

• 临床诊疗进展圆桌论坛 •

(编者按:随着现代科学技术的飞速发展,临床诊疗技术和方法不断发展和完善。本专栏的开辟旨在创建一个学术交流平台,针对本学科临床工作中的热点和难点,邀请在相关领域做出大量工作并颇有建树的专家和教授,介绍他们的见解和经验,以飨读者。圆桌论坛为个人意见不具共识性。)

头颈肿瘤的综合治疗策略

Comprehensive treatment strategies for head neck tumors

主持人:黄志刚教授 首都医科大学附属北京同仁医院

特邀专家:(按姓氏笔画排序)

文卫平	中山大学附属第一医院
毛薇	首都医科大学宣武医院
王琰	中国医科大学附属第一医院
王亮	郑州大学第一附属医院
刘鸣	哈尔滨医科大学附属第二医院
华清泉	武汉大学人民医院
刘绍严	中国医学科学院肿瘤医院
刘原照	北京医院
朴颖实	首都医科大学附属北京同仁医院
李晓明	白求恩国际和平医院
李超	四川省肿瘤医院
陈晓红	首都医科大学附属北京同仁医院
陈明远	中山大学肿瘤防治中心
张树荣	首都医科大学附属北京同仁医院
张烨	中国医学科学院肿瘤医院
周梁	复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
易俊林	中国医学科学院肿瘤医院
房居高	首都医科大学附属北京同仁医院
武峰	首都医科大学附属北京同仁医院
罗京红	河北医科大学第一医院
姜新	吉林大学白求恩第一医院
胡国华	重庆医科大学附属第一医院
郭晔	上海东方医院肿瘤科
桂琳	中国医学科学院肿瘤医院
陶磊	复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
董频	上海交通大学附属第一人民医院
韩亚骞	中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
韩正学	首都医科大学附属北京口腔医院
彭歆	北京大学口腔医院
雷文斌	中山大学附属第一医院
鲜军舫	首都医科大学附属北京同仁医院
潘新良	山东大学齐鲁医院

[关键词] 头颈部肿瘤;综合治疗;化疗;放疗;手术治疗

Key words head and neck neoplasm; comprehensive therapy; chemotherapy; radiotherapy; surgery

DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.001

[中图分类号] R739.63 [文献标志码] C

黄志刚:

头颈部肿瘤是全球第 6 大最常见的恶性肿瘤,每年新发病例约 89 万,死亡病例近 45 万。据统计,2020 年中国新增头颈部肿瘤患者达到了 14.2 万,死亡人数将近 7.5 万。头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)发病部位相对隐匿,发现就诊时多为中晚期,且具有侵袭性强、易发生转移和预后差等特点。虽然目前有手术、放疗、化疗、靶向和免疫治疗等手段的综合治疗方式,但晚期患者 5 年总生存率仅为 20%~35%。因此,如何改善头颈部肿瘤的诊疗效果,以综合治疗的模式提高生存率及生存质量,根据患者个体差异实现精准治疗是国内外学者面临的亟待解决的难点问题,具有重大社会意义。本期《临床诊疗进展圆桌论坛》的主题是头颈肿瘤的综合治疗策略,现在请各位教授就相关问题作一讨论。

1 头颈肿瘤的综合治疗策略

黄志刚:

中国头颈肿瘤局部复发现状、降低局部复发率的科学策略?

刘绍严:

头颈部肿瘤患者治疗后的复发情况常见,其局部复发率大致在 27%~61%,患者术后复发危险因素涉及医疗因素和疾病因素。医疗因素:主要硬件条件不足,医疗配置不够,医疗行为不规范;疾病因素:病变位置,病变性质等。

医疗因素在我国目前还非常常见,改进的空间还很大。需要我们中心医院多进行肿瘤彻底切除和修复重建技术培训,医疗新技术规范化推广应用。疾病因素深入研究不同疾病发病特征,对于不同风险分层患者进行不同处理,积极加强临床相关的基础研究。

黄志刚:

头颈外科修复重建技术如何在中国不同级别医院进行技术推广?

李晓明:

头颈肿瘤切除术后所致的各类缺损需要进行

一期修复与重建,其主要目的是修复与重建所在部位组织和器官的结构和功能。由于头颈部缺损涉及的部位和组织类型较多,根据缺损的部位、大小、特点和成分,临床修复时需要采取个体化的策略和技术,已经成为头颈肿瘤外科治疗技术的重要组成部分。目前,国内较大的医学中心和专科医院已经常规开展各类修复技术,但在其他的各层级医院中,修复技术的发展和运用还不均衡。要想普及和开展这类技术,需要专科医生系统学习和掌握组织瓣技术的基础知识、临床解剖、手术技巧和关键环节的把控,在通过专项技术培训的基础上逐渐推开各项修复技术,原则上采取由简单到复杂,由带蒂到游离,由单一到联合的有序推进模式。国内成熟开展各类修复技术的医学中心和专科,应当充分发挥国内和区域引领作用,定期开展各项实用技术和相关基础知识的专项学习,接受下级医院的临床医生进行专项技术的进修和临床实践与培训,形成以点带面的示范和引领作用,保证各项实用技术的平稳和有序推进,最终实现这类技术在各级区域医疗中心专科的普及和应用,不断提升头颈肿瘤外科治疗水平。

黄志刚:

中国 HPV 阳性头颈肿瘤的发病现状及医疗应对?

