

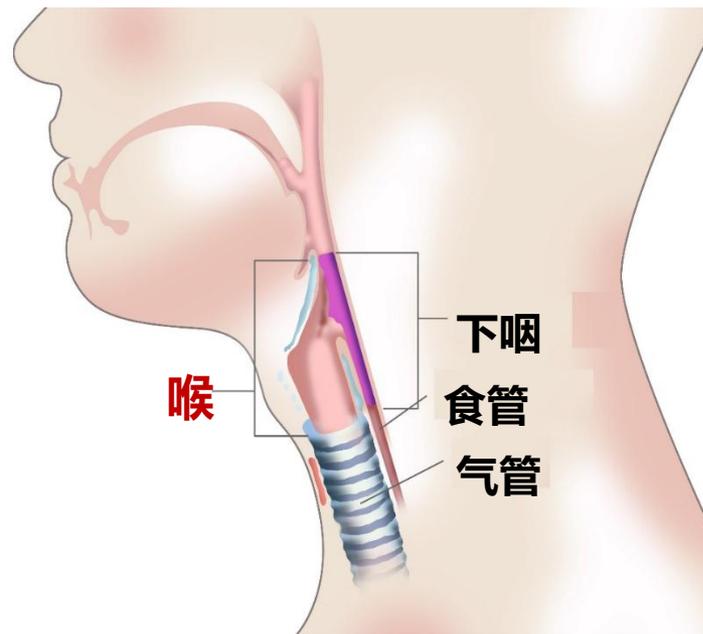
早期和局晚期喉癌和下咽癌的治疗

陶磊

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

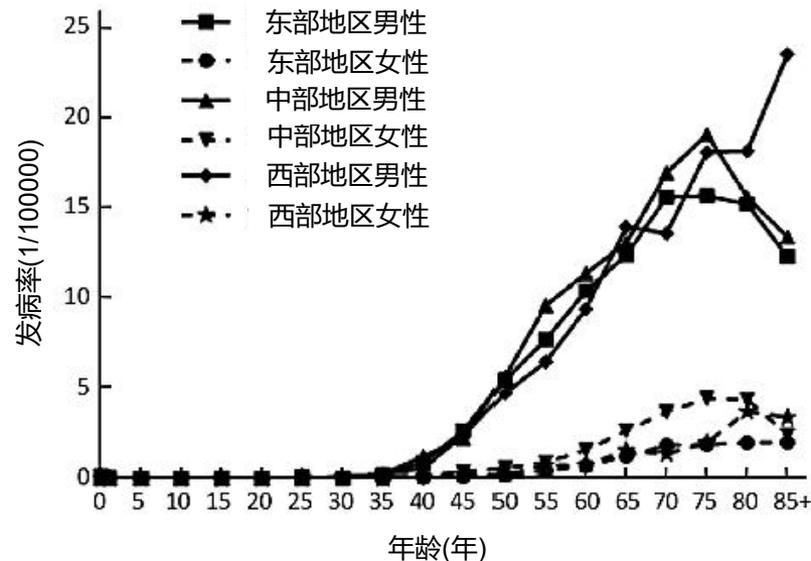
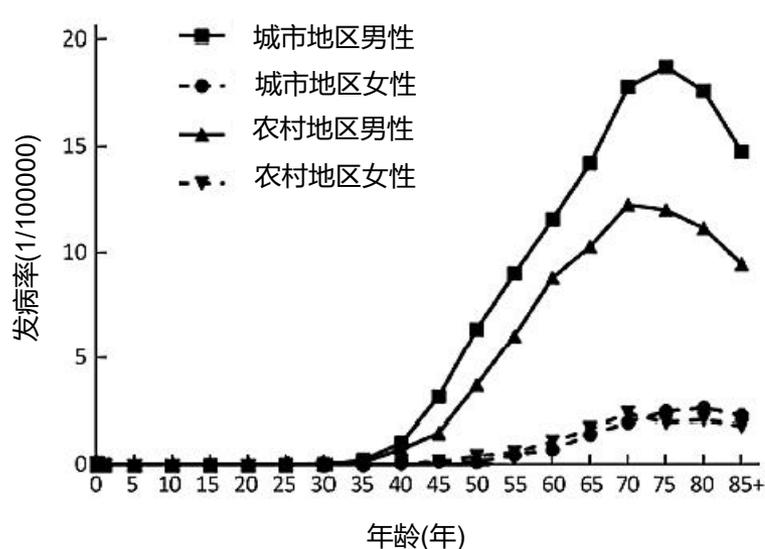
喉癌概述

- 头颈部常见的恶性肿瘤，96%-98%为鳞状细胞癌，其他病理类型少见
- 病因至今仍不十分明确
 - 流行病学资料证实与吸烟、饮酒、病毒感染、环境与职业因素、放射线、微量元素缺乏、性激素代谢紊乱等因素有关
 - 常为多种致癌因素协调作用的结果
- 根据肿瘤发生部位和所在区域，临床上分为：**声门上型、声门型和声门下型**等三种类型，具有**局部浸润和扩散转移**等特点



喉癌在国内的发病率约为十万分之二

- 喉癌在国内的发病率约为1.86/100,000，在所有癌症中排在第21位
- 国内和世界范围的年龄标化发病率分别为1.22/100,000和1.23/100,000
- 男性中喉癌的发病率高于女性，城市地区高于农村地区
- 中部地区发病率最高，其次是东部和西部地区
- <45岁，喉癌发病率较低，>45岁，发病率随年龄增加，75岁时达到峰值
- 近10年，发病率显著下降，每年下降1.27%



喉癌的TNM分期 (第8版) ---T分期

原发性肿瘤 (T) ---声门上型

Tx	原发性肿瘤无法评价
T0	无原发性肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤局限在声门上的1个亚区, 声带活动正常
T2	肿瘤侵犯声门上1个以上相邻亚区, 侵犯声门区或声门上区以外 (如舌根、会厌谷、梨状窝内侧壁的粘膜), 无喉固定
T3	肿瘤局限在喉内, 有声带固定和/或侵犯任何下述部位: 环后区、会厌前间隙、声门旁间隙和/或甲状软骨内板
T4	中等晚期或非常晚期局部疾病
T4a	中等晚期局部疾病 肿瘤侵犯穿过甲状软骨和/或侵犯喉外组织 (如气管、包括深部舌外肌在内的颈部软组织、带状肌、甲状腺或食管)
T4b	非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯椎前筋膜, 包绕颈动脉或侵犯纵隔结构

原发性肿瘤 (T) ---声门型

Tx	原发性肿瘤无法评价
T0	无原发性肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤局限于声带 (可侵犯前联合或后联合), 声带活动正常
T1a	肿瘤局限在一侧声带
T1b	肿瘤侵犯双侧声带
T2	肿瘤侵犯至声门上和/或声门下区, 和/或声带活动受限
T3	肿瘤局限在喉内, 伴有声带固定和/或侵犯声门旁间隙, 和/或甲状软骨内板
T4	中等晚期或非常晚期局部疾病
T4a	中等晚期局部疾病 肿瘤侵犯穿过甲状软骨和/或侵犯喉外组织 (如气管、包括深部舌外肌在内的颈部软组织、带状肌、甲状腺或食管)
T4b	非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯椎前筋膜, 包绕颈动脉或侵犯纵隔结构

原发性肿瘤 (T) ---声门下型

Tx	原发性肿瘤无法评价
T0	无原发性肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤局限在声门下区
T2	肿瘤侵犯至声带, 声带活动正常或活动受限
T3	肿瘤局限在喉内, 伴有声带固定
T4	中等晚期或非常晚期局部疾病
T4a	中等晚期局部疾病 肿瘤侵犯穿过甲状软骨和/或侵犯喉外组织 (如气管、包括深部舌外肌在内的颈部软组织、带状肌、甲状腺或食管)
T4b	非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯椎前筋膜, 包绕颈动脉或侵犯纵隔结构

