括可能的姑息性放疗、三阶梯止痛治疗以及必要的营养支持等。

● 结论: 复发和(或)转移头颈部鳞癌患者目前的治疗选择

一线治疗推荐:

- 铂类及5-FU联合西妥昔单抗(I类证据);
- 铂类及紫杉类联合西妥昔单抗(无法耐受5-FU的患者);

- 紫杉类联合西妥昔单抗（无法耐受铂类的患者）；
- 铂类联合5-FU或紫杉类；
- 铂类、紫杉类、甲氨蝶呤、西妥昔单抗等单药（无法耐受联合治疗的患者）。

二线治疗推荐：

- 紫杉类单药联合西妥昔单抗（一线未使用过紫杉类的患者）；
- 西妥昔单抗单药（一线未使用过西妥昔单抗的患者）；
- 其他一线治疗未使用过的化疗单药。

对于PS评分>2的患者的推荐治疗：

- 最佳支持治疗（可能的姑息性放疗、三阶梯止痛治疗以及必要的营养支持）。

鼻咽癌的诊治

鼻咽癌为原发于鼻咽部的恶性肿瘤，虽然从解剖位置上划分属于头颈部的恶性肿瘤，但实际上与头颈部其他部位的恶性肿瘤不同，具有非常独特的特征。

首先，流行病学特点明显不同。虽然鼻咽癌全球均有发现，但高发区主要位于中国南方和东南亚、北美洲的阿拉斯加地区和加拿大西部、非洲东部和北非的部分国家。其中，中国南方广东省和香港地区是最为高发的地区。广东省世界人口标化发病率达男性30/100 000和女性13/100 000^[51]。香港地区1993年至1997年新发病例数为5835例，世界人口标化发病率达男性26.1/100 000和女性10.1/100 000^[52]。

其次，致病因素不同。除化学和遗传因素外，研究发现鼻咽癌与EB病毒感染密切相关^[53,11]，EB病毒在鼻咽癌发病过程中起了非常重要的作用。

第三，鼻咽癌的组织学类型独特。根据WHO 2005分型^[54]，鼻咽癌主要分为角化性鳞癌（I型）、非角化性鳞癌[非角化性又分为分化型（IIa型）和未分化型（IIb型）两种]和基底细胞样鳞癌（III型）。非高发区I型占比例数较高，高发区以IIb型为主。

第四，治疗方法亦不同。放疗是鼻咽癌患者最主要的治疗手段。早期病例采用单纯放疗可以取得很好的疗效，晚期病例选择以放化疗为主的综合治疗已成为治疗的规范。

鼻咽癌的治疗效果取决于明确的临床诊断、准确的临床分期、合理的治疗策略以及制订恰当的随访要求。在科学

技术迅猛发展的时代，按照循证医学的原则制订相应的诊治指南并根据最新的信息不断进行更新，有助于临床医生进行诊治的决策，也可以帮助患者进行恰当的治疗选择。本共识提出鼻咽癌的治疗流程见图1。

● 修改和更新治疗推荐

更新的鼻咽癌治疗推荐如下：

- EB病毒DNA定量检测：目前已有大量证据表明EB病毒DNA定量检测对鼻咽癌的初始诊断、治疗效果观察和复发、转移的诊断上有着非常重要的意义^[55,56]。因此，建议在诊断、治疗前检查以及治疗后随访中增加EB病毒DNA定量检测项目；
- 鼻咽癌的分期：2008年12月，中国鼻咽癌临床分期委员会对国内鼻咽癌1992临床分期进行了修改（中国2008鼻咽癌分期^[57]），但该分期的合理性和准确性尚待验证。为便于不同研究中心之间数据和结果的比较以及国际间交流，本共识建议采用2010 AJCC第7版鼻咽癌临床分期方法^[13]作为鼻咽癌临床分期的标准；
- 早期病变的治疗：针对T1-2N0M0的病例，单纯根治性放疗可以取得较好的疗效；而对于T1-2N1M0鼻咽癌患者是否需要化疗目前仍存在争议。因此本共识对T1-2N1M0病例不作单独治疗推荐。单纯根治性放疗或以铂类药物为主的同步放化疗均可采用，并建议进行前瞻性临床研究明确化疗的作用；
- 局部晚期病变的治疗：目前仍推荐放疗±含铂类药物的同步辅助化疗作为标准的治疗方案。尽管II期临床研究结果显示，对于局部晚期病例（III~IVb期），多西他赛/顺铂诱导化疗+顺铂同步放化疗较单纯同期放化疗有明显的生存获益^[58]，但这一方案尚未在III期临床研究中得到证实。故这一方案仅作为IIb类证据供局部晚期病例选择使用，并建议进行进一步前瞻性临床研究；
- 调强适形放射治疗（intensity modulated radiation therapy, IMRT）技术的应用：由于IMRT技术的使用可以显著提高鼻咽癌的局部区域控制率以及更好地保护其周围的正常组织，提高长期存活患者的生活质量^[59,60]，建议有条件的单位尽可能采用IMRT作为鼻咽癌的主要放疗技术；
- EGFR单克隆抗体治疗的临床意义：鼻咽癌细胞中