董频:

全球范围内 HPV 阳性头颈肿瘤的发病率呈上升趋势,HPV 阳性患者对放化疗更加敏感,且具有更好的预后,但仍有必要继续探索最佳的治疗方案以减少治疗的毒副作用。目前临床上已经对 HPV 阳性头颈肿瘤的治疗做出了适当的调整。以激光显微手术和机器人手术为代表的经口入路术式推动了手术治疗的改进;术后辅助放化疗、同步放化疗、根治性放疗中放疗剂量和范围的缩小普遍为患者带来获益,成为了降低治疗强度的一大突破口;化疗剂量、化疗药物的调整方案颇多,但其效果具有争议;靶向治疗和免疫治疗的针对性强、不良反应小,已成为现阶段临床研究的重点。总之,目前治疗方案种类繁多,比起推陈出新,更需要大样本临床研究对已提出的策略提供说服力强的证据。个体化治疗方案的提出需要以肿瘤的生物特点为基础,以现有各项标准指南为基础进行革新,才

能获得最佳的治疗效果。

黄志刚:

鼻咽癌的诊疗进展及综合治疗策略?

文卫平:

鼻咽癌治疗方案的选择,根据2021年中国临床肿瘤学会(CSCO)鼻咽癌诊疗指南、美国国立综合癌症网络(NCCN指南),对于早期病变,建议行单纯根治性放射治疗及颈部选择性放疗,伴随高等不良预后高危因素时,建议行同期放化疗(CCRT)。对于局部晚期病例,低危患者推荐CCRT,若伴有T4、N3、大体积N2或者EB病毒拷贝数高时,建议IC+CCRT,后续辅以节拍卡培他滨化疗。鼻咽癌诱导化疗方案主要以顺铂为基础的方案,包括GP、TPF、TPX、PF、XP等方案,然而目前没有证据表明最优的诱导化疗联合方案。由于鼻咽癌肿瘤组织中存在大量背景淋巴细胞浸润,且鼻咽癌肿瘤细胞高表达PD-L1,同时鼻咽癌的发生与EB病毒感染密切相关,因此免疫靶向治疗也是鼻咽癌综合治疗的重要组成部分,目前抗PD-1单抗药物主要应用于复发性/转移性鼻咽癌病例中提高PFS。另外,鼻咽癌细胞高表达表皮生长因子受体(EGFR)抗EGFR单抗在局部晚期鼻咽癌中联合放化疗可提高疗效。

黄志刚:

如何推进头颈外科技术创新应用及规范化培训?

潘新良:

头颈外科的技术创新首先应符合疾病的发展规律,符合临床的客观需求,以提高治愈率和患者生存率为导向。其次,一项新技术的临床应用应经过严格的理论论证和实践检验,初期应由具备技术条件的多个头颈外科中心牵头开展,形成该技术应用适应证、禁忌证、技术细节方面的共识和标准,与此同时不断就应用中出现的问题进行改良改进,使其更加符合我国的国情、经济现状和技术现状,然后逐步对该技术进行下沉和推广。为保证推广过程的规范和高效,具有新技术成熟开展经验的头颈外科中心可对下级医院进行对点指导和技术支持。

黄志刚:

头颈肿瘤术前新辅助治疗的研究进展及趋势?

周梁:

头颈部鳞癌是全球第6大常见癌症,约60%左右的病例诊断时已属局部晚期。对局部晚期可切除的肿瘤,目前主要根据肿瘤的部位和范围、患者保喉的愿望以及诊治医生的判断选择手术加术后放/化疗或者同步放化疗治疗。对不可切除的肿瘤,主要采用放/化疗治疗。无论可切除还是不可切除的局晚期头颈部鳞癌,诱导化疗后根据疗效行手术治疗或放化疗也是被推荐的方案。诱导化疗有助于快速缩小肿瘤负荷和缓解症状,研究证明对于后续接受单纯放疗的患者有助于改善生存,但与直接同步放化疗的治疗策略相比则生存获益并不显著。对于手术完整切除存在难度的局部晚期头颈部鳞癌,少部分患者通过诱导化疗有可能提高手术完整切除的比例。目前,除了常规化疗方案外,多个临床研究正在探索免疫加常规化疗诱导对治疗局晚期头颈鳞癌的疗效,研究结果值得期待。

黄志刚:

中国头颈肿瘤放疗的研究现状分析?

易俊林:

放射治疗是头颈部肿瘤的重要治疗方法。目前,放射治疗首选调强放疗(IMRT),可以给予肿瘤靶区更精确、适形的剂量分布,提高靶区剂量的同时能够降低对邻近正常组织的照射,改善治疗效果并减少治疗相关副作用。质子/重离子治疗近年来也在全球迅速发展。质子束为治疗头颈部关键区域及对光子放疗不敏感的肿瘤的理想选择,例如在眶周区域、颅底和(或)海绵窦、脊髓等部位,质子治疗能够给予肿瘤区域高剂量的照射,同时最大限度地保护这些重要器官。MRI在软组织分辨上具有显著优势,将其与放疗结合是近年来放疗技术革新的热点——磁共振引导放疗。该种图像引导技术具有精准摆位、靶区运动管理、快速在线自适应计划的特点,可实现精准放疗。我们期待相关治疗疗效及安全性数据的公布。放疗技术的进步集中在提高肿瘤治疗的准确性和有效性,同时最大限度地减少治疗相关不良作用。

黄志刚:

MDT和MTB在我们推行现况和面临的问题?