喉癌的TNM分期 (第8版) ---NM分期

区域淋巴结(N) 临床N (cN)		区域淋巴结(N) 病理N (pN)	
Nx	区域淋巴结无法评价	Nx	区域淋巴结无法评价
N0	无区域淋巴结转移	N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧单个淋巴结转移, 最大径≤3cm, 并且ENE(-)×	N1	同侧单个淋巴结转移, 最大径≤3cm, 并且ENE(-)
N2	同侧单个淋巴结转移, 最大径>3cm, ≤6cm, 并且ENE(-); 或同侧多个淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)	N2	同侧单个淋巴结转移, 最大径≤3cm, 并且ENE(+); 或最大径>3cm, ≤6cm, 并且ENE(-); 或同侧多个淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)
N2a	同侧单个淋巴结转移, 最大径>3cm, ≤6cm, 并且ENE(-)	N2a	同侧单个淋巴结转移, 最大径≤3cm, 并且ENE(+); 或最大径>3cm, ≤6cm, 并且ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)	N2b	同侧多个淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)	N2c	双侧或对侧淋巴结转移, 最大径≤6cm, 并且ENE(-)
N3	单个淋巴结转移, 最大径>6cm, 并且ENE(-) 或任何淋巴结转移, 并且临床明显ENE(+)	N3	单个淋巴结转移, 最大径>6cm, 并且ENE(-); 或同侧单个淋巴结转移, 最大径>3cm, 并且ENE(+), 或多发同侧、对侧或双侧淋巴结转移, 并且其中任意一个ENE(+); 或对侧单个淋巴结转移, 无论大小, 并且ENE(+)
N3a	单个淋巴结转移, 最大径>6cm, 并且ENE(-)	N3a	单个淋巴结转移, 最大径>6cm, 并且ENE(-)
N3b	任何淋巴结转移, 并且临床明显ENE(+)	N3b	同侧单个淋巴结转移, 最大径>3cm, 并且ENE(+), 或多发同侧、对侧或双侧淋巴结转移, 并且其中任何一个ENE(+); 或对侧单个淋巴结转移, 无论大小, 并且ENE(+)

注释: 可以用“U”或“L”的标识分别代表环状软骨下缘水平以上的转移(U)或以下的转移(L)。同样, 临床和病理ENE需要记录ENE(-)或ENE(+)

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

总体分期	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IVA期	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
IVB期	T4b	任何N	M0
	任何T	N3	M0
IVC期	任何T	任何N	M1

*ENE: extranodal extension, 淋巴结包膜外侵犯

早期喉癌的治疗

分期	分层	I 级专家推荐
T1-2N0	适宜手术患者	手术 (2A类证据) 单纯放疗 (2A类证据)
	不适宜手术患者	单纯放疗 (2A类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许或由于各种原因拒绝手术

- 手术方式可选择开放或经口入路切除原发灶**
 - 经口手术能够提供更好的功能保护，有条件可选择经口激光显微手术或机器人手术
- 早期声门型喉癌无需进行颈部淋巴结清扫；而对于声门上型喉癌，则需要进行双颈部II-IV区的选择性颈部淋巴结清扫。**
- 术后病理或组织学检测提示有高危因素时，需行术后放疗或放化疗，术后放疗剂量通常为60-66Gy。**
- 早期声门型喉癌放疗靶区原则上包括原发灶即可；声门上型喉癌，放疗靶区包括原发灶和双颈部II-IV区淋巴结。**

早期喉癌的手术治疗（一）

喉水平部分切除

- T1期声门上型喉癌，支撑喉镜暴露不佳者
- T1-T3期病变局限于会厌、喉前庭或杓会厌皱襞，为累及杓状软骨、喉室底及前连合者
- T3期声门上型喉癌累及会厌前间隙，双侧声带活动好者
- T4声门上型喉癌累及会厌谷或舌根，向前未超过轮廓乳头，术前肺功能评估估计患者可耐受吞咽时的误吸，双侧声带活动好者

喉垂直部分切除术

- 声门型喉癌：支撑喉镜下暴露不佳的T1a或T2期、T1b期、T2期向前累及前连合者
- 原发于一侧声门下区的肿瘤，向上累及声带、喉室、室带，对侧喉腔正常，声带活动好
- 原发于前连合声门下区的肿瘤，累及双侧声、室带前端，会厌未受累，双侧杓状软骨未受累
- T3期声门上型喉癌累及一侧杓状软骨，该侧声带固定，对侧声带活动好者
- T3期声门型喉癌累及半喉声带固定者
- T4期声门型喉癌肿瘤位于前连合，仅累及双侧声室带前端，甲状软骨前半受累，喉腔后部未受累，至少有一侧杓状软骨活动正常者

CHEP / CHP

- T1a期声门型喉癌伴有前连合受累
- T1b期声门型喉癌伴或不伴前连合受累
- 单侧或双侧T2期声门型喉癌伴或不伴一侧声带固定
- T3期声门上型喉癌累及一侧杓状软骨，该侧声带固定，对侧声带活动好者
- T3期声门型喉癌肿瘤累及一侧半喉及前连合、对侧声室带前端，一侧声带固定，对侧声带活动正常者

SCPL-CHEP: 环状软骨上喉部分切除环-舌骨-会厌固定术; SCPL-CHP: 环状软骨上喉部分切除环-舌骨固定

开放式
喉部分
切除术

早期喉癌的手术治疗（二）



喉显微外科手术

- 损伤小，无需颈部切口和气管切开、功能保留好
- 手术时间短，患者痛苦小
- 但经口支撑后进行手术，暴露和切除都存在一定的局限性，应合理使用

SCPL治疗原发及复发性喉癌的局部控制和喉保留效果良好

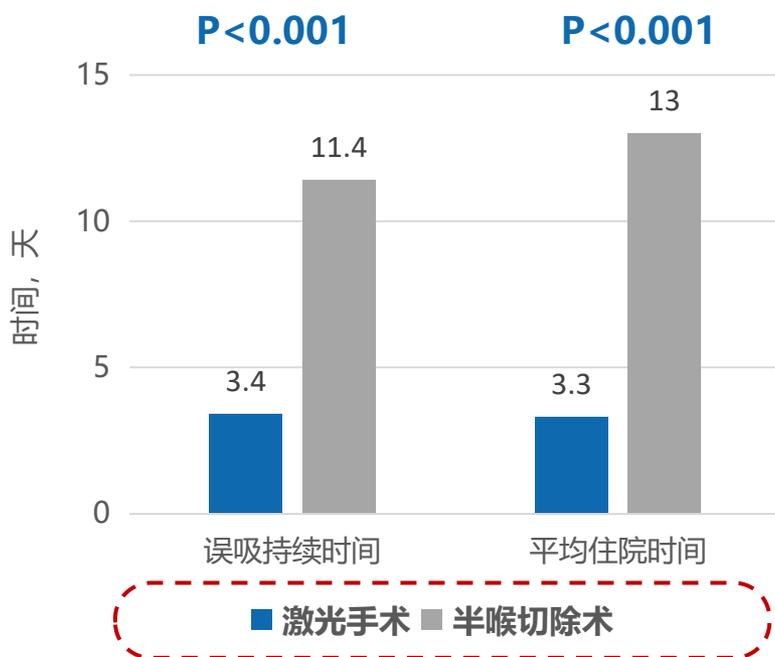
该回顾性研究纳入96例行SCPL的原发或复发性鳞状细胞喉癌患者，评估患者5年局部控制率和喉保留率

	5年局部控制率	5年保喉率
总体	94%	93%
既往未接受放疗	98%	95%
T2原发性肿瘤	100%	100%
T3原发性肿瘤	96%	91%
既往接受放疗	89%	89%
T1原发性肿瘤	91%	91%
T2原发性肿瘤	78%	78%
T3原发性肿瘤	100%	100%
复发性喉癌	100%	89%

SCPL: 环状软骨上喉部分切除环

针对T2病灶激光手术术后结果显著优于半喉切除术

该前瞻性研究纳入56例T2期声门型喉癌患者，其中40例患者接受激光手术，16例患者接受半喉切除术，对比两种手术方式的术后结果



分组	激光手术组 N=40	半喉切除术组 N=16	P值
术后ICU, 例	3	16	<0.001
气管造口术, 例	0	16	<0.001
鼻饲管患者比例	5/40	15/16	<0.001