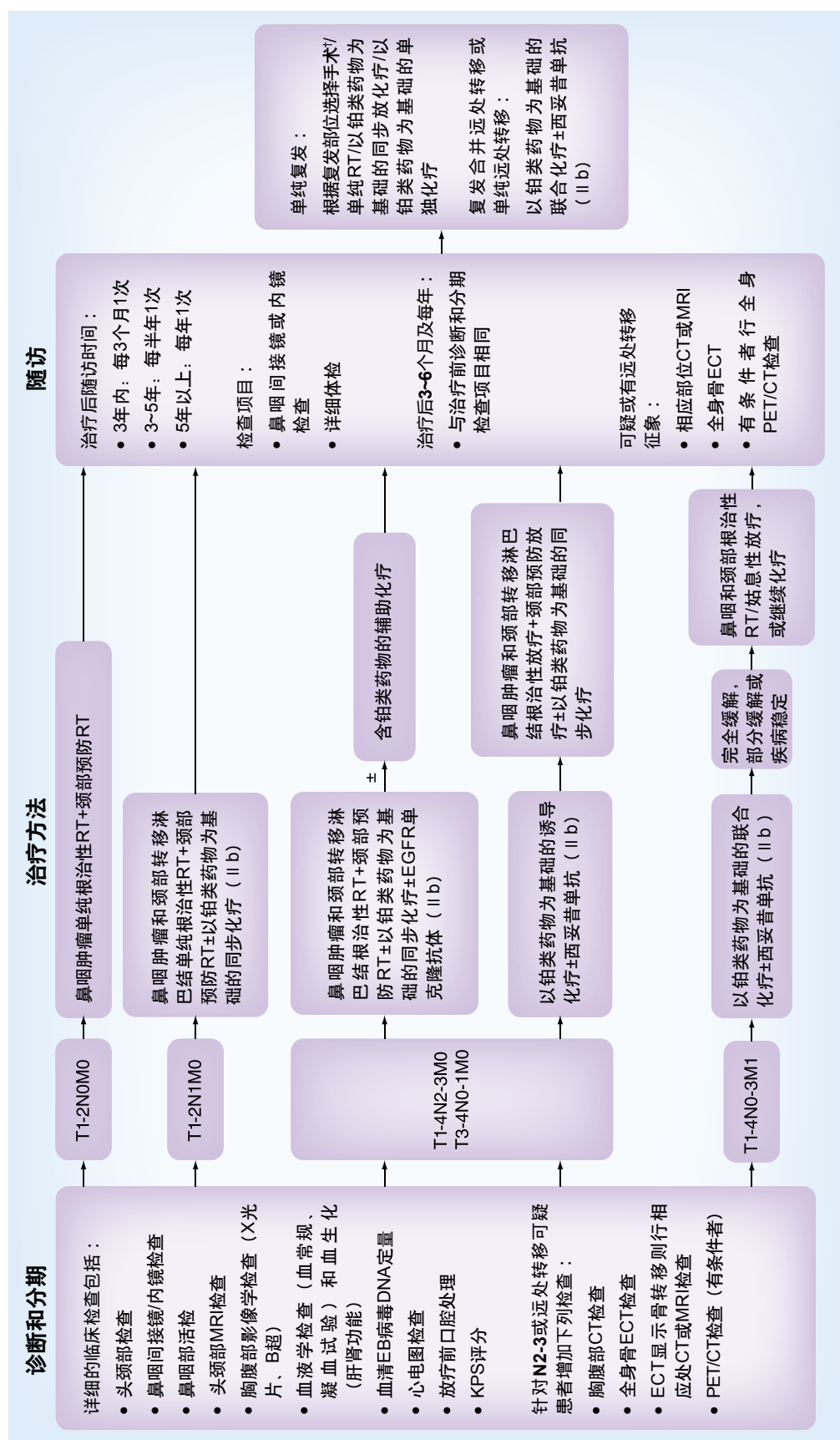


图1 鼻咽癌的诊治流程。以上推荐除有标注者外，均为IIa或以上证据类型，对IIb证据类型的推荐方案鼓励继续进行临床研究。

*颈淋巴结复发首选手术治疗；鼻咽复发手术治疗仅限于T1（无咽后淋巴结转移）和部分局限的T2（无咽后淋巴结转移及咽旁间隙侵犯）病例。

CR：完全缓解；EBV：EB病毒；ECT：发射单光子计算机断层显像；EGFR：表皮生长因子受体；KPS：Karnofsky功能状态；CT：计算机断层扫描；PR：部分缓解；RT：放疗。

EGFR表达率高达80%~90%以上^[61-64]。已有较多的基础研究证明EGFR单克隆抗体单独使用、与放疗联合使用或与放疗+化疗联合使用均可明显地抑制鼻咽癌细胞株的生长、增殖以及增加细胞对放疗和化疗的敏感性^[65-67]。目前两项EGFR单克隆抗体西妥昔单抗治疗局部晚期鼻咽癌的多中心、非对照Ⅱ期临床研究已经结束,其初步的结果显示了较好的近期疗效以及患者对治疗的良好耐受性^[68,69]。因此建议在有条件的局部晚期鼻咽癌患者中,可在标准放化疗方案的基础上加入EGFR单克隆抗体(如西妥昔单抗)(Ⅱb类证据)。

对有条件的局部晚期患者推荐应用西妥昔单抗克隆抗体的原因包括:1)研究已证实西妥昔单抗可明显增强多西他赛或顺铂对鼻咽癌细胞的杀灭作用,因此诱导化疗联合西妥昔单抗可进一步增强诱导化疗的作用;2)化疗可能导致肿瘤细胞EGFR表达增高,在诱导化疗时加用西妥昔单抗可下调残留肿瘤细胞的EGFR表达,有助于提高肿瘤对下一步放疗的敏感性;3)已有较多的临床Ⅱ期研究发现,头颈部鳞癌患者在诱导化疗的基础上加用西妥昔单抗,严重的急性毒性发生率低,可以有效地减少肿瘤负荷和保护器官功能^[70-72]。