

喉癌治疗进展

Progress in the Treatment of Laryngeal Cancer
ZHAO Shu-wei

赵舒薇 (上海长征医院, 上海 200003)

摘要:随着手术技术的进展,诱导化疗、术前或术后放化疗及生物治疗的开展,喉癌的治疗进入了一个新的时期。全文主要对此作一综述。

关键词:喉肿瘤;外科学;药物疗法;放射疗法;同步放化疗

中图分类号:R739.65 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)09-0644-04

喉癌(laryngeal cancer, LC)是头颈部常见恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的5.7%~7.6%,40%的患者确诊时已是Ⅲ期或Ⅳ期^[1]。对于喉癌的治疗,一方面以牺牲喉功能为代价,另一方面又要控制复发。如何彻底切除癌肿,特别是晚期肿瘤,同时保留功能,减少复发,提高生存率和生存质量,一直是临床医生探索的方向。近年来,随着综合治疗临床研究的深入,激光和手术的进步,诱导化疗、术前或术后放化疗以及生物治疗的开展,喉癌的治疗进入了一个新的时期。

1 手术治疗

1863年,Sands做了世界上第1例喉癌喉部分切除术,开创了喉癌手术治疗的先河。1873年,奥地利外科医生Billroth首次行喉癌喉全切除术,此后喉癌手术治疗从喉部分切除过渡到喉全切除为主。随着手术方式的改进,20世纪70年代喉部分切除术得以广泛开展,其生存率并不低于同期采用喉全切除治疗病例,喉癌的手术治疗又从喉全切除过渡到喉部分切除为主。90年代,喉癌治疗的重点转移到功能保全性手术。能保留喉的发声功能和正常的吞咽功能且无需永久性气管造瘘的手术方式均应被视为喉功能保全性手术。基本术式包括:垂直喉部分切除术(vertical partial laryngectomy, VPL),声门上喉部分切除术(supraglottic laryngectomy, SGL),环状软骨上喉部分切除术(supracricoid partial laryngectomy,

SCPL),经口激光手术(transoral laser surgery, TLS),经口机器人手术(transoral robotic surgery, TRS)^[2]。目前国内外大量临床研究已经证实,只要合理地掌握手术适应证,喉部分切除术与喉全切除术治疗喉癌的术后复发率差异无统计学意义,功能保全性手术已经成为喉癌手术治疗的主导术式。

对于声门上型喉癌,如果是T₁、T₂病变、声门或喉室未受侵或肿瘤侵犯会厌前间隙者常规采用声门上水平喉部分切除术。肿瘤侵及一侧室带、喉室、声带,向前未达前联合,或声门上区癌侵及一侧梨状窝内侧壁、杓会厌皱襞及会厌舌面可行声门上水平垂直喉部分切除术。肿瘤累及舌骨水平以下会厌、室带和一侧杓状软骨,导致一侧声带活动受限以及累及前联合、一侧或两侧声带,但至少有一侧声带后1/3黏膜正常且活动良好者,可采用环状软骨上喉部分切除—环状软骨舌骨固定术(SCPL-CHP)^[3]。

对于声门型喉癌,若属于早期,激光切除与开放性手术、放疗具有相似的生存率,经口激光手术已在世界范围内广泛用于早期喉癌的治疗^[4-6]。目前,激光治疗喉癌比较认同的适应证为T_{is}、T_{1a}、部分T_{1b}(双侧声带膜部病变前联合未受侵)和T₂声门型喉癌。近年来,应用范围逐步扩展到分期更晚的声门型喉癌和声门上型喉癌。但是激光手术对一些深部侵犯广泛、累及前联合,特别是肿瘤范围大者较难把握。对于累及前联合的声门型喉癌是否需要激光治疗目前还存在争议。对于T₂声门型喉癌,目前最广泛采用的是垂直喉部分切除术。对侵及杓状软骨声带突、声带活动受限的T₂声门型喉癌,采用扩大垂直喉部分切除术,取得满意的功能效果。累及双侧声带的T₂

基金项目:上海市科委临床医学领域重点科技攻关专项课题(09411950800)
收稿日期:2012-07-11

声门型喉癌,多采用环状软骨上喉部分切除—环状软骨舌骨会厌固定术(SCPL-CHEP),SCPL-CHEP作为声门型喉癌喉功能保留手术有较高的拔管率、较低的误吸率及稳定的术后语言功能^[7]。对于T₃、T₄期声门型喉癌,传统的手术方式为喉全切除术,术后患者喉功能丧失,生活质量差。随着对喉的解剖、病理的深入研究,只要严格掌握手术适应证,扩大垂直喉部分切除术、环状软骨上喉部分切除术以及喉近全切除术(Pearson手术)等都可保留全部或部分喉功能。

声门下型喉癌发病率低,国内外报道多在0.3%~0.5%。由于声门下区解剖部位隐匿,声门下型喉癌早期诊断困难,当出现症状时往往已属晚期,目前全喉切除仍为其主要手术方式。