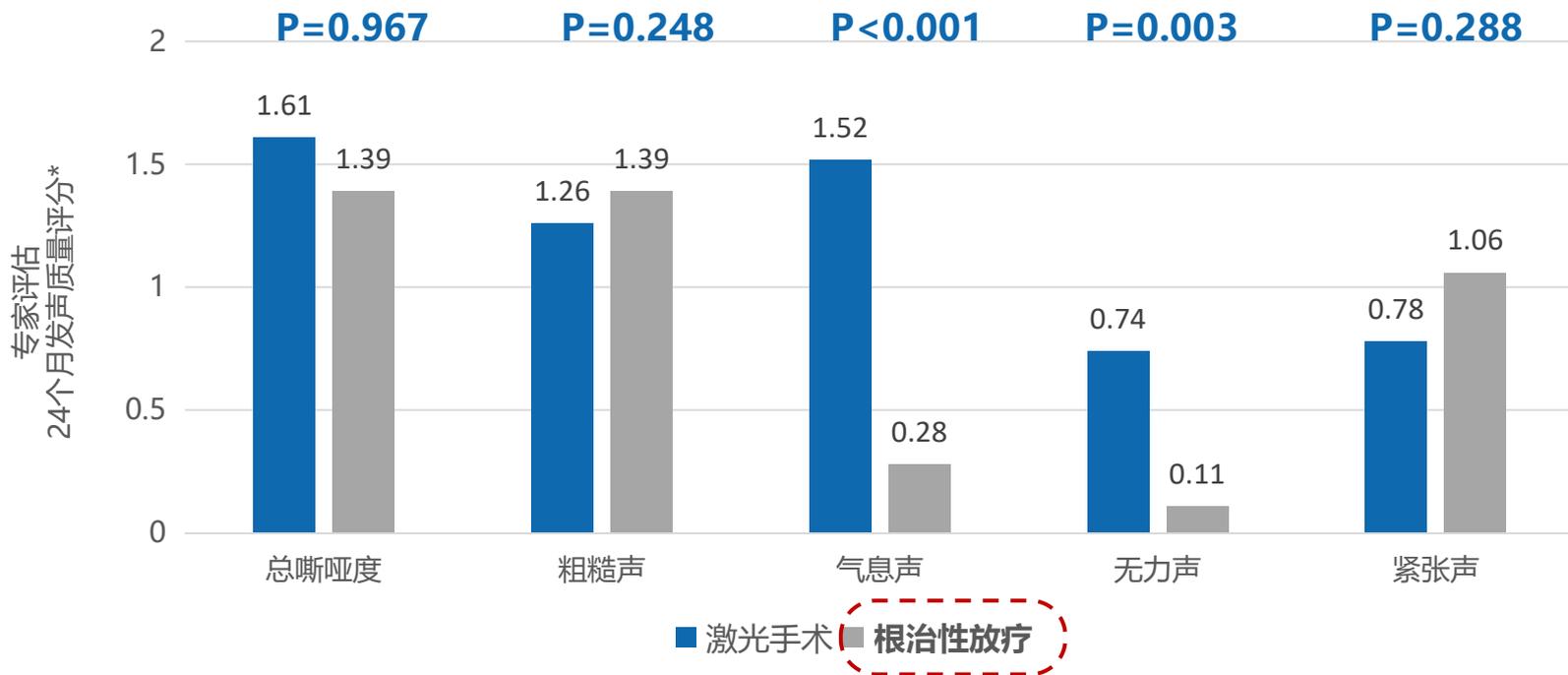
激光手术组患者误吸持续时间显著短于半喉切除术组

激光手术组术后ICU、气管造口术、鼻饲管患者比例显著低于半喉切除术组

激光手术和根治性放疗的对照研究



该随机、多中心、平行研究纳入60例早期喉癌患者，按1:1分组，32例接受激光手术，28例接受根治性放疗，主要终点为治疗2年后发声质量



放疗组气息声显著低于激光手术，但总体发声质量相当

*每个指标评分值在0~3，分值越高表明发声质量越差

喉癌的颈部淋巴结清扫或放疗靶区



声门型喉癌

- 无需进行预防性颈部淋巴结清扫
- 放疗靶区原则上包括**原发灶**即可，无需行预防性颈淋巴结引流区的照射



声门上型喉癌

- 需要进行双颈部择区域性（II-IV区）淋巴结清扫
- 放疗靶区包括**原发灶和双颈部II-IV区淋巴结**



声门下型喉癌

- 声门下喉癌，位于声带平面以下，环状软骨下缘以上部位，是少见的喉癌类型

局晚期喉癌 (T1-2N1-3/T3任何N) 的治疗



分期	分层1	分层2	I 级专家推荐	II级专家推荐
T1-2N1-3/ T3任何N	适宜手术患者	适宜顺铂患者	手术(2A类证据) 放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据) 诱导化疗→放疗+西妥昔单抗 (2A类证据)
		不适宜使用顺铂患者	手术(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据) 单纯放疗(2A类证据)
	不适宜手术患者	适宜顺铂患者	放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1B类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)
		不适宜使用顺铂患者	单纯放疗(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许、由于各种原因拒绝手术或肿瘤负荷太大无法切除

不适宜使用顺铂定义：患者年龄>70岁、PS>2、听力丧失、肾功能不全（肌酐清除率<50 ml/min）或 具有>1级的神经病变

- 颈部手术应根据淋巴结转移部位采用**选择性或根治性双颈部淋巴结清扫**，至少包括II-IV区
- 术后辅助放疗应在术后**6周**内进行，具有一般高危因素者(T3-4、淋巴结转移、脉管侵犯、周围神经浸润)建议术后**单纯放疗**，切缘阳性/不足或淋巴结包膜外侵者建议**术后同期放化疗**。

大部分晚期喉癌患者需接受全喉切除术， 为了器官保留，可以同期放化疗或诱导化疗

全喉切除术



- 大部分晚期喉癌患者，T1和部分T2病灶除外
- 通常需要联合术后放疗或放化疗，高危因素包括淋巴结转移、脉管侵犯、周围神经浸润、切缘阳性/不足或淋巴结包膜外侵等

