

· 专家论坛 ·

头颈部肿瘤综合治疗专家共识

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

【编者按】头颈部肿瘤由于其特殊的解剖学部位,复杂而多样的类型,以及患者对保留功能和生活质量的需求,使得多学科综合治疗的需求更为迫切。手术、放疗、化疗、生物治疗等治疗手段如何能在头颈部肿瘤的治疗中各展所长,互相补充,共同构建最优化的治疗方案是目前亟待解决的问题。本着服务于患者,倡导多学科协作,规范我国头颈部肿瘤(鳞状细胞癌)综合治疗的目的,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会和中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会共同倡导起草了《头颈部肿瘤综合治疗专家共识》,于 2009 年底和 2010 年初两次召开专家讨论会,并经反复修改达成共识。本共识以循证医学为依据,参照国际权威指南美国癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2010 指南和欧洲临床肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)2009 指南(NCCN2010, ESMO2009),对于临床资料暂时不足,但临床意义较大的问题参考专家经验,在多学科专家全程共同参与下起草并修订。

概 述

头颈部肿瘤占全身恶性肿瘤的 5%^[1],是 World 范围内第 6 大常见的恶性肿瘤^[2],列肿瘤相关死亡原因的第 8 位^[3]。2002 年全球新发病例超过 50 万例,相关死亡高达 30 万例^[2]。罹患头颈部肿瘤的患者中,以年龄 > 50 岁的男性多见,值得注意的是,近 10 年女性发病呈明显上升趋势。

吸烟和嗜酒是口腔、口咽、咽喉及喉部癌症的共同危险因素;大约 50% 的口咽癌与人乳头瘤病毒(HPV)感染相关^[4];虽然目前鼻咽癌的致病因素尚未完全明确,但已有充分证据表明,EB 病毒(EBV)感染与鼻咽癌的发病相关^[5,6]。不同原发部位和分期的头颈部肿瘤治疗方法各异,但大部分需要多学科相互协作配合的综合治疗,才能切实提高疗效。由于鼻咽癌具有特殊的生物学行为和治疗模式,故本共识将其单独阐述。

恶性肿瘤的分期是指导临床治疗和判断预后的重要指标。本共识建议头颈部肿瘤和鼻咽癌均以 2010 AJCC 第 7 版的标准^[7]进行临床分期。依据

2010AJCC 第 7 版分期系统,针对头颈肿瘤,T1-2、N0 期患者接受单一手术或放疗都可以取得较好的疗效;对于Ⅲ、Ⅳa 和Ⅳb 期的局部晚期头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN)患者可手术和放疗;复发和转移的 SCCHN 患者一般为化疗,也可行放疗。鼻咽癌的治疗主要是以放疗为主;中晚期采用放化疗同步联合治疗提高患者生存率已获共识(I a 级证据)。近年来,放疗联合西妥昔单抗治疗的研究已获同行重视。目前,在头颈部肿瘤的治疗上,多学科综合治疗趋势明显,手术、放疗再辅以化学和生物治疗正在形成主流趋势,分子靶向治疗是 SCCHN 治疗领域的研究热点。

本共识以循证医学为依据,参照国际权威指南 NCCN2010^[8]和 ESMO2009^[9],对于临床资料暂时不足,但临床意义较大的问题参考多学科专家共同的经验。

SCCHN 的治疗

一、治疗原则

头颈部肿瘤对患者的基本生理功能(包括咀嚼、吞咽、呼吸等)、感觉功能(包括味觉、嗅觉和听觉)、语言功能以及容貌等的影响较大,其相关治疗手段包括手术、放疗、化疗等又会在一定程度上加重这些影响。

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2010. 07. 003

通信作者:卢秦祥,510060 广州,中山大学肿瘤医院放疗科,Email:lutx@mail.sysu.edu.cn;唐平章,100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院头颈外科,Email:tpzvip@yahoo.com.cn

在谈到生活质量时,通常易将健康状况、生理功能和生活质量一并讨论,实际上他们之间是有一定区别的。健康状况评价是用来描述个体的身体、情感、社会能力和限度;功能和行为评价是描述个体承担重要角色、任务或活动的能力水平;而生活质量的重点是放在个体对本身健康状况的自我评价(完全由患者自己的感觉所决定)。

为了达到在争取肿瘤控制的同时,最大限度地保全头颈部肿瘤患者的生理功能和生活质量的目标,治疗前应有多学科的专家一起对每个病例进行综合评价,包括肿瘤的部位、分期、病理类型,肿瘤或治疗手段对功能和美容的影响,合并症的评价和处理,营养状况,对手术、放疗、化疗所带来的不良反应的评价和控制,同时还要考虑患者的经济状况、文化程度、患者的意愿及治疗后可能对患者的社会状况、心理所造成的影响等,以使患者所接受的治疗和由此带来的不良反应、并发症、功能障碍等尽可能是合理的、值得的和可接受的。