陈晓红:

头颈肿瘤解剖关系复杂、重要器官密集、病理类型繁多、安全切缘受限,在肿瘤治疗的决策中,以关注生存率为前提,还要兼顾功能保留和美容。面

对发病机制复杂而需求多元化的头颈肿瘤治疗,多学科团队决策是现实需求。依托多学科团队,利用现实可及的技术力量,制定最合理、个体化的综合治疗方案,达到生存期最长、生活质量最好而现实可及的个体化治疗是多学科协作(MDT)的核心。近十年,随着对肿瘤分子检测手段不断提升和发病机制的不断明晰,MDT 逐渐向 MTB 过渡,即根据肿瘤分子检测,给患者提供更加精准的个体化治疗策略。始于英国的 MDT,现已成为推行肿瘤规范化治疗最有效的手段之一。落地中国三十余年,目前仍面临推广程度有限、决策水平有待提升、可及的设备技术制约等三大矛盾。我们小组将以这三大问题为中心,展开深入讨论,为提高我国头颈总体疗效建言献策。

黄志刚:

在本期的《临床诊疗进展圆桌论坛》中,各位教授就头颈肿瘤的综合治疗策略从我国现实出发,提出了目前存在的问题,希望在后面的各论中,带领大家进一步深入探讨解决问题的可及性策略和方案,为提高我们头颈肿瘤的综合治疗水平而努力。

2 中国头颈肿瘤局部复发现状、降低局部复发率的科学策略

刘绍严:

头颈肿瘤的治疗及预后在近年来的综合治疗辅助下已取得很大进步,通过手术治疗、放化疗等,疾病局部控制率和患者生活质量均得到了较大改善,但是总生存率的改善并不理想,主要原因是肿瘤的复发及局部进展。对于头颈部肿瘤复发的科学管理,是临床关注的重难点。

本期《临床诊疗进展圆桌论坛》的分论坛主题是,中国头颈肿瘤局部复发现状、降低局部复发率的科学策略,现在请各位教授就相关问题作一讨论。

陈晓红:

头颈肿瘤局部复发是影响预后的关键因素,我们国家头颈肿瘤的 5 年生存率和西方发达国家还有 10%~15% 差距,局部复发率高是最主要因素。分析原因:①技术缺陷。包括缺乏严格规范肿瘤外科基本培训,新技术的学习曲线期等。②理念缺乏。不送检术中切缘,对肿瘤安全切缘缺乏深刻认知等。为改变现状,建议加强肿瘤外科基本原则的培训,特别是利用全国及地方省市会议的机会,强化对专科肿瘤大夫的“三基”培训。

李晓明:

头颈肿瘤复发是一个复杂和严峻的临床问题,其明显影响患者的预后和生存。就局部复发而言,肿瘤复发涉及到很多复杂原因和发病机制。首先,手术后复发的原因最常见的是肿瘤切缘残留问题,所以如何通过精准的切除与诊断技术获得可靠的阴性病理切缘就成为防止复发风险的重要环节。其次,肿瘤诱发因素(如吸烟、饮酒和环境因素)的持续存在也是导致治疗后复发的不可忽视的关键诱因,消除和避免相关诱发因素的持续刺激,是防止肿瘤复发的有效策略。最后,非手术治疗后复发主要与肿瘤细胞对治疗药物(如化疗、靶向和免疫治疗药物)和放疗的耐受和内在与继发性抵抗有密切关系,找到肿瘤治疗耐药和治疗抵抗的根本原因并对其加以有效干预和阻断,是克服治疗后复发风险的最终手段。所以,充分研究肿瘤的临床生物学行为,科学认识肿瘤复发的过程和机制,从根源上阻断复发的风险是头颈肿瘤治疗的终极目标之一。

罗京红:

尽管随着医学的发展,包括头颈外科各种移植皮瓣技术的成熟,以及机器人手术的应用,放射治疗目前也以调强治疗为主、可以给予肿瘤确切的根治性剂量,以及内科新药的不断问世,但是对于头颈部鳞癌(非鼻咽癌的头颈部鳞癌,包括口腔、口咽、下咽、喉和鼻腔鼻窦鳞癌等)治疗失败的主要原因依然为局部区域的未控或复发。而手术和放射治疗作为有效的局部治疗手段依然有着不可替代的作用,因此,在头颈部鳞癌中应强调手术治疗和放射治疗的重要性。

作为肿瘤的 3 大治疗手段,外科手术、放射治疗和化学治疗各有各的优点,也有各自的短板。其实在 30 年前美国的 VA 退伍军人针对喉癌的随机研究已经证实,凡是以外科手术治疗为主的,喉癌的局部控制率是最高的,而如果以放射治疗和化学治疗为主的治疗手段,尽管都是经过诱导化疗筛选的敏感病例,但其局部失败率明显增加(手术+术后放疗和诱导化疗+根治性放疗的局部失败率分别为 2% 和 12%,组间有统计学差异),但是化疗可以有效地降低远处转移,将前者的远处转移率由 17% 降低至 11%,组间也有显著的统计学意义;美国 SEER 数据库的资料也显示凡是手术介入的喉癌和下咽癌其预后明显好于非手术治疗组。因此三大治疗手段应该合理应用,取长补短,尤其是目前头颈部鳞癌治疗失败的主要原因依然为局部区域失败的前提下,不能盲目地为保留功能而忽略手术的重要作用。

胡国华:

头颈肿瘤复发的原因可能涉及:肿瘤自身的生物学特征,包括肿瘤部位、病理类型、分化程度、TNM分期等;手术治疗后肿瘤残留,例如切缘估计不足、手术暴露不佳导致肿瘤切除不彻底;隐匿性转移病灶,如cN0患者存在颈部淋巴结隐匿性转移等。

如何降低头颈肿瘤的复发风险:术前务必结合影像学、内镜、分子标志物等综合检查,必要时开展MDT以充分评估;术中根据患者的不同情况,选择合适的手术方式,有效借助软镜、硬镜等设备,尽可能完整地切除肿瘤组织,确保手术安全边界,并针对性处理颈部淋巴结;术后对于高风险患者,在权衡利弊后可联合放疗、化疗、靶向治疗等综合治疗措施来降低复发风险,改善预后,提高患者的生存质量。

刘绍严:

在本期的《临床诊疗进展圆桌论坛》的分论坛中,各位教授就头颈肿瘤复发相关现状及如何降低复发的内容进行了讨论。头颈部肿瘤患者治疗后的局部复发率大致在27%~61%,患者术后复发危险因素涉及手术切缘、病变位置、具体生物病理学特点,包括近期研究热点方向的肿瘤免疫状态等,对于患者局部复发高危因素的掌握及规避,有助于更为合理的进行治疗前局部复发风险评估,从而制定更为个体化的综合诊治策略。降低肿瘤局部复发除围手术期结合病变特征制定合理治疗方案外,术后辅助放疗等综合方案,将更有助于提高肿瘤局部控制率。

3 关于诱导化疗

周梁:

对于局部晚期头颈部鳞癌的治疗,需要采用手术、放疗和化疗等相结合的综合治疗。由于化疗、靶向治疗和免疫治疗的进展,诱导化疗成为当今局晚期头颈部鳞癌治疗的常用策略。下面我们邀请国内三位在头颈肿瘤内科治疗领域非常有经验的专家来讨论一下诱导化疗的有关问题。

周梁:

第1个问题,作为局部晚期头颈鳞癌可选择的初始治疗策略之一,什么情况下考虑选择先行诱导治疗?

郭晔:

①对于接受全喉切除术的局部晚期喉癌和下

咽癌,在患者有较强的保喉意愿的情况下可以考虑先行诱导化疗,并根据诱导化疗的疗效决定后续的局部治疗策略。通常情况下,对于达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者,后续可以接受放疗、放化疗或化疗联合西妥昔单抗的局部治疗,否之则接受手术治疗。②对于不可手术切除的局部晚期头颈部鳞癌,诱导化疗有助于快速缩小肿瘤负荷和缓解症状,研究证明对于后续接受单纯放疗的患者有助于改善生存,但与直接同期放化疗的治疗策略相比则生存获益并不显著。对于手术完整切除存在难度的局部晚期头颈部鳞癌,少部分患者通过诱导化疗有可能提高手术完整切除的比例。③对于需要较长时间等待才能接受局部治疗的患者而言,诱导化疗有助于缩小肿瘤和缓解症状,为后续的局部治疗争取时间,避免在等待的过程中发生肿瘤快速进展。

桂琳:

对于诱导治疗在局晚期头颈鳞癌中的人群选择,依据CSCO1及NCCN2指南,仍存在争议。CSCO指南中针对T1-2N1-3/T3任何N/T4任何N的喉癌及下咽癌患者,如果不适宜手术治疗(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)且适宜使用顺铂治疗,则推荐诱导化疗后单纯放疗(1B类证据),T1-2N1-3/T3任何N中适宜手术治疗且适宜使用顺铂治疗的患者,推荐诱导化疗后单纯放疗(1A类证据);T1-2N1-3/T3-4任何N且适宜使用顺铂治疗的鼻咽癌患者,推荐诱导化疗后放疗联合顺铂(1A类证据);而针对口咽癌,T1-2N1-3/T3-4任何N且无论是否适宜手术,如果适宜使用顺铂治疗则推荐诱导化疗后单纯放疗(1B类证据)。NCCN指南中对于p16阳性或隐性口咽癌的诱导化疗均进行了3类推荐;下咽癌T2-3,N0-3诱导化疗2A类推荐,T4a,N0-3诱导化疗3类推荐;鼻咽癌T3-4,N1-3,M0或AnyT,N2-3,M0,诱导化疗后系统性治疗为I类推荐;声门型喉癌T3任何N以及T4a不愿意做手术的患者诱导化疗为2A类推荐,声门上型喉癌T3-4任何N诱导化疗均为2A类推荐;对于新诊断的极晚期头颈鳞癌(T4b,N0-3或淋巴结无法清除或不适宜手术)诱导治疗后单纯放疗或放疗联合系统性治疗为2A类推荐。综上考虑目前指南中推荐,如果对于身体状况差,拒绝手术,肿瘤负荷过大或者需要器官功能保留的患者,诱导化疗是一个选择(目前靶向治疗和免疫治疗都缺乏足够的循证医学证据)。

张树荣:

从患者需求角度,有保器官和保功能强烈需求;肿瘤 T 分期晚,手术可能造成严重组织缺损、创伤大、手术难度大或不可手术患者;有组织学分化差、侵袭性强、N 分期晚、发生远处转移的可能性高等因素的患者,考虑选择先行诱导治疗。

周梁:

第 2 个问题,诱导治疗在局部晚期头颈部鳞癌中的价值和地位,保喉策略之下进行的诱导治疗,是否能带来远处转移率下降和生存获益?

郭晔:

基于保喉策略之下进行的诱导治疗,目前没有充分证据证明有助于降低远处转移和改善生存。部分研究的亚组分析显示,对于 N2B 以上淋巴结分期的亚组分析,诱导化疗有助于降低远处转移的发生率,但总体缺乏较强的循证学依据。

桂琳:

大多数比较诱导化疗后放疗和(或)手术与单独局部治疗的随机试验并没有显示合并诱导化疗可改善 OS。但是喉部的保存是诱导化疗的研究重点。1991 年 EOTRC 研究显示 3 个周期的 PF 诱导治疗组的生存率与全喉切除组相似(两组的 2 年 OS 均为 68%, $P=0.9846$),但诱导治疗组 64% 的患者喉部得以保留。另一项 III 期研究 RTOG 91-11 证实,PF 诱导后单独放疗治疗相比同步放化疗显著提高了保喉率($HR\ 0.58; 95\%CI\ 0.37\sim 0.89; P=0.0050$),但是生存未见差异,诱导组 5 年和 10 年 OS 估计分别为 58% 和 39%,同步放化疗组分别为 55% 和 28%。GORTEC 200-2001 试验在 213 例器官保存患者(III 或 IV 期喉和下咽)中比较了 PF 诱导和 TPF 诱导,证实 TPF 增加了喉的保存和无喉功能障碍的生存率,而且毒性可能更小。TPF 与 PF 组的 5 年和 10 年无喉功能障碍生存率分别为 74.0% (95% CI 0.64~0.82) vs 58.1% (95% CI 0.47~0.68) 和 70.3% (95% CI 0.58~0.80) vs 46.5% (95% CI 0.31~0.63, $P=0.01$),尽管 TPF 较 PF 在总生存率、无病生存率和局部区域控制率上无显著性差异,但 TPF 显著减少了 3~4 级晚期喉部毒性(9.3% vs 17.1%, $P=0.038$)。针对 T4 或 N2c-N3 这部分患者,与直接同期放化疗相比,诱导化疗只有在一项前瞻性随机研究中显示能够改善生存,而该研究由于采用 2×2 随机设计(部分患者接受放疗联合西妥昔单抗)使得结果难以准确解读。综上,既往 PF 诱导治疗