喉保留治疗



同期放化疗

- 放疗剂量通常为66-70Gy
- 可分别联合顺铂或西妥昔单抗

诱导化疗

标准化疗方案为TPF

肿瘤达到完全或部分缓解

是

否

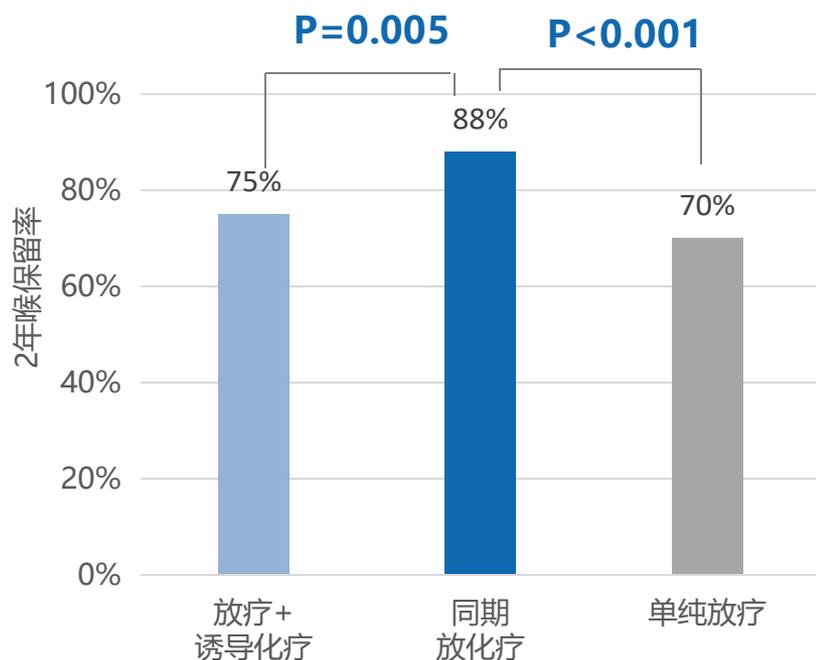
单纯放疗或
同期联合西妥昔单抗

全喉切除术

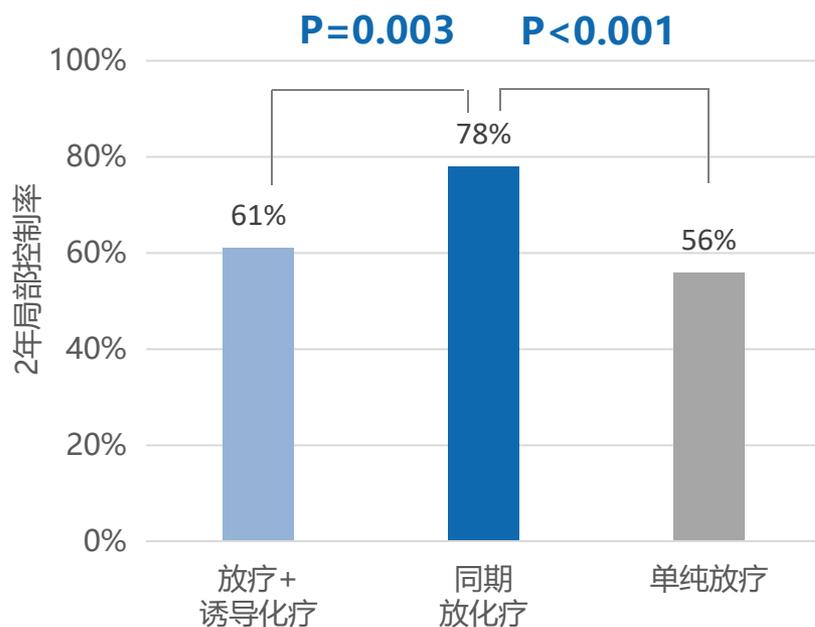
晚期喉癌的管理颇具挑战，需**多学科团队评估**，并与患者坦诚讨论治疗选择和期望；

经验丰富的团队选择合适患者是实现良好结果和最小化复发和挽救性喉切除术风险的关键！

同期放化疗的关键临床研究RTOG 91-11 奠定了保喉治疗的金标准



**同期放化疗2年喉保留率
显著高于诱导化疗+放疗及单纯化疗**



**同期放化疗2年局部控制率
显著高于诱导化疗+放疗及单纯化疗**

诱导化疗保喉关键临床研究： GORTEC 2000-01研究

入组标准

- III期或IV期喉癌或下咽癌
- 既往未治疗
- 无远处转移

N=213

多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(TPF)→放疗 n=110

顺铂+氟尿嘧啶(PF)→放疗 n=103

主要终点

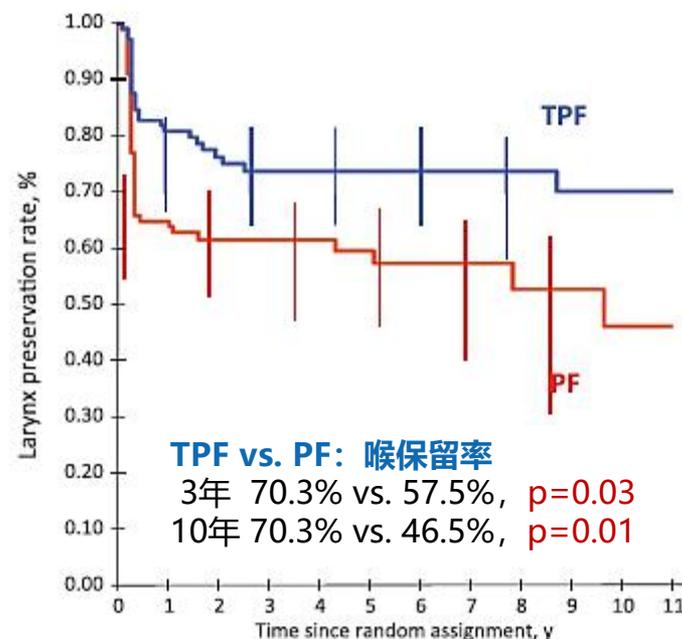
- 喉保留率

次要终点

- 急性毒性
- 总缓解率

Characteristic	TPF (N = 110)	PF (N = 103)	P
Age, y			.82
Mean	57	56	
Range	33-72	37-75	
Sex, No. (%)			.59
Male	101 (91.8)	97 (94.2)	
Female	9 (8.2)	6 (5.8)	
Karnofsky performance status, No. (%)			.21
100	51 (46.4)	51 (49.5)	
90	41 (37.2)	28 (27.2)	
80	18 (16.4)	24 (23.3)	
Site of primary tumor, No. (%)			.68
Hypopharynx	61 (55.5)	54 (52.4)	
Larynx	49 (44.5)	49 (47.6)	
Stage of primary tumor, No. (%)			.14
T2	15 (13.6)	24 (23.3)	
T3	80 (72.8)	63 (61.2)	
T4	15 (13.6)	16 (15.5)	
Node stage, No. (%)			.16
N0	36 (32.7)	48 (46.6)	
N1	28 (25.5)	22 (21.4)	
N2a	12 (10.9)	9 (8.7)	
N2b	13 (11.8)	15 (14.6)	
N2c	14 (12.7)	7 (6.8)	
N3	7 (6.4)	2 (1.9)	

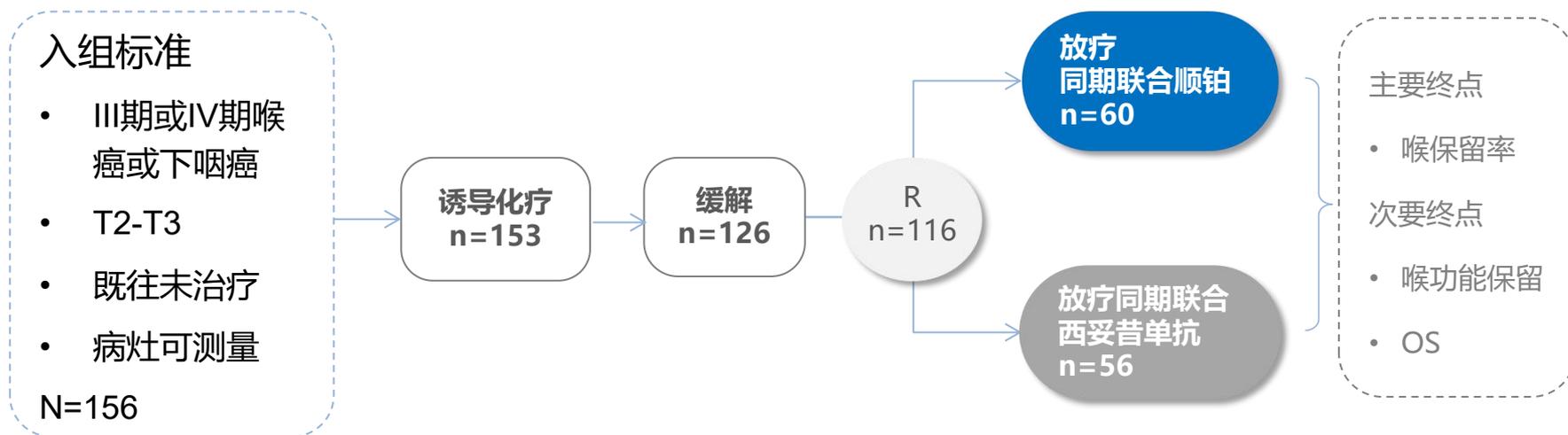
TPF组和PF组喉癌患者分别占44.5%和47.6%



No. at risk					
TPF	110	56	36	28	13
PF	103	39	26	16	5

TREMPLIN研究：研究设计

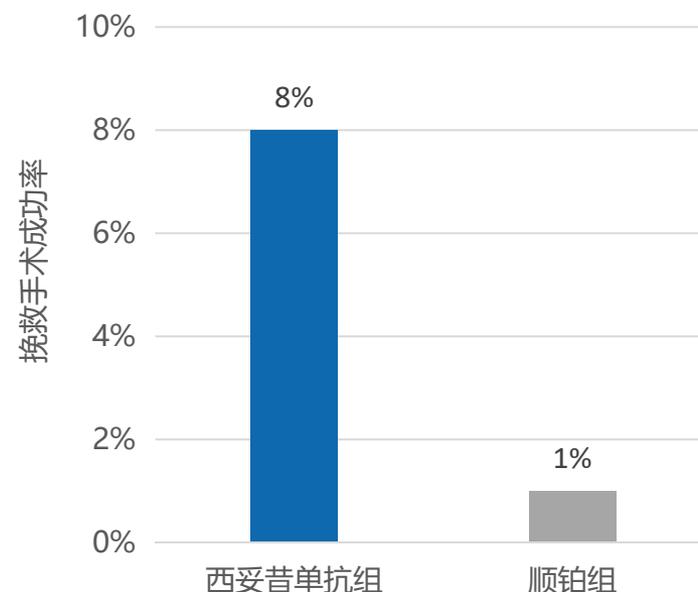
➤➤ 该研究为随机、II期研究



TPF诱导化疗后，放疗同期联合西妥昔单抗有更好的耐受性和手术挽救成功率

➤ TREMPLIN为随机、**II期**研究，纳入153例喉癌/下咽癌患者，116例TPF诱导化疗后随机分组，60例接受放疗同期联合顺铂，56例接受放疗同期联合西妥昔单抗，旨在对比两种方案的疗效和安全性