重视治疗期间患者的营养支持和心理疏导。应劝患者戒烟酒,因为这些嗜好不仅是部分头颈部肿瘤的病因,并且可以影响 SCCHN 的疗效。不仅如此,治疗后在随诊过程中对患者的复诊频率、功能恢复、营养支持、饮食和社会心理等应予以指导和给予建议。

二、不同病变的处理措施

到目前为止,国内有关 SCCHN(鼻咽癌除外)的大样本前瞻性随机分组临床研究报道较少,有关 SCCHN 治疗的原则和方法主要是根据各医院的治疗条件,并结合 NCCN 头颈部肿瘤临床实践指南和临床经验来进行的。

1. 早期病变(Tis-T1N0,部分 T2N0):头颈部肿瘤各部位的早期病变,单纯手术和单纯放疗均可作为首选治疗手段,且疗效相近。手术方式应选择功能保全性手术。值得注意的是,这种手术方式的选择常会受到医生的经验、医院的设备和条件等因素的影响。对于喉部小灶性原位癌也可行内镜下手术切除或激光手术切除,其疗效及功能保留效果均佳。恶性肿瘤的内镜下手术应严格掌握适应证,否则将会影响疗效。

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,对所使用技术的熟练程度和经验来决定。对于鼻窦肿瘤、口咽癌、鼻咽癌等较为固定或移动较小的肿瘤采用同步加量调强适形放疗(simultaneous integrated boost intensity-

modulated radiation therapy, SIB-IMRT)技术,在提高肿瘤局部剂量和保护周围组织及器官方面的作用已得到公认。其他部位如喉、舌根、下咽癌等采用调强适形放疗(IMRT)技术治疗时,应考虑靶区的确定及器官运动等因素。

2. 中晚期病变(Tis-T4N1-3M0, T3-4N0M0):大部分 SCCHN 确诊时已属中晚期,由于肿瘤范围广泛,单纯手术和单纯放疗均无法达到控制肿瘤的目的,而且对患者的功能和美容的影响很大。前瞻性随机分组研究显示,对于可手术切除的晚期喉癌,同步放化疗可提高保喉率和 5 年局部控制率^[10]。亦有 II 期临床研究显示,对可手术切除的晚期喉癌、下咽癌和口咽癌,诱导化疗 + 同步放化疗不仅可以提高保喉率,而且可提高患者 2~3 年的生存率^[11-14]。虽仍需进一步的大样本 III 期临床研究证实,但是这些研究也为提高晚期 SCCHN 的局部控制 + 器官功能保全治疗提供了一些积极的信息。

鉴于上述临床证据,对于大部分晚期可手术切除喉癌和口咽癌病例, NCCN2010 第一版推荐首选治疗方法为同步放化疗(含铂类) + 挽救性手术(如有残存);晚期下咽癌(需全喉切除)推荐首选治疗方法为诱导化疗 + 放疗(或同步放化疗)加或不加挽救性手术。晚期口腔癌则以手术治疗为首选,术后根据有无不良预后因素(淋巴结包膜受侵或切缘阳性)决定行术后单纯放疗或同步放化疗。

国内在喉癌、下咽癌的治疗中,大部分 T3 喉癌,大部分 T2 和少数 T3 下咽癌仍有可能做保喉手术^[15-17],而对较晚期的口腔癌经修复术后也可保留患者的器官功能,所以对于可保喉的喉癌、下咽癌及口腔癌病例,首选肿瘤切除术 + 颈淋巴结清扫术,术后根据有无不良预后因素而决定后续采用单纯放疗或同步放化疗。只有需要喉全切除的喉癌(T3、T4a)、下咽癌(T2、T3、T4a)可首选同步放化疗,争取更多地保留喉功能。T4b 喉癌、T4 下咽癌患者由于局部软组织侵犯严重,同步放化疗控制病变的可能性不大,因此仍主张首选手术 + 术后放化疗,以减少手术并发症。总之,首选同步放化疗要有严格的适应证。

晚期肿瘤术后应选择哪种治疗手段? 术后影响预后的高危因素是什么? 美国肿瘤放疗协会(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 9501(包括口腔、口咽、喉、下咽癌)和欧洲癌症研究与治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 22931^[18](包括口腔和口咽癌)的随机分组临床研究显示:对于淋巴结包

膜受侵和切缘阳性的病例行同步放化疗(顺铂)可以提高生存率;而对于没有包膜受侵和切缘阴性的病例即使有多个淋巴结转移,也未观察到从同步放化疗中获益的现象。因此,美国 NCCN 指南将这两个研究结果作为 SCCHN 术后辅助治疗指征的依据。即术后病理提示有淋巴结包膜受侵或切缘不净,则术后应行同步放化疗(顺铂),反之,则仅行单纯放疗。