相比手术治疗及同步放化疗在保喉率上均有显著提高,而 TPF 较 PF 则增加了喉功能保留和无喉功能障碍的生存率,但是 OS 未见差异。因此诱导化疗的生存获益仍存疑。

张树荣:

保喉策略之下进行的诱导治疗,既往常用方案 PF 和 TPF。一篇 TPF 或 PF 方案诱导化疗治疗局部晚期头颈鳞癌的 meta 分析,纳入 4 个随机对照研究,结果:两组间 OS 差异有统计学意义。TPF 组死亡风险较 PF 组降低了 24% ($HR=0.76, 95\%CI\ 0.66\sim 0.87, P=0.0001$)。亚组分析显示,对于肿瘤可切除的病例,两组之间差异无统计学意义 ($HR=0.78, 95\%CI\ 0.59\sim 1.02, P=0.07$);对于不可切除的病例,两组之间差异有统计学意义。TPF 组死亡风险较 PF 组降低了 27% ($HR=0.73, 95\%CI\ 0.61\sim 0.88, P=0.00008$)。按原发肿瘤部位进行亚组分析显示,口腔癌、下咽喉癌两组间差异均无统计学意义 ($HR=0.89, 95\%CI\ 0.49\sim 1.6, P=0.69$ 和 $HR=0.81, 95\%CI\ 0.60\sim 1.09, P=0.17$);口咽癌两组之间差异有统计学意义。TPF 组死亡风险较 PF 组降低了 31% ($HR=0.69, 95\%CI\ 0.49\sim 0.98, P=0.04$)。三药联合方案对比两药方案,提高保喉率及术后 DFS;临床研究证明诱导治疗可降低远处转移率,并能延长部分患者的 OS。

周梁:

第 3 个问题,局部晚期头颈鳞癌诱导化疗后进行手术达到 pCR 或 MPR 的患者,能否免除辅助放疗或进行减量放疗?

张树荣:

临床专家通常认为对化疗敏感肿瘤对放疗也敏感,局部晚期头颈鳞癌诱导化疗后进行手术达到 pCR 或 MPR 的患者,个人临床实践不支持其免除辅助放疗或减量放疗。对诱导化疗后评效 cCR 或 MPR,我们更愿意对原发灶部位行多点深活检,如确定为 pCR,建议患者直接接受放疗或同步放化疗。如果活检有肿瘤残留,则实施原发灶的根治手术(获阴性切缘),后续辅助放疗。

郭晔:

目前没有证据证明对于诱导化疗后进行手术达到 pCR 或 MPR 的患者,能够免除辅助放疗或进行减量放疗。虽然多项研究表明,这类患者具有较好的生存结果,但均是在标准的手术联合辅助放疗

的模式下实现的,因此在诱导化疗尚没有成为标准治疗模式之前,绝大部分指南均不推荐降低术后辅助放疗的强度。

周梁:

第4个问题,在HPV阳性口咽癌中,诱导治疗后减强度治疗的进展?

张树荣:

研究发现 HPV 相关口咽癌对放疗和化疗均敏感,适度降低放疗剂量也能达到根治效果,而副作用比常规标准剂量小,放疗的副作用及远期并发症发生率与放疗剂量呈正相关。降低放疗强度可减少放疗副作用,提高患者治疗依从性。美国学者 Ari Rosenberg 在 2022 年的 ASCO 上报道 73 例局晚的 HPV 相关口咽癌患者,接受 3 周期纳武+PC(紫杉+卡铂)方案诱导治疗,通过风险评估决定降低剂量的后续局部治疗。高危(HR)患者包括:T4、N2c-N3(AJCC 第 7 版)、>20 包年吸烟史或非 HPV16 亚型;其他均为低风险(LR)患者。对于 LR 患者及诱导后应用 \geq RECIST 标准,确认肿瘤退缩率为 50%以上者,仅接受低强度 50 Gy 的单纯放疗(RT)或者使用经口机器人手术。中等强度是接受同步放化治疗(CRT)放疗 45~50 Gy,用于诱导后肿瘤退缩 \geq 50%的 HR 患者或退缩<50%的 LR 患者,其他患者接受常规剂量 CRT 放疗 70~75 Gy。并给予 nivolumab 6 个月维持治疗。吞咽和生活质量分别采用 Rosenbek 评分和 EORTC QLQ-C30 问卷进行评估。结果:62 例患者接受了降级治疗,其中 28 例患者接受低强度单纯放疗,34 例患者接受中等强度治疗,低强度、中间强度和常规剂量强度局部治疗结束时的鼻饲率分别为 7%、44%和 75%($P<0.01$)。在日常生活活动($P=0.01$)、神经病变($P=0.01$)和社交环境下饮食($P=0.09$)方面,与降级治疗相比,常规剂量组的生活质量得分($n=30$)更差。结论:在 nivolumab/紫杉醇/卡铂诱导后,HPV+OPC 的降级治疗与改善吞咽功能、降低肠内喂养率以及多个领域的生活质量改善相关。

郭晔:

对于诱导治疗有效(CR 或 PR)的 HPV 阳性口咽癌,多项研究证明后续进行降低强度的放疗(采用单纯放疗或降低放疗剂量)有可能获得标准强度放疗类似的疗效,但仍然需要参考其他预后因素比如 T 分期或吸烟状态。但目前缺乏对于这部分患者的 III 期随机对照研究,因此绝大部分指南均

不推荐在非临床试验的背景下基于诱导治疗的疗效采用降低治疗强度的放疗策略。

周梁:

第5个问题,在免疫治疗时代,术前新辅助治疗选择单药免疫还是化疗联合免疫的考量?治疗的周期选择(疗效评价的时间节点)?