2 诱导化疗

20世纪70年代化疗在头颈肿瘤治疗中的地位被正式确认,并被公认为与外科及放疗一起成为“正规”的三大治疗方法之一。局部晚期疾病的早期治疗考虑加入化疗,目标是提高局部控制率,降低复发与转移,提高肿瘤治疗的生存率与改善患者的生存质量^[8]。已证实,诱导化疗对器官保留有着重要的作用,也证实可使20%~50%的患有局部晚期疾病的患者达到肿瘤完全消退,并降低远处转移发生率。

在诱导化疗中,PF方案(顺铂和5-Fu)是经典的有效组合,报告称顺铂加5-Fu的客观临床完全缓解率高至54%,而平均完全缓解率为34%。退伍军人事务部喉癌研究组在332例喉癌患者中,对含3个周期顺铂加5-Fu诱导化疗加放疗与手术后加放疗进行了比较^[9],在没有影响总生存期的前提下,化疗组患者的喉保留率为64%,此研究还显示诱导化疗降低了远处转移率。欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)头颈合作组进行了类似的随机试验,试验包括了202例喉咽癌患者^[10]。该试验结果与退伍军人组的结果一致:在没有影响总生存期的前提下,患者的喉保留率为54%,远处转移率降低。虽然采用PF方案能够提高肿瘤缓解率,但其增加的血液学毒性以及预处理所用的大剂量激素有可能会对后续手术带来不利影响,因此迫切地需要其他改良诱导化疗疗效的方法。同时,应指出的是,目前临床试验结果显示,诱导化疗可以提高保喉率,减少远处转移,但

对患者总的生存率并无提高。

3 靶向治疗

近年来,有关肿瘤表皮生长因子受体(EGFR)的研究得到了突飞猛进的发展,相应的靶向治疗药物也不断问世。目前已知在多种实体肿瘤中存在EGFR的过度表达,而头颈部鳞癌的表达率可超过90%,提示EGFR与头颈部鳞癌的发生发展存在密切关联^[11,12]。一旦EGFR发生上调,可以激活包括PI3K-PDK1-Akt、Ras-Raf-MEK-ERK、JAK-STAT等多条信号传导通路,从而促进肿瘤生长和远处转移^[13]。因此,EGFR成为一个重要的靶点得到了广泛的研究,已有多种单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂问世。

在喉癌治疗中以西妥昔单抗(cetuximab)研究最多,西妥昔单抗是一个人鼠嵌合的EGFR单抗,除了通过直接抑制受体激活发挥抗肿瘤作用以外,还具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用。此外,西妥昔单抗可作为放疗增敏剂使用。Bonner等^[14]进行了Ⅲ期随机对照研究,招募了424例局部晚期头颈部(口咽、喉咽、喉)鳞状细胞癌患者,随机接受单纯放疗或者同期联合西妥昔单抗的治疗。结果显示,联合治疗组改善了中位疾病控制时间(24.4个月 vs 14.9个月, $P=0.005$)和总生存时间(49.0个月 vs 29.3个月, $P=0.03$)。除了联合放疗以外,西妥昔单抗与细胞毒药物同样具有良好的协同作用。在一项针对晚期头颈部鳞癌患者的Ⅲ期随机试验中,442例复发性或转移性头颈部鳞癌患者随机接受了PF方案或PF方案联合西妥昔单抗的治疗^[15]。结果显示,联合治疗不但提高了肿瘤缓解率(36% vs 20%, $P<0.001$),而且显著延长了中位总生存时间(10.1个月 vs 7.4个月, $P=0.04$);在毒性上,除了皮疹和输液相关反应以外,西妥昔单抗并没有显著增加化疗的其他毒性。由此可见,EGFR单抗联合化疗能够在不明显增加毒性的基础上显著提高肿瘤缓解率,这也为EGFR单抗在诱导化疗领域的应用提供了理论依据。

4 放射治疗

放射治疗在喉癌治疗中发挥的作用越来越大,特别是早期喉癌的治疗以手术和放疗为主,单纯放

疗对早期声带癌有明显的治疗作用,且可保护喉的功能,它可达到手术的类似作用。随着科学技术的发展,现代放疗技术更加趋向于靶向性,与常规分割放疗相比,可将放射线高效地靶向作用于肿瘤组织细胞而减少放射线对正常组织细胞的伤害,保护重要器官和组织。主要方式包括超分割放疗(hyperfractionation radiated therapy, HRT),调强放疗(intensity modulation radiated therapy, IMRT)等。超分割放疗可在不增加对正常组织损伤的基础上提高生物效应剂量,从而为喉癌患者带来更好的治疗效果和器官保存的机会。IMRT是在三维适形放疗基础上发展的一种精确放疗技术,其优点是照射野形状大小与肿瘤一致,且肿瘤每一点所受剂量一致,与常规分割放疗技术相比IMRT大大提高了靶区剂量,同时明显减少了肿瘤周围正常组织的放射剂量,改善了患者的生存质量^[16]。另外锥形束CT、轴向正交X线成像引导、超声引导等图像引导技术的应用可帮助放疗时实施精确摆位,并可观察靶区和正常器官变化以更好发挥IMRT剂量高度适形的优势,特别适合喉癌形态不规则及侵犯环后区或咽后淋巴结时,可有效保护脊髓及降低对咽、食管的放射损伤。