“不可切除的病变”目前没有权威性的定义,但 NCCN 指南中的说明是:不可切除的病变是指外科医生认为手术无法完全切除大体肿瘤或手术无法获得肯定的局部控制(即使术后行放疗或其他辅助治疗)的病变(即这些病变如果手术切除必将造成不可接受的并发症或后果)。典型的情况如肿瘤侵及颈椎、臂丛、颈深部肌肉或颈动脉。但是应将其与患者因不能接受手术可能带来的后遗症和功能影响而拒绝手术,患者自身的合并症无法耐受手术和已有远处转移不适宜手术区别开来。对于不可切除的病变,如果患者伴有需要经手术缓解的急诊情况如呼吸困难、出血等时,可先行手术对症治疗,之后根据具体情况再行放疗或放化同步治疗+挽救性手术。

2009 年发表的 Meta 分析纳入了 87 个前瞻性随机分组研究的 16 485 例患者,其中有 50 个同步放化疗研究的 Meta 分析结果显示^[19]:晚期 SCCHN 放化疗综合治疗较单一局部治疗 5 年绝对生存获益可达 4.5%,其主要贡献来自于同步放化疗,5 年绝对生存获益可达 6.5%,局部区域控制获益 9.3%,远处转移率获益 2.5%。在同步放化疗的方案中又以含顺铂的方案疗效好。因此,目前一般认为同步放化疗是晚期 SCCHN 的标准治疗。

但是值得注意的是,Meta 分析结果还显示^[19],在同步放化疗的研究中,对放疗来讲,改变剂量分割(加速超分割和加速分割)较常规分割并未见到优势;对化疗来讲,采用多药方案较单药方案及各多药方案间的比较均未见明显差异;仅在单药间比较时发现含顺铂的方案好于其他方案。换句话说,在同步放化疗中,进一步采用更为强烈的治疗方案并未带来生存获益,或者其优势被治疗相关的不良反应所抵消。目前,已有文献证实同步放化疗明显增加治疗的急性和晚期毒副反应,并且治疗相关死亡率达 10%~15%^[18,20];同时患者的依从性差,完成全部方案的比例低^[21]。已有文献报道,在接受同步放化疗的病例中,完成预期顺铂剂量的病例其 5 年局部控制率和无进展生存率均明显好于未完成预期

方案的病例^[22]。因此,在利用同步放化疗给晚期头颈部肿瘤患者带来生存获益的同时,也要同时注意其严重的毒副反应对患者生存质量所造成的影响。

国内资料显示对于部分不可切除的,或手术可能对功能和容貌造成较大影响的 SCCHN,经术前放疗可提高手术切除率^[23];对于放疗至肿瘤组织剂量(dose tissue, D_T)50 Gy 时原发灶完全缓解或接近完全缓解的病例则不行手术治疗而行单纯放疗+挽救性手术,使部分患者的器官得以保留。

国内回顾性的研究结果显示,对于分化差的 SCCHN,如扁桃体低分化和未分化癌单纯放疗的 5 年生存率为 70.1%,局部控制率为 93.6%,且器官功能保留好^[24];鼻窦分化差的癌首选放疗+挽救性手术的 5 年生存率明显好于单纯手术或手术+放疗的综合治疗^[25]。但仍需进一步的大样本前瞻性对照研究证实。

近年来随着分子生物学及检测技术的发展,在离体细胞、动物人移植瘤和临床的研究中都已经证实,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的过度表达,预示着肿瘤的侵袭性、远处转移率和对放疗和化疗的抗性均增加,是目前公认的不良预后因素。目前已知 SCCHN 的 EGFR 表达率可达 95% 以上^[26],实验研究已经证实,EGFR 单抗与放疗共同使用时,可明显增加放疗的敏感性。Bonner 等^[27]进行的 III 期临床研究比较了放疗联合同步 EGFR 单抗(西妥昔单抗)和单纯放疗治疗 424 例 SCCHN 的疗效。该研究的长期随访结果显示^[27-28]:与单纯放疗相比,采用西妥昔单抗同步放疗 3 年局部控制率提高 13% ($P=0.005$),中位局部控制时间延长近 10 个月;5 年总生存率提高 9% ($P=0.018$),生存期延长近 20 个月;并且除了痤疮样皮疹及少数过敏反应外,未明显增加放疗的不良反应。该研究的 5 年随访结果亚组分析显示:联合西妥昔单抗的患者中出现明显痤疮样皮疹者(2~4 级)总生存率显著好于轻度或未出现皮疹者(0~1 级),生存期分别为 68.8 和 25.6 个月,风险比 0.49,95% 可信区间 0.34~0.72, $P=0.002$ 。因此,头颈部肿瘤 EGFR 表达率高的这个生物学特性,使得晚期 SCCHN 的治疗又有了一个新的有潜力的选择——放疗与靶向药物的综合治疗。该治疗方法不仅可以提高晚期 SCCHN 的生存率,而且不良反应易处理和可接受。