在复发/转移鼻咽癌的治疗方面,香港进行了一项多中心Ⅱ期临床研究,研究方案采用卡铂+西妥昔单抗治疗,大多数的病例在入组前为一程或多程化疗后疾病进展,治疗后疾病控制率达60%,中位生存时间达7.7个月^[73]。尽管

这项研究结果并不理想,但研究证明患者耐受性较好,毒副作用低。另外,复旦大学肿瘤医院对20例头颈部鳞癌患者采用西妥昔单抗联合放化疗的回顾性分析显示,其中8例复发或转移鼻咽癌患者的缓解率达87.5%(1例完全缓解,6例部分缓解)^[74]。此外,较多专家在临床实践中发现,针对发生远处转移的病例,在一线化疗中加入西妥昔单抗可以取得满意的疗效。

因此,建议在有条件的复发/转移鼻咽癌患者的一线化疗中,推荐加用西妥昔单抗(Ⅱb类证据)。然而,需要进行进一步前瞻性临床研究。

多学科协作治疗

多学科协作(multidisciplinary team, MDT)治疗是指由多个相关学科的专家组成相对固定的专家组,针对某种疾病进行定期定时的临床讨论会,从而确定临床解决方案。这一过程实际上是一种新的诊断和治疗模式。在头颈部肿瘤疾病的工作团队中,通常包括ENT、口腔颌面外科及头颈外科、放射治疗科、肿瘤内科、病理科、影像科的密切合作;以及护理、心理治疗及理疗康复科、语言及吞咽训练、临床/社会支持,营养支持及辅助治疗团队的积极参与^[4,75]。