治疗周期	顺铂组 (n=58)	西妥昔单抗组 (n=56)
1	8	2
2	25	2
3	25(42%)	1
4		1
5		4
6		3
7		40(70%)



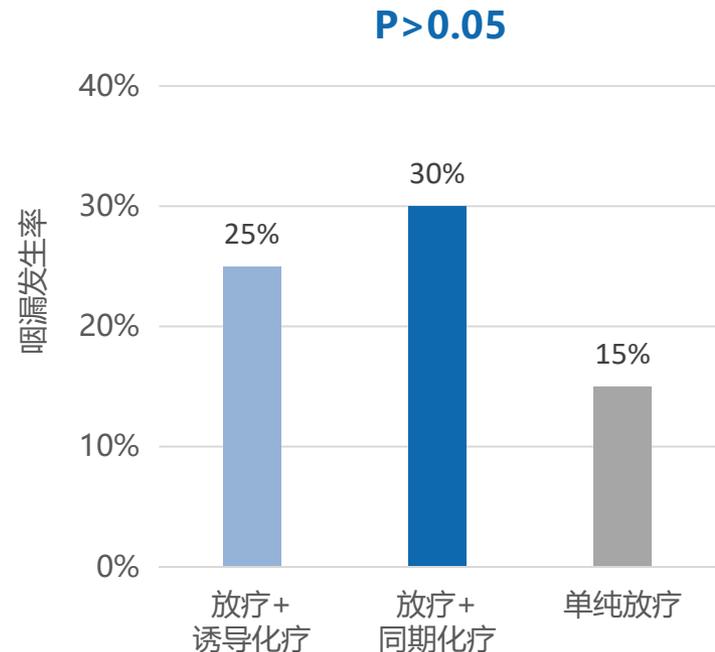
顺铂组42%患者接受3周期顺铂治疗，西妥昔单抗组70%患者接受7周期西妥昔单抗治疗
西妥昔单抗组10例患者适合挽救手术，6/8患者挽救手术成功

无论是同期放化疗还是序贯放化疗后， 挽救手术十分重要，需要进行全喉切除术

➤ 该研究纳入517例喉癌患者，173例接受诱导化疗+放疗，172例接受放疗+同期化疗，172例接受单纯放疗，共计**129例**患者需要挽救性全喉切除术

挽救性全喉切除术最常见的并发症为咽漏，三组咽漏发生率无显著性差异

喉切除术原因	放疗+ 诱导化疗 (n=48)	放疗+ 同期化疗 (n=27)	单纯放疗 (n=54)
复发/疾病进展	63%	74%	67%
对化疗反应差	10%	0	0
放疗后残留病灶	19%	15%	28%
患者拒绝其他治疗	2%	4%	0
坏疽	4%	4%	2%
喉功能障碍	2%	4%	2%
按计划治疗	0	0	2%



局晚T1-3期喉癌：关键研究汇总

研究名称	发表年份	入组数	研究设计	研究方案	研究结论
RTOG 91-11	2003	547	Ⅲ期或Ⅳ期声门型或声门上型鳞状细胞喉癌研究终点喉保留率, OS及局控率等	诱导化疗+放疗vs. 同期放化疗 Vs. 单纯放疗	同期放化疗 能改善患者喉保留率、局部控制率及LFS
VA研究	1991	166	前瞻性、随机、PhⅢ研究终点OS、DFS、AE	诱导化疗+放疗vs. 手术+放疗	98%喉癌患者 诱导化疗 后肿瘤缓解; 诱导化疗与手术治疗OS获益相当, 并能提高患者喉保留率。
TAX324	2009	501	Ⅲ期SCCHN亚组含166例局晚期喉癌和下咽癌患者研究终点PFS等	诱导化疗方案TPF vs. PF	诱导化疗方案TPF vs. PF显著改善局晚期喉癌患者喉保留率
GORTEC 2000-01	2009	213	Ⅲ/Ⅳ期喉癌/下咽癌研究终点喉保留率等	诱导化疗方案TPF vs. PF	诱导化疗方案TPF 显著提高3年及10年喉保留率及LDFFS
TREMPLIN	2013	156	随机PhⅡ喉癌/下咽癌患者主要终点喉保留率等	TPF诱导化疗后, 放疗同期联合西妥昔单抗vs放疗同期联合顺铂	TPF诱导化疗后, 放疗同期联合西妥昔单抗 有更好的耐受性和手术挽救成功率

OS: 总生存期; DFS: 无疾病生存期; LFS: 无喉切除生存期; LDFFS: 无喉功能异常生存率

Forastiere AA, et al. N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2091-8.

Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, et al. N Engl J Med. 1991 Jun 13;324(24):1685-90.

Posner MR, et al. Ann Oncol. 2009 May;20(5):921-7.

Pointreau Y, et al. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):498-506.

Lefebvre JL, et al. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):853-9.

局晚期喉癌（T4任何N）的治疗

分期	分层1	分层2	I级专家推荐	II级专家推荐
T4任何N	适宜手术患者		手术(2A类证据)	
	不适宜手术患者	适宜顺铂患者	放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1B类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)
		不适宜使用顺铂患者	单纯放疗(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许、由于各种原因拒绝手术或肿瘤负荷太大无法切除

不适宜使用顺铂定义：患者年龄>70岁、PS>2、听力丧失、肾功能不全（肌酐清除率<50 ml/min）或 具有>1级的神经病变

- 局晚期喉癌患者，除了T1-2和部分T3病灶以外，大部患者的手术治疗需要包括全喉切除术，通常需要联合术后放疗或放化疗
- 颈部手术应根据淋巴结转移部位采用选择性或根治性双颈部淋巴结清扫，至少包括II-IV区，必要时(如T4)包括V区
- 对于**原发灶分期T4**的患者，由于放疗的保喉和治疗效果欠佳，对于有手术切除可能的患者，**强烈建议手术治疗**；此外，**近期发表的ASCO指南**建议对于广泛的T3、T4病灶或者治疗前已经有喉功能严重受损的患者，全喉切除术可能具有更好的生存率和生活质量

ASCO指南建议： 局晚期喉癌（T4任何N）进行手术治疗

VOLUME 36 · NUMBER 11 · APRIL 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Arlene A. Forastiere, Nofisat Ismaila, Jan S. Lewin, Cherie Ann Nathan, David J. Adelstein, Avraham Eisbruch, Gail Fass, Susan G. Fisher, Scott A. Laurie, Quynh-Thu Le, Bernard O'Malley, William M. Mendenhall, Snehal Patel, David G. Pfister, Anthony F. Provenzano, Randy Weber, Gregory S. Weinstein, and Gregory T. Wolf

A B S T R A C T

Purpose

To update the guideline recommendations on the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer.

Methods

An Expert Panel updated the systematic review of the literature for the period from January 2005 to May 2017.

Results

The panel confirmed that the use of a larynx-preservation approach for appropriately selected patients does not compromise survival. No larynx-preservation approach offered a survival advantage compared with total laryngectomy and adjuvant therapy as indicated. Changes were supported for the use of endoscopic surgical resection in patients with limited disease (T1, T2) and for initial total laryngectomy in patients with T4a disease or with severe pretreatment laryngeal dysfunction. New recommendations for positron emission tomography imaging for the evaluation of regional nodes after treatment and best measures for evaluating voice and swallowing function were added.