随着 1999 年美国的 Seer 癌症登记结果分析^[4]发现,乳头状瘤病毒(HPV)相关肿瘤病例患口咽癌

的风险较非 HPV 相关肿瘤病例高约 5 倍,已有多个文献报道,在口咽癌病例标本中查找到 HPV DNA,且以 HPV-16 毒株为主,同时发现,HPV 阳性的病例对放疗或放化疗更为敏感^[29-30]。对于 HPV 阳性是否会影响对 SCCHN 治疗方式的选择(首选放疗或是放化疗)仍有待进一步的研究证实。

复发和(或)转移 SCCHN 治疗

对于可切除的复发 SCCHN,应积极寻求根治性手术;对于不可切除的复发 SCCHN,如果以往没有接受过放疗,应进行根治性放疗,并且对于较年轻(<70 岁)及行为状态(performance status, PS)评分 0 和 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;对于没有局部治疗(手术和放疗)指征的复发及转移 SCCHN,姑息性化疗和(或)靶向治疗是主要的手段,治疗目的在于延长生存时间和维持一定的生活质量。

一直以来,姑息性化疗是治疗大多数复发和(或)转移 SCCHN 的主要方式,包括铂类、氟尿嘧啶(fluorouracil, 5-FU)、紫杉类、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、博来霉素在内的多种药物显示出一定的抗肿瘤效果。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,联合化疗与单药相比仅提高了肿瘤缓解率,未能延长生存时间^[31]。紫杉类(紫杉醇或多西他赛)与铂类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^[32]。近年来,西妥昔单抗在 SCCHN 的治疗中获得了很大的成功。一项Ⅲ期随机试验显示^[33],在铂类(顺铂或卡铂)联合 5-FU 的基础上加用西妥昔单抗显著提高了肿瘤缓解率(分别为 20% 和 36%)和中位生存期(分别为 7.4 和 10.1 个月),且 3 药联合方案的毒性可以耐受。除了联合铂类药物以外,另一项Ⅱ期试验显示^[34]:西妥昔单抗联合紫杉醇能够获得 60% 的肿瘤缓解率和中位数 5 个月的无进展生存期,这对于无法耐受铂类药物的患者具有一定的临床价值。

对于一线铂类方案治疗失败的复发和(或)转移 SCCHN 患者而言,如果一般情况尚好仍然可以考虑二线单药化疗,但很多患者由于 PS 评分和营养状况的恶化而无法耐受。西妥昔单抗单药在这一领域同样显示出一定的治疗效果,2005 年 Vermorken 等^[35]分析了先前报告的 3 项Ⅱ期研究(两项研究中

为西妥昔单抗加铂类药物,一项研究中为西妥昔单抗单药治疗)中接受西妥昔单抗治疗的 330 例复发和(或)转移 SCCHN 患者的疗效数据以及回顾性研究^[36]中接受各种二线治疗的 151 例患者的疗效数据。这项分析的结果显示:经过铂类治疗后对于复发和(或)转移 SCCHN,西妥昔单抗单药治疗是有效的,有效率为 13%。在三项西妥昔单抗研究中,观察到的总生存期中位数(5.2~6.1 个月)一致。西妥昔单抗+铂类联合治疗获得的结果与铂类治疗失败后西妥昔单抗单药治疗获得的结果相似。此外,比较分析表明,与铂类化疗失败后采用的其他二线治疗方法相比,西妥昔单抗将生存期延长了 2.5 个月。因此,大部分一线铂类方案治疗失败的复发和(或)转移 SCCHN 患者应考虑使用西妥昔单抗单药治疗,但对于以往铂类治疗后缓解期较长(>1 年)的少数患者,联合治疗(联合铂类)有可能获益。

对于一般情况较差(PS 评分>2)的复发和(或)转移 SCCHN 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。

复发和(或)转移 SCCHN 治疗共识小结:一线治疗采用①西妥昔单抗+铂类为基础的化疗(I类证据),②铂类联合 5-FU 或紫杉类;解救治疗采用①西妥昔单抗单药(一线未使用过西妥昔单抗),②其他一线治疗未使用过的化疗单药,③最佳支持治疗。