● MDT的目的和意义

头颈部解剖位置比较特殊,组织病理学类型复杂多

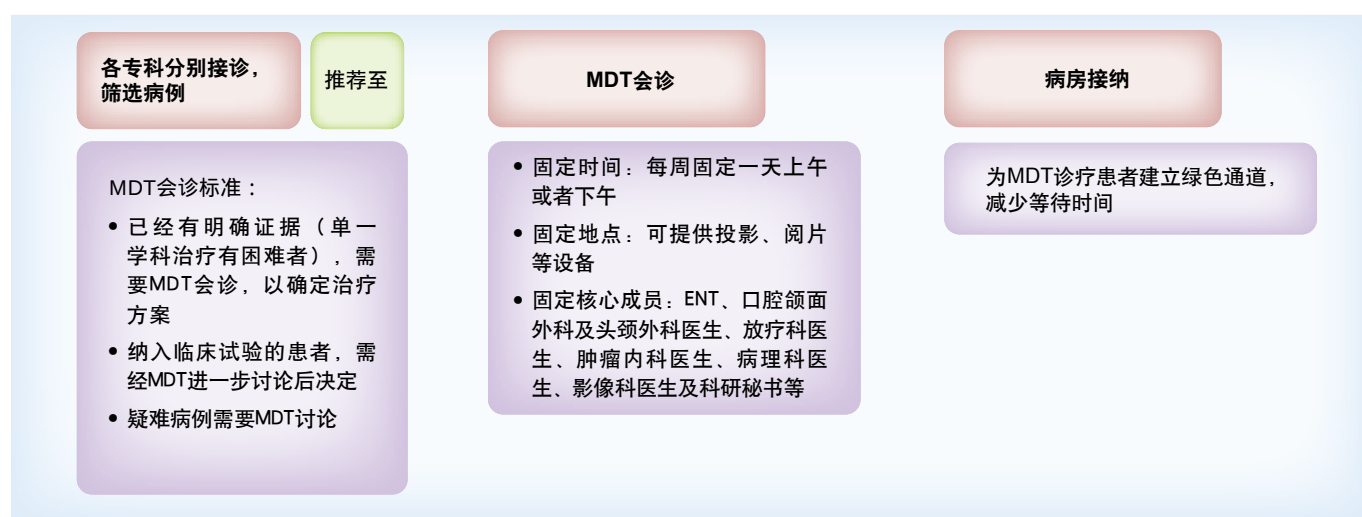


图2. MDT诊断和治疗流程。

ENT: 耳鼻喉; MDT: 多学科协作小组。

样, 还需考虑患者对保留功能和生活质量的需求, 因此其诊疗过程比较复杂。同时头颈部鳞癌的治疗目前尚缺乏足够的I级循证医学证据支持和指导, 迫切需要发展MDT治疗。

MDT有助于优化肿瘤分期, 评估治疗计划是否适当, 推动个体化治疗, 保全患者呼吸、言语及进食等功能, 提高生活质量, 以及为患者提供最有效的治疗(图2)。同时, MDT可以显著缩短诊断到治疗时间。不同专科的医生能够在同一时间看到全部的临床诊断资料, 根据治疗原则和临

床指南, 做出适合具体患者的(个体化)最佳的治疗方案。此外, MDT诊疗能促进学科交流, 通过具体病例讨论, 增进学科间相互了解, 对疾病有更加全面的认识, 有利于制定合理的治疗方案, 以获得更好的治疗效果^[76,77]。

MDT对于基础和临床研究的开展以及加快知识更新也非常有利。NCCN指南^[4]认为, 肿瘤患者应该得到以临床试验为证据的最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床研究。

摘要

背景

- 手术、放疗和化疗是头颈部鳞癌的主要治疗手段, 但在一定程度上也会造成头颈器官及功能的损害, 并导致患者的生活质量下降。
- 为了达到最大程度地保存生理特性及生活质量, 同时实现肿瘤控制的目标, 治疗前需要进行综合评估, 包括患者的一般状况、肿瘤部位、TNM分期及病理类型, 同时权衡所有治疗方式的利弊。