桂琳:

在中国,免疫治疗已被批准用于治疗复发/转移性头颈鳞癌的一线治疗,根据 KN-048 数据显示,相比于 Extreme 方案,免疫单药在 CPS \geq 1 人群以及免疫联合化疗在全人群都更具生存优势,但免疫治疗在局晚期头颈鳞癌中的数据仍待确认。而免疫术前新辅助治疗是一个热门话题,目前已经开展了大量的 II 期临床研究。其中帕博利珠单抗进行了 2 项单臂单周期的临床研究,其中一项研究(NCT02296684)的队列 1 入组了 36 例 HPV 阴性的 III~IV 期头颈鳞癌患者接受帕博利珠单抗单周期单药治疗,pTR-1+pTR-2 达到 44%(pTR 指肿瘤坏死和/或巨细胞/组织细胞反应)。另一项则入组 70 例 HPV 阴性头颈鳞癌(任何 T, \geq N2 或 T3-4,任何 N)接受上述治疗,MPR 为 7%,MPR+PPR 达到 43%(肿瘤坏死和/或巨细胞/组织细胞反应,MPR \geq 90%,PPR \geq 0,<90%),并且帕博利珠单抗新辅助治疗+辅助治疗的 1 年 DFS 率为 80%,显著高于 RTOG 9501 研究的 DFS,HR 为 0.60(95%CI 0.39~0.93, $P=0.0233$)。同样是免疫单药新辅助,NCT02296684 的队列 2 则入组了 29 例接受 2 周期帕博利珠单抗的患者,结果显示 2 周期的 pTR-2 达到 42.9%,而单周期队列 pTR-2 仅 22.2%。与之类似的 CheckMate-358 研究,应用了纳武利尤单抗 2 周期新辅助治疗,共入组 34 例患者(17 例为 HPV+),MPR+PPR 为 15%,1y-RFS 分别为 88.2%(HPV+)和 54.2%(HPV-)。

除了 PD-1 单一疗法外,PD-1 联合疗法在新辅助研究中还带来了更大的惊喜。其中纳武利尤单抗联合 TP 的 3 周期新辅助方案在 III~IV A 期头颈鳞癌中 pCR(病理完全缓解率)达到 42%,pCR+MPR 达到 65%。国产 PD-1 卡瑞利珠单抗联合顺铂及白蛋白紫杉醇/多西他赛的 3 周期新辅助研究 pCR 达到 37%,降期率 100%。而另一个国产 PD-1 特瑞普利单抗联合 GP 的 2 周期新辅助方案也达到了 16.7%的 pCR。除了联合化疗外,免疫联合免疫,免疫联合靶向以及免疫联合放疗的新辅助研究也在开展。综上,免疫新辅助治疗在小

样本的研究中看到了良好的病理缓解以及长期的疗效趋势,而长周期较短周期有更高的病理缓解率(不过需要注意的是上述研究中纳武利尤单抗为 Q2W 给药,其他 PD-1 为 Q3W 给药)。另外免疫新辅助治疗能否带来生存获益仍需要大样本 III 期临床研究证实(目前帕博利珠单抗单药的全球多中心 III 期临床研究 KN-689 以及特瑞普利单抗联合化疗的全国多中心 III 期研究正在开展)。

郭晔:

对于可手术切除的局部晚期头颈部鳞癌,单药免疫或化疗联合免疫均是目前的研究方向。前者希望筛选出真正对于免疫治疗有效的人群,结合术后的辅助免疫治疗,试图激发持续性的免疫治疗效果从而达到改善总生存的目的。而后者希望通过增加诱导治疗的 pCR 或 MPR 的比例,试图转化为无进展生存或总生存的获益。诱导免疫的周期通常为 2 个周期(6 周),随后接受疗效评价并进行后续的手术治疗。

张树荣:

术前免疫新辅助治疗仍在探索阶段,目前临床研究多是 II 期小样本的队列研究,既有单药单周期和双周期试验,也有免疫联合化疗、免疫联合靶向、双免联合等多种方案,评效标准也各不相同,有 pCR 率、病理缓解率、T 淋巴细胞浸润密度等,总体效果并不理想,也缺乏大样本临床 III 期对照研究试验阳性结果。免疫诱导治疗尚需要更为精妙的方案设计及临床试验验证,目前临床推广为时尚早。

4 头颈鳞癌放疗

4.1 放疗技术进步

刘原照、高粹、易俊林:

放射治疗是头颈部肿瘤的重要治疗方法。放射治疗技术不断进步,开启了头颈部肿瘤精准化和个体化放疗的时代。

目前,放射治疗首选调强放疗(IMRT),相比于传统二维/三维放疗方法,IMRT 技术可以给予肿瘤靶区更精确、适形的剂量分布,提高靶区剂量的同时能够降低对邻近正常组织的照射,改善治疗效果并减少治疗相关不良作用。针对头颈部肿瘤,PARSPORT 研究和其他多项临床研究显示 IMRT 能够有效降低口干、张口困难等不良反应的发生率。