鼻咽癌的诊治

鼻咽癌为原发于鼻咽部的恶性肿瘤,虽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。①流行病学特点:虽然该病在各大洲均有发现,但高发区主要位于中国南方和东南亚、北美洲的阿拉斯加和加拿大西部、非洲东部和北部的部分国家,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 30/10 万和女性 13/10 万^[37],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 26.1/10 万和女性 10.1/10 万^[38];②致病因素:鼻咽癌与 EB 病毒感染密切相关,EB 病毒在鼻咽癌发病过程中起了非常重要的作用^[5-6];③病理类型:主要分为角化性鳞癌(I型)和非角化性鳞癌,非角化性又分为分化型(Ⅱ型)和未分化型(Ⅲ型)两种;非高发区 I 型占比例数较高,高发区

以Ⅲ型为主;鼻咽癌对放化疗较其他头颈肿瘤敏感,其中Ⅲ型敏感性更高;④治疗方法:放疗是鼻咽癌最主要的治疗手段;早期病例采用单纯放疗可以取得很好的疗效,中、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合适的随访要求。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疗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疗的决策,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,修改和更新的主要内容见以下几点。

1. EB 病毒 DNA 定量检测:目前已有大量证据表明 EB 病毒 DNA 定量检测对初治鼻咽癌的诊断、治疗效果观察和复发、转移的诊断有非常重要的意义^[39-40],因此,建议在治疗前检查、诊断以及治疗后随访中增加 EB 病毒 DNA 定量检测项目。

2. 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 92 临床分期进行了修改(中国 2008 鼻咽癌分期^[41]),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^[7]作为鼻咽

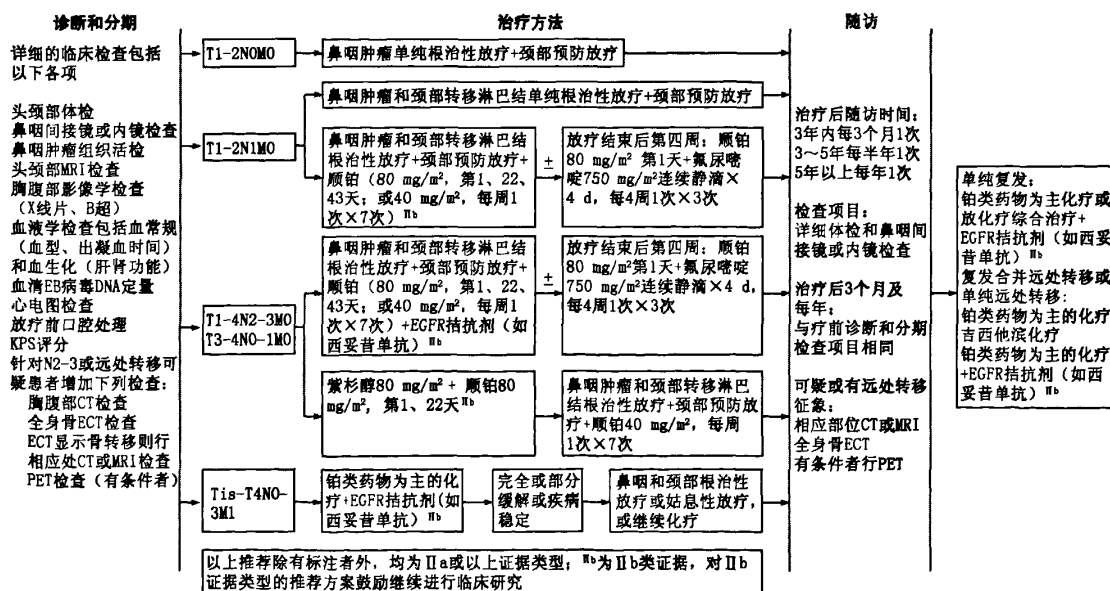
癌临床分期的标准。

3. 早期病变的治疗:针对 T2N0M0 的病例,目前尚缺乏化疗可以使其疗效获益的有力证据,建议行单纯根治性放疗;而对于 T1-2N1M0 是否需要化疗目前存在争议,建议进行前瞻性临床研究明确化疗的作用,因此对 T1-2N1M0 病例不作硬性规定,单纯根治性放疗或放化疗综合治疗均可采用。

4. 局部晚期病变的治疗:有前瞻性研究结果显示^[42],对于局部晚期病例(Tis-T4N2-3M0 或 T3-4N0-3M0),多西他赛+顺铂(docetaxel+cisplatin, TP)诱导+同期放化疗较单纯同期放化疗有明显的疗效获益,因采用该方法治疗的研究报道较少且仅有 3 年疗效报道,故将之作为Ⅱb 类证据列入,并建议继续进行前瞻性研究。

5. IMRT 技术的应用:由于 IMRT 技术的使用可以明显地提高鼻咽癌的疗效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存质量^[43-44],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。