5 同步放化疗

同步放化疗是在放疗的同时进行化疗,但机制并不是两者的简单叠加。化疗药物不仅有细胞毒作用,对放疗还有增敏作用,在不影响生存的情况下保留喉功能、增加放疗敏感性,从而提高局部控制率,同时控制远处转移^[17]。Forastiere等^[18]报道同步放化疗、化疗后加放疗及单独放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期喉癌的临床对照结果,2年喉保留率分别为84%、72%及67%,2年局部控制率分别为78%、61%及56%,同步放化疗的局部控制率及喉保留率明显优于另外两组方案。Andreadis等^[19]报道同步及非同步放化疗治疗Ⅲ~Ⅳ期喉癌患者各25例,结果前者具有更高无瘤生存率及喉保留率。同步化放疗增加局部肿瘤控制率,但同时增加了严重的并发症和不良反应,对此应有足够的认识。目前,同步放化疗已被美国临床肿瘤协会推荐为治疗局部晚期喉癌的标准方案。然而,据美国资料统计^[20],20世纪70~90年代,在美国全身肿瘤治疗后5年相对生存率上升的同时,喉癌的

生存率却呈下降趋势。对比喉癌的治疗方法,发现这一时期,喉癌的外科治疗数下降,而放化疗的病例数急剧上升,喉癌生存率下降和放化疗占多数有关。

总之,喉癌的治疗方案正在趋向一致,在提高患者局部肿瘤控制率和生存率的同时,最大可能地保全器官和功能,并降低治疗并发症,提高患者的生存质量。未来的发展方向应该是以手术、放疗、化疗及生物治疗等各种治疗手段有机结合的综合治疗,并且根据患者具体病情制定个体化治疗方案。目前喉癌的治疗已取得一定进展,当然仍有很多问题有待探讨和解决,微创手术、甚至机器人手术的开展;放疗应用理念和技术改进,减少周围组织损伤,提高治愈率;诱导化疗、术前或术后同步放化疗的应用等。

参考文献:

- [1] Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (22):3693-3704.
- [2] Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Suárez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2011, 62(3):231-238.
- [3] Pellini R, Pichi B, Ruscito P, et al. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series[J]. *Head Neck*, 2008, 30(3):372-379.
- [4] Mortuaire G, Francois J, Wiel E, et al. Local recurrence after CO₂ laser cordectomy for early glottic carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116 (1) : 101-105.
- [5] O'Malley BW Jr, Weinstein GS, Snyder W, et al. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(8):1465-1472.
- [6] Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 15(2):82-88.
- [7] Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, et al. Functional organ preservation for laryngeal cancer: past, present and future[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(3):155-160.
- [8] Worden F, Moyer J, Lee J, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T₄ laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(8):1510-1517.
- [9] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer

- Study Group. Neoadjuvant chemotherapy plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1993, 324(12):184-194.
- [10] Lefebvre JL, Chevalier D, Lubomski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(13): 890-899.
- [11] Bei R, Budillon A, Masuelli L, et al. Frequent overexpression of multiple ErbB receptors by head and neck squamous cell carcinoma contrasts with rare antibody immunity in patients[J]. *J Pathol*, 2004, 204(3):317-325.
- [12] Ongkeko WM, Altuna X, Weisman RA, et al. Expression of protein tyrosine kinases in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 124(1):71-76.
- [13] Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(17):2666-2672.
- [14] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6):567-578.
- [15] Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(11):1116-1127.
- [16] Daly M, Le Q, Jain A, et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of larynx and hypopharynx[J]. *Head Neck*, 2011, 33(1):103-111.
- [17] Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, et al. Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118(3): 172-178.
- [18] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22): 2091-2098.
- [19] Andreadis C, Iliopoulou C, Sidiras T, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer[J]. *J BUON*, 2007, 12(3):341-347.
- [20] Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.

头颈肿瘤研究专题

组稿专家赵舒薇教授简介



赵舒薇，第二军医大学长征医院耳鼻咽喉科教授、主任医师，博士研究生导师。兼任中华耳鼻咽喉、头颈肿瘤外科专业委员会委员；中国抗癌协会耳鼻咽喉、头颈肿瘤外科专业委员会委员；中国抗癌协会无喉者分会常委；上海市耳鼻咽喉头颈肿瘤外科专业委员会常委；国家教育部学位评审委员会评审专家；国家科技部科技奖励评审委员会评审专家和《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《中国耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《国际耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《中国医学文摘耳鼻咽喉科学》杂志编委等。

专业特长：耳鼻咽喉、头颈肿瘤外科。擅长喉癌功能性切除与重建，头颈肿瘤根治性切除与修

复，喉、气管狭窄重建；咽喉及嗓音疾病外科；甲状腺肿瘤外科等。近年负责国家自然科学基金等课题4项，获基金资助100余万元。在国内外刊物发表论文80余篇，参编和主编专著11部。作为第一完成人获上海市科技进步一等奖、军队医疗成果二等奖各1项。荣立军队三等功，获“上海市三八红旗手”等称号。