质子/重离子治疗近年来也在全球迅速发展。质子的剂量分布呈布拉格峰,即在有限组织深度处

剂量急剧增加,随后剂量急剧衰减。这使得质子束成为治疗头颈部关键区域及对光子放疗不敏感的肿瘤的理想选择,例如在眶周区域、颅底和/或海绵窦、脊髓等部位,质子治疗能够给予肿瘤区域高剂量的照射,同时最大限度地保护这些重要器官。特别适合于儿童肿瘤,能减少放射线对儿童生长发育的抑制和放射诱导的第二原发恶性肿瘤发生概率。Patel 等的荟萃分析中纳入了 43 个鼻腔、副鼻窦肿瘤患者队列,结果显示质子治疗与 IMRT 相比可改善患者 5 年总生存率、无病生存率和最长随访期的局部区域控制率。

图像引导调强放射治疗(IGRT)是使用 CT 或 MRI 等成像技术来指导放射治疗的实施,可以提高治疗的准确性。常规的图像引导技术采用的是 MV 级或 KV 级锥形束 CT,但有时很难充分显示肿瘤组织和正常组织的差异。与此相比,MRI 在软组织分辨上具有显著优势,将其与放疗结合是近年来放疗技术革新的热点——磁共振引导放疗。该种图像引导技术具有精准摆位、靶区运动管理、快速在线自适应计划的特点,可实现精准放疗。有研究通过计算机模型验证,磁共振引导放疗与常规放疗相比具有剂量学优势、能够减少治疗相关并发症的发生。已有多项关于磁共振引导放疗的 II 期临床研究正在开展中,我们期待相关治疗疗效及安全性数据的公布。

综上所述,放疗技术的进步集中在提高肿瘤治疗的准确性和有效性,同时最大限度地减少治疗相关副作用。放疗技术的发展将有效改善头颈部肿瘤患者的治疗效果和生活质量。

4.2 放疗的功能保护价值

韩亚霁、王琰:

头颈部解剖结构复杂,且关乎语言、呼吸、消化等重要功能,放疗作为头颈部肿瘤的重要治疗手段之一,2022 版头颈部肿瘤 NCCN 指南及 CSCO 指南均建议 T1-2N0 早期头颈肿瘤患者可选根治性放疗,T3-4N+局晚期不能手术切除患者亦建议同步放化疗,相比手术,在疗效相似的前提下放射治疗在器官功能保全上有独特优势。Luo 等(2022)在手术可切除的下咽癌患者的研究中,通过前期放疗/放化疗(50 Gy)患者病灶消退 80% 以上者采取根治性放化疗,提高下咽癌疗效的同时进一步提高了保喉率。

除在治疗决策上的选择,放疗的靶区优化,也进一步保护患者的正常组织功能。一项三期多中心随机临床研究(NCT03346109)比较鼻咽癌内侧

组咽后淋巴结豁免放疗与标准放疗(内外侧组均接受放疗),3年无局部复发率相似。内侧组咽后淋巴结豁免放疗有效降低咽缩肌照射剂量,改善患者吞咽功能及生活质量。Tang等在鼻咽癌颈淋巴结阴性一侧中仅照射上颈部与全颈部照射相比局控率无明显差异,减少了早期鼻咽癌患者的颈部照射体积,避免晚期的颈部皮肤纤维化及血管损伤,改善颈部功能。鼻咽癌经诱导化疗缩瘤后,后程缩小照射体积及降低剂量,可有效减少视神经、颞叶、晶状体及颞颌关节等部位的受量,改善患者口干、张口困难及神经认知功能。同时利用计算机人工智能技术(AI)技术实现鼻咽癌靶区精准勾画,对于危及器官比如脑干、脊髓、眼球等保护具有深远意义。还有避开海马区的脑部照射,也有效减轻了患者放疗后的认知功能障碍。

与此同时,放疗技术革新对于器官功能保护具有重要意义。在放疗实施过程中因为摆位及器官体积变化,周围正常组织可能会受到不必要的照射。自适应放疗技术的使用,比如MRI引导下的自适应放疗,AI技术下的自动分割等,让自适应放疗临床运用更精准快捷,更好地保护正常组织。质子、重离子放疗在儿童患者中的使用,也有效保护这类特殊患者的正常器官功能,尽量减少放疗对患儿生长发育的影响。

总之,在头颈肿瘤治疗中,放射治疗手段的选择,放射治疗靶区的优化及技术的革新在器官功能保护上都具有重要的意义。

4.3 放疗联合免疫治疗

张焯、桂林:

放疗同期顺铂为局部晚期不可手术 HNSCC 的标准治疗,既往同步靶向治疗的研究均没有显著的疗效提高,近几年开始探索放疗同步免疫治疗。2022年 ASCO 上湖南省肿瘤医院报告了 180 例不可手术 HNSCC,分别接受根治性同步放化疗或同步放化疗联合 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗,3 年局部区域控制率分别为 61.1% 和 76.7% ($P = 0.024$),3 年 DFS 分别为 56.7% 和 72.2% ($P = 0.029$),3 年 OS 分别为 63.3% 和 78.9% ($P = 0.033$),两组的急性和晚期毒性差异无统计学意义。该研究是回顾性分析,然而 JAVELIN Head and Neck 100 前瞻性 III 期研究,对比根治性同步放化疗和同步放化疗同步以及序贯 Avelumab,共纳入 697 例局部晚期 HNSCC 患者,主要研究终点:无疾病进展生存(progression free survival,PFS),两组中位 PFS 的差异无统计学意义($HR 1.21$,95%CI 0.93~1.57)。同样的,2022 年 ESMO 公