6. EGFR 拮抗剂的临床意义:鼻咽癌细胞中 EGFR 表达率高达 80%~90%以上^[45-48]。已有较多的基础研究证明 EGFR 拮抗剂单独使用、与放射联合使用或与放射+化学药物综合使用均可明显地抑制鼻咽癌细胞株的生长、增殖以及增加放射和化学



±指可以采用也可以不采用;KPS评分为Karnofsky功能状态评分;ECT为发射计算机断层显像;PET为正电子发射断层显像;EGFR为表皮生长因子受体

图1 鼻咽癌的诊治流程

药物对鼻咽癌细胞株的杀灭作用^[49-51]。目前一项放化疗综合 EGFR 拮抗剂西妥昔单抗治疗局部晚期鼻咽癌的多中心 II 期临床研究 (ENCORE) 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^[52],因此建议在局部晚期鼻咽癌治疗方案中加入 EGFR 拮抗剂(如西妥昔单抗)(II b 类证据)。在复发转移鼻咽癌的治疗方面,已有香港的多中心 II 期临床研究结果显示^[53],尽管大多数病例在入组前为一程或多程化疗后疾病进展,但采用卡铂 + 西妥昔单抗治疗后疾病控制率达 60%,生存时间中位数达 7.7 个月;此外,复旦大学肿瘤医院对 20 例头颈肿瘤采用西妥昔单抗联合放化疗的回顾性分析也显示^[54],其中 8 例复发或转移鼻咽癌有效率达 87.5% (1 例完全缓解,6 例部分缓解),因此建议在复发转移鼻咽癌的治疗中使用分子靶向药物 EGFR 拮抗剂(如西妥昔单抗,II b 类证据)。

执笔(按姓氏笔画排序) 郎锦义 赵充 郭晔 高黎

专家组成员(按姓氏笔画排序) 卢泰祥 石远凯

石梅 孙燕 朱国培 何膺远 张志愿 张欣欣 邱蔚六 陈晓钟 陈嘉 周梁 林桐榆 郎锦义 胡国清 胡超苏 赵充 唐平章 徐国镇 郭伟 郭晔 高黎 嵇庆海 潘建基

利益冲突声明:默克雪兰诺公司赞助了本共识的讨论会

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1999, 49: 33-64.
- [2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- [3] Bozec A, Peyrade F, Fischel JL, et al. Emerging molecular targeted therapies in the treatment of head and neck cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009, 14: 299-310.
- [4] Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet*, 1999, 354: 1442-1443.
- [5] Niedobitek G, Young LS, Sam CK, et al. Expression of Epstein-Barr virus genes and of lymphocyte activation molecules in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas. *Am J Pathol*, 1992, 140: 879-887.
- [6] 刘振生, 李宝民, 刘彦仿, 等. EB 病毒与促癌物协同作用诱发人鼻咽恶性肿瘤和未分化癌. *病毒学报*, 1996, 12: 1-8.
- [7] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [8] NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Head and Neck Cancer. V. 1. 2010. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org.
- [9] Licitra L, Felip E. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2009, 20(Suppl 4):121-122.
- [10] 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.
- [11] Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 88-95.
- [12] Machtay M, Rosenthal DI, Herschock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3964-3971.
- [13] Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3971-3977.
- [14] Urba 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.
- [15] 祈永发, 屠规益. 部分喉切除术治疗 T3 及 T4 喉癌. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1992, 27: 289-291.
- [16] 潘新良, 雷大鹏, 刘大昱, 等. 352 例下咽癌综合治疗分析. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 710-715.
- [17] 李晓明. 喉癌下咽癌治疗中的喉功能保留. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 788-792.
- [18] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*, 2005, 27: 843-850.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Bernier J, Dornge C, Ozzahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1945-1952.
- [22] Granata R, Pond G, Kim J, et al. Cisplatin dose intensity correlates with outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving concurrent cisplatin based chemoradiation: a multi-institutional experience. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, 7: 472.
- [23] 张宗敏, 唐平章, 徐震纲, 等. 下咽鳞癌不同治疗方案的临床分析. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 48-51.
- [24] 布洁, 高黎, 徐国镇, 等. 160 例扁桃体癌的放射治疗及预后. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001, 10: 104-107.
- [25] 高黎, 徐国镇, 胡郁华. 上皮源性鼻腔鼻窦癌——附 321 例临床及疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 1999, 8: 5-8.
- [26] Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*, 2002, 94: 1593-1611.
- [27] 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.
- [28] 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 randomized trial and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 21-28.
- [29] Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*,