早期及局部晚期头颈部鳞癌的治疗

- 如果手术对功能和美容的影响较小, 则手术为推荐首选治疗, 否则应推荐首选放射治疗。
- 可手术切除的局部晚期喉癌、口咽癌、下咽癌:
 - 手术+放疗(喉癌患者以及那些原发灶切除后可以保留或重建喉功能的患者适于这种治疗)。
 - 同步放化疗(顺铂)+挽救性手术(如有残留)。
 - 诱导化疗+放疗或同步放化疗+手术。
- 局部晚期不可切除的肿瘤: 同步放化疗, 或诱导化疗+放疗联合或不联合同步化疗。
- 对不适合行上述治疗的患者, 西妥昔单抗+放疗仍然是最佳的替代治疗选择。

复发和(或)转移头颈部鳞癌的治疗

- 一线治疗推荐: 铂类/5-FU联合西妥昔单抗; 铂类/紫杉类联合西妥昔单抗(无法耐受5-FU的患者); 紫杉类联合西妥昔单抗(无法耐受铂类的患者); 铂类联合5-FU/紫杉类; 或单药铂类、紫杉类、甲氨蝶呤、西妥昔单抗等单药(无法耐受联合治疗的患者)。
- 二线/治疗推荐: 紫杉类联合西妥昔单抗(未使用过紫杉类的患者); 西妥昔单抗单药(未使用过西妥昔单抗的患者); 其他一线治疗未使用过的化疗单药。
- 对于功能状态较差(PS评分>2)患者的推荐治疗: 最佳支持治疗。

鼻咽癌的治疗

- 对于早期患者: 单纯根治性放疗联合/不联合铂类药物为基础同步放化疗是合理的, 但建议进行前瞻性临床研究以明确化疗的作用。
- 对于局部晚期病变: 放疗联合/不联合以铂类药物为基础同步辅助化疗。在有条件的患者中, 可在标准放化疗方案的基础上加入西妥昔单抗。

多学科协作治疗的重要性

- 多学科协作治疗有助于优化肿瘤分期, 评估治疗计划, 保全患者的功能, 提高生活质量, 以及为患者提供最有效的个体化治疗。
- 多学科协作应包括多个学科领域的专家以整合医疗资源。

致谢

顾问组成员: 张志愿; 于金明; 唐平章; 卢泰祥

专家组成员: 白春梅; 白维君; 曹卫国; 陈晓钟; 董 频;
房居高; 葛明华; 郭传宾; 郭 伟; 郭朱明;
何 侠; 何小慧; 何膺远; 胡超苏; 胡国清;
嵇庆海; 李晓江; 李晓明; 李振东; 罗 锋;
潘建基; 王 阁; 王旭东; 吴 瑾; 徐震纲;
杨安奎; 张欣欣; 朱国培

财务利益冲突声明

默克雪兰诺有限公司赞助了本共识的讨论会。除了文章中已声明部分, 作者与任何组织或实体没有其他相关关系以及财务往来, 未从中获取经济利益, 亦无利益冲突。

康腾特(上海)医药信息咨询有限公司协助撰写, 默克雪兰诺中国公司提供资助。

参考文献

同英文版。

Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the Publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions, inaccuracies in the original or following translation, or for any consequences arising there from. Approved product information should be reviewed before prescribing.

本专刊由默克雪兰诺中国赞助，Content Ed Net 编辑出版，是向医疗界提供医药信息的参考资料。本刊物中提出的观点并不代表发行者或赞助人的观点。读者处方前请充分查询有关的处方资料。

Content Ed Net China
Room 2007, Tower B, Vantone New World Plaza,
No. 2 Fuwai Street, Xicheng District,
Beijing, 100037
305, Hua Du Mansion, 828 Zhangyang Rd
Shanghai, 200122
China
Area Managing Director
Maggie Meng
Production Editor
Yuhui Cui
Designer
Cherry Cai

Email: Maggie.meng@contentednet.com



Future Medicine Ltd

Unitec House
2 Albert Place
London, N3 1QB, UK
futuremedicine.com

Editorial

Tel.: +44 (0)20 8371 6090
Fax: +44 (0)20 8343 2313

Customer Services

Tel.: +44 (0)20 8371 6080
Fax: +44 (0)20 8371 6099
E-mail: info@futuremedicine.com