Recommendations

Patients with T1, T2 laryngeal cancer should be treated initially with intent to preserve the larynx by using endoscopic resection or radiation therapy, with either leading to similar outcomes. For patients with locally advanced (T3, T4) disease, organ-preservation surgery, combined chemotherapy and radiation, or radiation alone offer the potential for larynx preservation without compromising overall survival. For selected patients with extensive T3 or large T4a lesions and/or poor pretreatment laryngeal function, better survival rates and quality of life may be achieved with total laryngectomy. Patients with clinically involved regional cervical nodes (N+) who have a complete clinical and radiologic imaging response after chemoradiation do not require elective neck dissection. All patients should undergo a pretreatment baseline assessment of voice and swallowing function and receive counseling with regard to the potential impact of treatment options on voice, swallowing, and quality of life. Additional information is available at www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines and www.asco.org/guidelineswiki.



对于广泛的T3、T4病灶或者治疗前已经有喉功能严重受损的患者，全喉切除术可能具有更好的生存率和生活质量

喉癌小结

喉癌在国内的发病率约为1.86/100,000,
在所有癌症中排在第21位

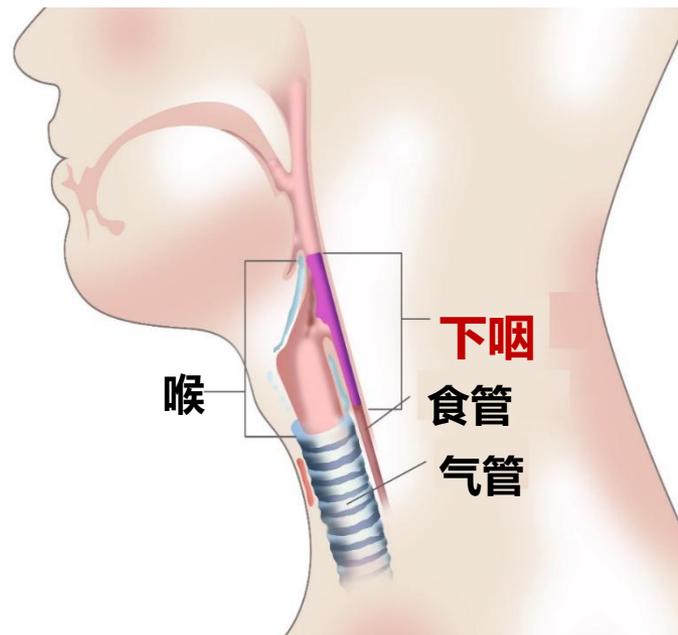
早期喉癌的治疗包括手术和单纯放疗

大部分局晚期喉癌患者需接受全喉切除术，为了器官保留，可以同期放化疗或诱导化疗

临床研究结果表明手术治疗显著改善T4期喉癌患者生存，
ASCO和CSCO指南建议：局晚期喉癌(T4任何N)进行手术治疗

下咽癌概述

- 下咽又称喉咽，位于喉的后面及两侧，起于舌骨延线以下，止于环状软骨下缘平面，向下连接食管
- 下咽部恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的0.15%-0.24%；占头颈部恶性肿瘤的2%
- 发病位置：特殊，隐匿
 - 早期症状无特异性**
 - 易被误诊为慢性咽炎或咽异感症**
 - 确诊时多属晚期**
- 绝大多数(95%)为鳞癌
- 多发生于梨状窝区，下咽后壁区次之，环后区最少



下咽癌的TNM分期 (第8版)

原发肿瘤 (T)		
Tx	原发肿瘤无法评价	
T0	无原发肿瘤证据	
Tis	原位癌	
T1	肿瘤局限在下咽的某一解剖亚区且最大径 $\leq 2\text{cm}$	M0 无远处转移
T2	肿瘤侵犯一个以上下咽解剖亚区或邻近解剖区	M1 有远处转移
T3	肿瘤最大径 $> 4\text{cm}$ 或半喉固定或侵犯食管	
T4	中等晚期或非常晚期局部疾病	
T4a	中等晚期局部疾病 肿瘤侵犯甲状/环状软骨、舌骨、甲状腺或中央区软组织(包括喉前带状肌和皮下脂肪)	
T4b	非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯椎前筋膜, 包绕颈动脉或侵犯纵隔结构	

远处转移 (M)

区域淋巴结(N) 临床N (cN)	
Nx	区域淋巴结无法评价
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $\leq 3\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $> 3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-); 或同侧多个淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2a	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $> 3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N3	单个淋巴结转移, 最大径 $> 6\text{cm}$, 并且ENE(-) 或任何淋巴结转移, 并且临床明显ENE(+)
N3a	单个淋巴结转移, 最大径 $> 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N3b	任何淋巴结转移, 并且临床明显ENE(+)

注释: 可以用“U”或“L”的标识分别代表环状软骨下缘水平以上的转移(U)或以下的转移(L)。同样, 临床和病理ENE需要记录ENE(-)或ENE(+)

区域淋巴结(N) 病理N (pN)

Nx	区域淋巴结无法评价
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $\leq 3\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $\leq 3\text{cm}$, 并且ENE(+); 或最大径 $> 3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-); 或同侧多个淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2a	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $\leq 3\text{cm}$, 并且ENE(+); 或最大径 $> 3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移, 最大径 $\leq 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N3	单个淋巴结转移, 最大径 $> 6\text{cm}$, 并且ENE(-); 或同侧单个淋巴结转移, 最大径 $> 3\text{cm}$, 并且ENE(+), 或多发同侧、对侧或双侧淋巴结转移, 并且其中任意一个ENE(+); 或对侧单个淋巴结转移, 无论大小, 并且ENE(+)
N3a	单个淋巴结转移, 最大径 $> 6\text{cm}$, 并且ENE(-)
N3b	同侧单个淋巴结转移, 最大径 $> 3\text{cm}$, 并且ENE(+), 或多发同侧、对侧或双侧淋巴结转移, 并且其中任何一个ENE(+); 或对侧单个淋巴结转移, 无论大小, 并且ENE(+)

总体分期	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IVA期	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
IVB期	T4b	任何N	M0
	任何T	N3	M0
IVC期	任何T	任何N	M1