- 2008, 26: 612-619.
- [30] Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 261-269.
- [31] Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 1992, 10: 257-263.
- [32] Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3562-3567.
- [33] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1116-1127.
- [34] Hitt R, Igriyoyen A, Nuñez J, et al. Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) [abstract]. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 6012.
- [35] Vermorken J, Bourhis J, Trigo J, et al. Cetuximab (Erbix) in recurrent/metastatic (R&M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies [abstract]. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5505.
- [36] Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17: 418-424.
- [37] Muir CS, Waterhouse J, Mark T, et al. Cancer incidence in five continents; vol. V. IARC Scientific Publications No. 88. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.
- [38] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents; vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
- [39] Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Res*, 2000, 60: 6878-6881.
- [40] 侯雪, 张力, 赵充, 等. 血浆 EB 病毒 DNA 浓度预测鼻咽癌远处转移的研究. *癌症*, 2006, 25: 785-792.
- [41] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌'92 分期修订工作报告. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18: 2-6.
- [42] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 242-249.
- [43] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 57-62.
- [44] Lin S, Pan J, Han L, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75: 1071-1078.
- [45] Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma—a prospective study. *Head Neck*, 2003, 25: 864-872.
- [46] 傅江涛, 赵碧芬, 胡向荣, 等. 表皮生长因子受体在鼻咽癌中的表达及意义. *中国耳鼻咽喉颌底外科杂志*, 2004, 10: 271-273.
- [47] Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2004, 59: 11-20.
- [48] Leong JL, Loh KS, Putti TC, et al. Epidermal growth factor receptor in undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. *Laryngoscope*, 2004, 114: 153-157.
- [49] Zhu XF, Liu ZC, Xie BF, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor AG1478 inhibits cell proliferation and arrests cell cycle in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2001, 169: 27-32.
- [50] Sung FL, Poon TC, Hui EP, et al. Antitumor effect and enhancement of cytotoxic drug activity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma cells. *In Vivo*, 2005, 19: 237-245.
- [51] Huang SM, Bock JM, Harari RM, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res*, 1999, 59: 1935-1940.
- [52] Lu TX, Zhao C, Chen CY, et al. An open, multicenter clinical study on cetuximab combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) plus concurrent chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (NPC): preliminary report. 46th ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2010, Abstract No. 42212.
- [53] Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3568-3576.
- [54] 许婷婷, 胡超苏, 应红梅, 等. 西妥昔单抗联合其他治疗方法治疗头颈部鳞癌. *中国癌症杂志*, 2008, 18: 230-233.

(收稿日期:2010-05-17)

(本文编辑:何膺远 李静)

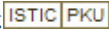
讣告

我国著名的耳鼻咽喉科学专家,原中国医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科副主任,原沈阳市耳鼻咽喉科分会主任委员,第二、三、四届中华耳鼻咽喉科杂志编委金济霖教授因病于 2010 年 5 月 3 日不幸逝世。

金济霖教授生于 1920 年 1 月 25 日,1944 年毕业于满洲医科大学。曾经被评为全国劳动模范。金教授从医将近 70 载,桃李满天下。他治学严谨堪称学界楷模,尤其是在小儿听力学检查,前庭功能检查及平衡机能障碍,喉全切除术术后食道发音康复训练等方面做了大量开拓性工作。金济霖教授医德高尚,为人师表,严以律己,宽以待人。他的离去是我国耳鼻咽喉科学界的巨大损失。

作者：[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](#)，[Committee for Head and Neck Oncology](#)，[Chinese Anti Cancer Association](#)，[Committee for Radiation Oncology](#)，[Chinese Anti Cancer Association](#)

作者单位：

刊名：[中华耳鼻咽喉头颈外科杂志](#) 

英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY](#)

年，卷(期)：2010，45(7)

被引用次数：0次

参考文献(54条)

- 1.Parkin DM,Pisani P,Ferlay J [Global cancer statistics](#) 1999
- 2.Parkin DM,Bray F,Ferlay J [Global cancer statistics,2002](#) 2005
- 3.Bozec A,Peyrade F,Fischel JL [Emerging molecular targeted therapies in the treatment of head and neck cancer](#) 2009
- 4.Frisch M,Biggar RJ [Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas](#) 1999
- 5.Niedobitek G,Young LS,Sam CK [Expression of EpsteinBarr virus genes and of lymphocyte activation molecules in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas](#) 1992
- 6.刘振生,李宝民,刘彦仿 [EB病毒与促癌物协同作用诱发人鼻咽恶性淋巴瘤和未分化癌](#) 1996
- 7.Edge SB,Byrd DR,Compton CC [AJCC cancer staging manual](#) 2010
- 8.NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.Head and Neck Cancer.V.1 2010
- 9.Licitra L,Felip E [On behalf of the ESMO Guidelines Working Group.Squamous cell carcinoma of the head and neck:ESMO clinical recommendations for diagnosis,treatment and follow-up](#) 2009(Suppl 4)
- 10.Forastiere AA,Goepfert H,Maor M [Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer](#) 2003
- 11.Urba SG,Moon J,Giri PG [Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx:a Southwest Oncology Group Trial](#) 2005
- 12.Machtay M,Rosenthal DI,Hershock D [Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma:a University of Pennsylvania Phase II Trial](#) 2002
- 13.Cmelak AJ,Li S,Goldwasser MA [Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx:results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399](#) 2007
- 14.Urba S,Wolf G,Eisbruch A [Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation:a new treatment paradigm](#) 2006
- 15.祈永发,屠规益 [部分喉切除手术治疗T3及T4喉癌](#) 1992
- 16.潘新良,雷大鹏,刘大昱 [352例下咽癌综合治疗分析](#) 2009
- 17.李晓明 [喉癌下咽癌治疗中的喉功能保留](#) 2009
- 18.Bernier J,Cooper JS,Pajak TF [Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers:a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC](#)