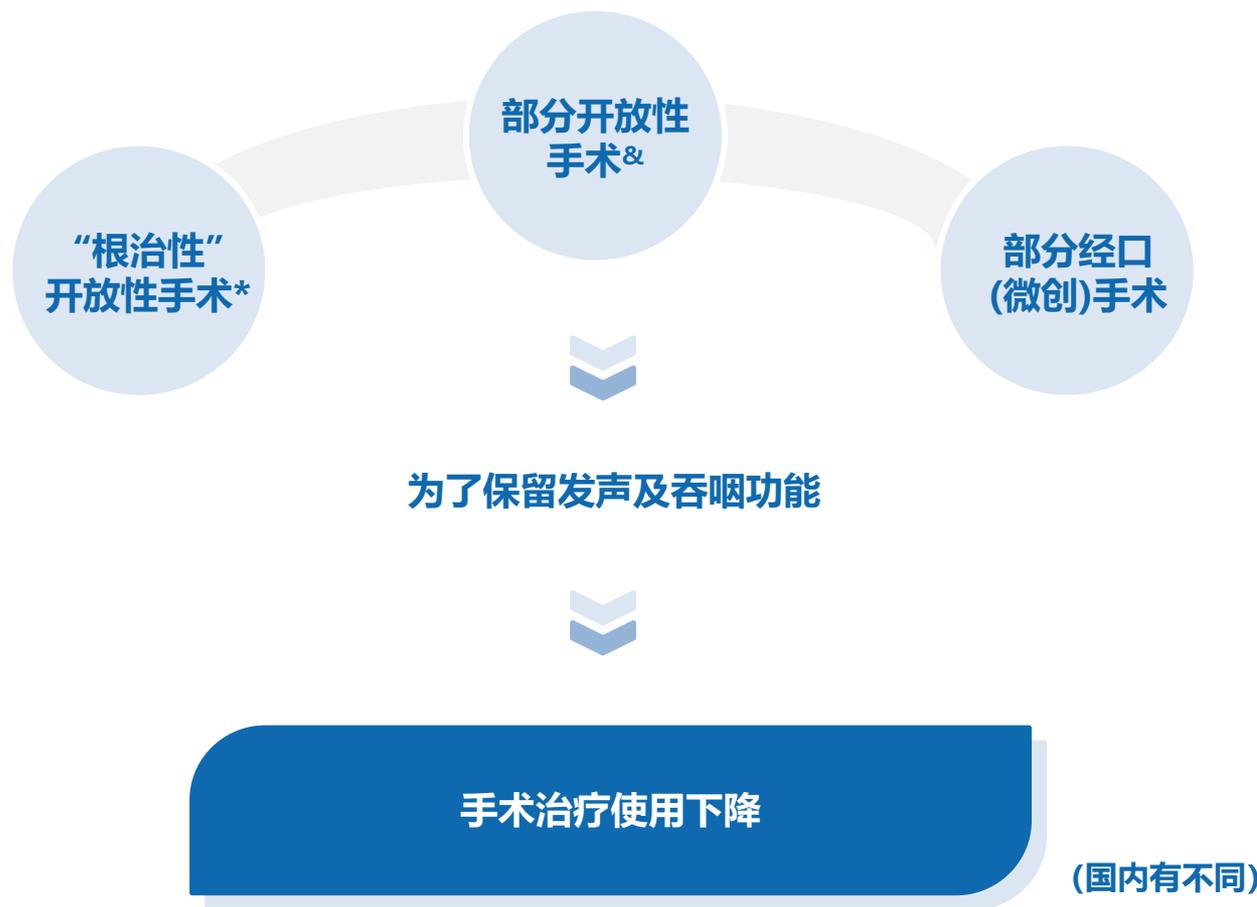
早期下咽癌的治疗

分期	分层	I 级专家推荐
T1-2N0	适宜手术患者	手术 (2A类证据) 单纯放疗 (2A类证据)
	不适宜手术患者	单纯放疗 (2A类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许或由于各种原因拒绝手术

- 早期下咽癌可采用**手术或单纯放疗的单一治疗模式**，二者的总体疗效相近（回顾性分析）
- 治疗方式的选择应基于肿瘤的大小、位置、手术后可能的功能障碍、手术或放疗医生的治疗水平和经验
- 手术方式可选择**开放或经口入路**切除原发灶
 - 经口手术能够提供更好的功能保护
 - 有条件可选择经口激光显微手术或机器人手术
- 早期下咽癌具有隐匿性的颈淋巴结转移，因此除了原发灶切除外**需进行同侧II-IV区的择区性淋巴结清扫（与喉癌不同）**
- 患者术后**病理或组织学检测提示有高危因素时，需行术后放疗或放化疗**
- 根治性放疗前患者应进行饮食、言语和口腔的评估
- 原发灶为单侧可行同侧颈部淋巴结的预防性照射
- 原发灶位于或靠近中线如咽后壁、环后隙或梨状窝内侧壁则考虑双颈部照射

早期下咽癌的手术治疗趋势下降



*全喉全下咽切除术或全喉+部分下咽切除术; &部分喉+部分下咽切除术

放疗是早期下咽癌的有效治疗方式

该研究纳入77例早期下咽癌患者，患者全部接受放疗，旨在评估治疗的疗效和安全性

放疗(保留发声功能)结果

5年总生存率 47%

5年下咽癌特异性生存率 74%

5年无复发生存率 57%

5年局部控制率 70%

患者生存率不受患者特征或治疗因素影响，放疗靶区显著影响局部控制率

7例患者出现 ≥ 3 级并发症，6例患者并发症发生于挽救性手术后

晚期下咽癌 (T1-2N1-3/T3任何N) 的治疗

分期	分层1	分层2	I级专家推荐	II级专家推荐
T1-2N1-3/ T3任何N	适宜手术患者	适宜顺铂患者	手术(2A类证据) 放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据) 诱导化疗→放疗+西妥昔单抗 (2A类证据)
		不适宜使用顺铂患者	手术(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据) 单纯放疗(2A类证据)
	不适宜手术患者	适宜顺铂患者	放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1B类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)
		不适宜使用顺铂患者	单纯放疗(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许、由于各种原因拒绝手术或肿瘤负荷太大无法切除

不适宜使用顺铂定义：患者年龄>70岁、PS>2、听力丧失、肾功能不全（肌酐清除率<50 ml/min）或 具有>1级的神经病变

- 颈部手术应选择性或根治性清扫淋巴结，术后辅助放疗应在术后**6周**内进行
- 对于**不适宜使用顺铂的患者，可给予放疗联合西妥昔单抗**；对于不适宜接受同期药物治疗的局晚期患者可接受单纯放疗，特别是对于同期治疗生存获益不明确的高龄患者(>70岁)

大部分晚期下咽癌需接受全喉切除术，为了器官保留，可以有同期放化疗和诱导化疗两种治疗手段



全喉切除术



- 大部分晚期下咽癌患者，T1和部分T2病灶除外
- 通常需要联合术后放疗或放化疗
- 切缘阳性/不足或淋巴结包膜外侵者
 - 具有一般高危因素者(T3-4、淋巴结转移、脉管侵犯、周围神经浸润) 建议术后单纯放疗
- 有淋巴结包膜外侵和/或镜下手术切缘距病灶<1mm者，接受术后同期放化疗较单纯放疗者有明显的生存获益

同期放化疗

- 放疗剂量通常为66-70Gy
- 可分别联合顺铂(100mg/m²,Q3W) 或西妥昔单抗 (首剂量400/m², 后250mg/m²每周)

喉保留治疗

诱导化疗*

肿瘤达到完全或部分缓解

是

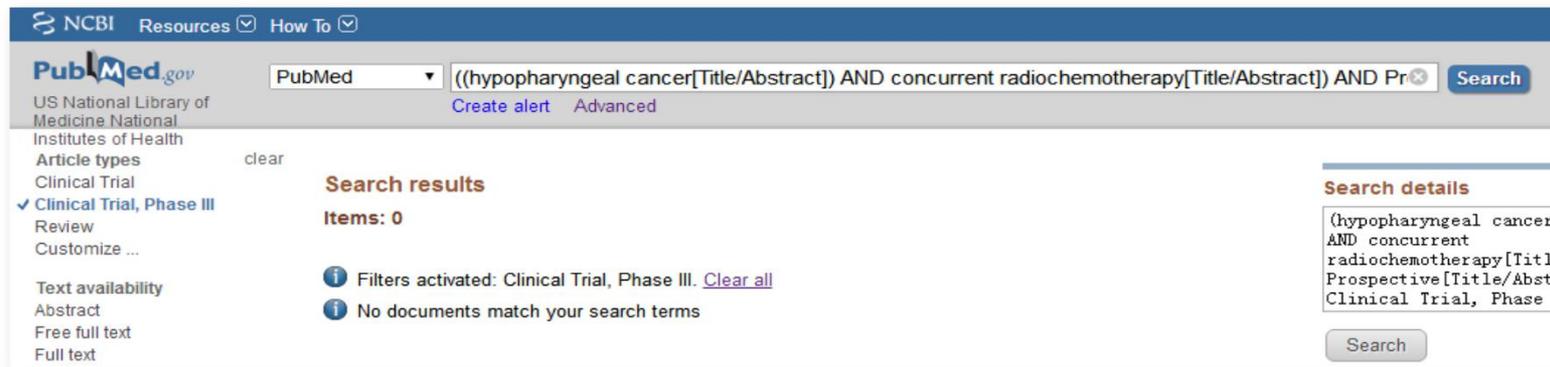
单纯放疗或同期联合西妥昔单抗

否

全喉切除术

*肿瘤负荷太大无法切除或分期T4或N2c-N3的患者，也可以考虑行诱导化疗联合放疗的序贯治疗

局晚期下咽癌保喉治疗方案可选择诱导化疗



- 目前**无下咽癌喉保留同期放化疗的前瞻性二期临床研究**，治疗参考喉癌（RTOG 91-11研究、GORTEC 2000-01研究等）
- 下咽癌研究EORTC 24891提示**诱导化疗**与手术患者生存获益相当，但可保留喉功能
- 鉴于下咽癌容易远处转移，可能诱导化疗的保喉策略相对较为适合
- 参考喉癌Bonner研究：**西妥昔单抗联合RT治疗喉癌/下咽癌患者2年喉保留率达近90%**
- 参考喉癌TREMPIN研究提示TPF诱导化疗后，**放疗同期联合西妥昔单抗有更好的耐受性和手术挽救成功率**

LForastiere AA, et al. N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2091-8.

efebvre JL, et al. J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):890-9.