19. [Pignon JP, le Maitre A, Maillard E Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer \(MACH-NC\): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients](#) 2009
20. [Machta M, Moughan J, Tmtti A Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis](#) 2008
21. [Bernier J, Dornge C, Ozsahin M Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck ~](#) 2004
22. [Granata R, Pond G, Kim J Cisplatin dose intensity correlates with outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving concurrent cisplatin based chemoradiation: a multi-institutional experience](#) 2009
23. [张宗敏, 唐平章, 徐震纲 下咽鳞癌不同治疗方案的临床分析](#) 2005
24. [布洁, 高黎, 徐国镇 160例扁桃体癌的放射治疗及预后](#) 2001
25. [高黎, 徐国镇, 胡郁华 上皮源性鼻腔鼻窦癌--附321例临床及疗效分析](#) 1999
26. [Herbst RS, Shin DM Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy](#) 2002
27. [Bonner JA, Harari PM, Girah J Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck](#) 2006
28. [Bonner JA, Harari PM, Giralt J Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial and relation between cetuximab-induced rash and survival](#) 2010
29. [Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States](#) 2008
30. [Fakhry C, Westra WH, Li S Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial](#) 2008
31. [Jacobs C, Lyman G, Velez-Garca E A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck](#) 1992
32. [Gibson MK, Li Y, Murphy B Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer \(E1395\): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group](#) 2005
33. [Vermorken JB, Mesia R, Rivera F Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer](#) 2008
34. [Hitt R, Irigoyen A, Nuñez J Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/ recurrent squamous cell carcinoma of head and neck \(SCCHN\): Spanish Head and Neck Cancer Group \(TTCC\) \[abstract\]. ASCO Annual Meeting Proceedings](#) 2007
35. [Vermorken J, Bourhis J, Trigo J Cetuximab \(Erbix\) in recurrent/metastatic \(R&M\) squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\) refractory to first-line platinum-based therapies \[abstract\]. ASCO Annual Meeting Proceedings](#) 2005
36. [Leon X, Hitt R, Constenla M A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent](#)

and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy 2005

37. Muir CS. Waterhouse J. Mark T Cancer incidence in five continents 1987
38. Parkin DM. Whelan SL. Ferlay J Cancer incidence in five continents 2002
39. Lo YM. Chan AT. Chan LY Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA 2000
40. 侯雪. 张力. 赵充 血浆EB病毒DNA浓度预测鼻咽癌远处转移的研究 2006
41. 中国鼻咽癌临床分期工作委员会 鼻咽癌'92分期修订工作报告 2009
42. Hui EP. Ma BB. Leung SF Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma 2009
43. Wolden SL. Chen WC. Pfister DG Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer:update of the Memorial Sloan-Kettering experience 2006
44. Lin S. Pan J. Han L Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy:report on the 3-year outcome of a prospective series 2009
45. Ma BB. Poon TC. To KF Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma—a prospective study 2003
46. 傅江涛. 赵碧芬. 胡向荣 表皮生长因子受体在鼻咽癌中的表达及意义 2004
47. Chua DT. Nicholls JM. Sham JS Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy 2004
48. Leong JL. Loh KS. Putti TC Epidermal growth factor receptor in undifferentiated carcinoma of the nasopharynx 2004
49. Zhu XF. Liu ZC. Xie BF EGFR tyrosine kinase inhibitor AG1478 inhibits cell proliferation and arrests cell cycle in nasopharyngeal carcinoma cells 2001
50. Sung FL. Poon TC. Hui EP Antitumor effect and enhancement of cytotoxic drug activity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma cells 2005
51. Huang SM. Bock JM. Harari RM Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck 1999
52. Lu TX. Zhao C. Chen CY An open, multicenter clinical study on cetuximab combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) plus concurrent chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (NPC):preliminary report 2010
53. Chan AT. Hsu MM. Goh BC Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma 2005
54. 许婷婷. 胡超苏. 应红梅 西妥昔单抗联合其他治疗方法治疗头颈部鳞癌 2008