Lefebvre JL, et al. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2708-14.

Posner MR, et al. Ann Oncol. 2009 May;20(5):921-7.

Pointreau Y, et al. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):498-506.

Lefebvre JL, et al. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):853-9

诱导化疗保喉关键临床研究： GORTEC 2000-01研究

入组标准

- III期或IV期喉癌或下咽癌
- 既往未治疗
- 无远处转移

N=213

多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(TPF)→放疗 n=110

顺铂+氟尿嘧啶(PF)→放疗 n=103

主要终点

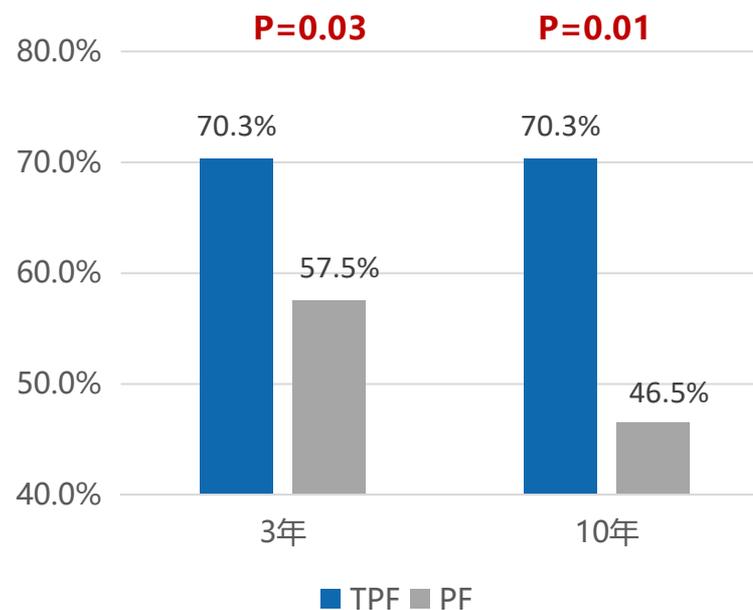
- 喉保留率

次要终点

- 急性毒性
- 总缓解率

Characteristic	TPF (N = 110)	PF (N = 103)	P
Age, y			.82
Mean	57	56	
Range	33-72	37-75	
Sex, No. (%)			.59
Male	101 (91.8)	97 (94.2)	
Female	9 (8.2)	6 (5.8)	
Karnofsky performance status, No. (%)			.21
100	51 (46.4)	51 (49.5)	
90	41 (37.2)	28 (27.2)	
80	18 (16.4)	24 (23.3)	
Site of primary tumor, No. (%)			.68
Hypopharynx	61 (55.5)	54 (52.4)	
Larynx	49 (44.5)	49 (47.6)	
Stage of primary tumor, No. (%)			.14
T2	15 (13.6)	24 (23.3)	
T3	80 (72.8)	63 (61.2)	
T4	15 (13.6)	16 (15.5)	
Node stage, No. (%)			.16
N0	36 (32.7)	48 (46.6)	
N1	28 (25.5)	22 (21.4)	
N2a	12 (10.9)	9 (8.7)	
N2b	13 (11.8)	15 (14.6)	
N2c	14 (12.7)	7 (6.8)	
N3	7 (6.4)	2 (1.9)	

喉保留率



TPF组和PF组下咽癌患者分别占55.5%和52.4%

局晚期下咽癌 (T4任何N) 的治疗

分期	分层1	分层2	I 级专家推荐	II级专家推荐
T4任何N	适宜手术患者		手术(2A类证据)	
	不适宜手术患者	适宜顺铂患者	放疗+顺铂(1A类证据) 诱导化疗→单纯放疗(1B类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)
		不适宜使用顺铂患者	单纯放疗(2A类证据)	放疗+西妥昔单抗(1B类证据)

注：不适宜手术定义：患者身体条件不允许、由于各种原因拒绝手术或肿瘤负荷太大无法切除

不适宜使用顺铂定义：患者年龄>70岁、PS>2、听力丧失、肾功能不全（肌酐清除率<50 ml/min）或 具有>1级的神经病变

- 局晚期下咽癌患者，除了T1和部分T2病灶以外(手术治疗参照前一节)，**大部患者的手术治疗需要包括全喉切除术，通常需要联合术后放疗或放化疗**
- 颈部手术应选择性或根治性清扫淋巴结
- 术后辅助放疗应在术后6周内进行
- **诱导化疗是另一种喉保留的治疗策略，如果化疗后肿瘤达到完全或部分缓解，这部分患者后续接受单纯放疗或同期联合西妥昔单抗，否则接受全喉切除术**
- 对于**原发灶分期T4**的患者，由于放疗的保喉和治疗效果欠佳，对于有手术切除可能的患者，**强烈建议手术治疗**

局晚期下咽癌（T4任何N）应进行手术治疗



中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会

- 对于原发灶分期T4的患者，由于放疗的保喉和治疗欠佳，对于有手术切除可能的患者，强烈建议手术治疗
- 对于放疗/同期放化疗后肿瘤残留或局部复发的患者，推荐有条件者接受挽救性手术

TAX323研究—无法手术切除的局晚期下咽癌(特别是N3)患者可选择诱导化疗



该研究为多中心、开放标签、随机、III期研究，纳入358例局部晚期不可切除头颈部鳞癌患者，肿瘤位置包括下咽、喉、口腔、口咽，117例接受TPF治疗，181例接受PF治疗，旨在对比喉保留诱导化疗方案的疗效和安全性

入组标准

III期或IV期头颈部鳞状细胞癌*

无转移

N=358

多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(TPF),
n=117

顺铂+氟尿嘧啶(PF), n=181

主要终点

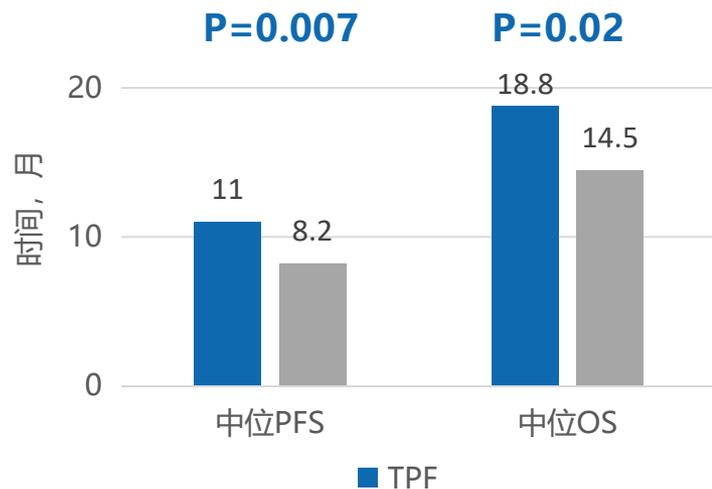
- PFS

次要终点

- OS

- 最佳总缓解率等

*肿瘤位置包括下咽(29.3%)、喉、口腔、口咽



- 尽管同期放化疗可以改善疾病控制率，但通常会增加口腔干燥、粘膜炎和吞咽困难，有时需要放置胃饲管¹
- 研究表明：同期放化疗 vs.单纯放疗未改善生存，但急性毒性增加3倍¹
- 现行诱导化疗TPF方案显著延长PFS、OS，降低死亡风险27%²

P: 顺铂; F: 5-氟尿嘧啶; T: 多西他赛; PFS: 无进展生存期; OS总生存期

1. Bradley PT, et al. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Apr;20(2):89-96.
2. Vermorken JB, et al. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.

下咽癌小结

A

- 下咽癌早期症状无特异性，确诊时多属晚期

B

- 早期下咽癌应采用手术或单纯放疗的单一治疗模式，手术趋势下降

C

- 大部分局晚期(T1-T2除外)下咽癌需接受全喉切除术，为了器官保留，可以接受同期放化疗和诱导化疗

D

- TPF诱导化疗后，放疗同期联合西妥昔单抗治疗T2-T3期下咽癌有更好的耐受性和手术挽救成功率

THANK YOU