布的 KeyNote412 研究,纳入 804 例局部晚期 HNSCC,随机根治性同步放化疗和同步放化疗同步以及序贯 pembrolizumab,主要研究终点:无事件生存(event free survival,PFS),两组中位 EFS 的差异无统计学意义($HR 0.83$,95%CI 0.68~1.03)。这两个 III 期研究是阴性结果,在筛选适合人群、PD-L1 抑制剂的选择和大范围高剂量的淋巴引流区预防照射等方面都受一定的质疑,尽管如此,亚组分析发现 PD-L1 高表达患者、下咽癌以及 HPV 阴性患者似乎更能从联合免疫治疗中获益。

另外,放疗联合免疫的最佳顺序一直存在争论。2022 年 ASCO 报道一项前瞻性 II 期研究,80 例中高风险的局部晚期 HNSCC 患者分别接受了同步放化疗同步 pembrolizumab 或者序贯 pembrolizumab,1 年 PFS 分别为 82% 和 89% ($P = 0.48$),1 年 OS 分别为 82% 和 95% ($P = 0.25$),两组 ≥ 3 级毒性分别为 95.1% 和 87.2% ($P = 0.2578$)。放疗序贯免疫组相比同步免疫组似乎有更好的疗效,未来需要 III 期研究加以证实。

对于无法耐受标准顺铂的 HNSCC 患者,放疗联合靶向和免疫治疗也是目前研究的一个方向。2022 年 ESMO 公布的 REACH 研究,纳入 275 例不可耐受顺铂的局部晚期 HNSCC 患者,随机分为:研究组(根治性放疗联合西妥昔单抗和 PD-L1 抑制剂 Avelumab)和标准治疗组(根治性放疗同步西妥昔单抗),主要研究终点为 PFS。标准治疗组和研究组两组 2 年 PFS 分别为 31% 和 44% ($P = 0.14$),2 年局部复发率 44% 和 34% ($P = 0.34$),2 年远转率 14.3% 和 5.4% ($P = 0.007$)。尽管两者生存预后数据差异无统计学意义,但研究组在数值上仍有一定的改善。有意思的是,Bonomo 等(2017,2022)报道了一项 I/II 期的放疗联合西妥昔单抗和另一个 PD-L1 抑制剂德瓦鲁单抗,该研究放疗靶区设计中将未照射的周围正常淋巴引流区剂量限制在 40 Gy 以下。由于全球新冠肺炎等原因,仅仅 9 例患者无法耐受顺铂的局部晚期 HNSCC 入组,研究中位随访 11.5 个月,结果显示三联治疗未显著增加毒性,随访中有 1 例出现肿瘤进展,2 例患者因新冠肺炎而死亡(无肿瘤进展),另外 6 例患者均是无瘤存活。该研究中保护正常淋巴引流区的照射联合靶向和免疫治疗的初步结果较既往 RTOG 数据有所改善。Ferris 等报道了 18 例局部晚期 HNSCC,接受放疗联合西妥昔单抗和 CTLA-4 抑制剂(Ipilimumab)的 I 期研究初步数据,3 年 PFS 和 OS 分别为 61% 和 72%,全组人群仅 5 例出现复发。该研究的随访时间长,而且采用 CTLA-4 抑制剂,整体疗效较前有所提高。上述 2 项小样本研究的探索,为未来放疗联合靶向和免疫治疗的治疗模式提供了有益的探索。

放疗被认为有强烈的免疫调节作用,尤其与立

体定向放射治疗联合时更为显著。Leidner 等评估 Nivolumab 联合 SBRT 新辅助治疗局部晚期 HNSCC 的安全性和降期率,其中第 1 组:5 例 HPV 相关口咽癌接受 Nivolumab 240 mg/Q2W 和大体肿瘤区 8 Gy \times 5 次的照射,第 2 组:5 例 HPV 相关口咽癌接受 Nivolumab 240 mg/Q2W 和大体肿瘤区 8 Gy \times 3 次的照射,第 3 组:6 例 HPV 相关口咽癌仅接受大体肿瘤区 8 Gy \times 3 次的照射,第 4 组:4 例 HPV 阴性 HNSCC 接受 Nivolumab 240 mg/Q2W 和大体肿瘤区 8 Gy \times 3 次的照射,治疗结束后第 6 周时行手术切除,术后病理提示全组 MPR 和 pCR 率分别为 86%和 67%,第 1 和 2 组的 MPR 和 pCR 高达 100%和 90%,第 3 组的 pCR 率也达到 50%,第 4 组的 MPR 和 pCR 分别为 60%和 20%。尽管这是一个小样本探索性研究,但初步结果表明免疫联合 SBRT 甚至单纯 SBRT 对于 HNSCC 可取得非常好的 MPR 和 pCR。同样的, Darragh 等分别采用 6 Gy \times 2 次、6 Gy \times 3 次和 6 Gy \times 4 次 3 种 SBRT 方案联合单次 Durvalumab 新辅助治疗 HPV 阴性的局部晚期 HNSCC,中位随访 16 个月,MPR/pCR 达到 75%,甚至 6 Gy \times 4 次的 MPR/pCR 高达 89%,该研究发现病理缓解患者的 SBRT 后效应 T 细胞增加、免疫抑制细胞减少以及抗原呈递增加。

4.4 大分割放疗

张焯、刘原照:

对于不能耐受化疗或其他药物治疗的虚弱患者,以及大于 80 岁的高龄患者,单纯放疗是唯一的选择。在放疗分割方式的选择上,超分割放疗在改善生存率上优于常规分割,但老年以及虚弱患者似乎并不能从超分割获益。大分割放疗较常规分割显著减少了治疗次数,同时可有效减轻肿瘤负荷。

Paris 等 1993 年首次报道名为“Quad shot”(RTOG 8502)的大分割方案,该方案为每周连续照射 2 d,3.7 Gy/次,每日 2 次,每 3~4 周重复一次,总计 3 个周期。39 例晚期头颈部肿瘤患者中,客观缓解率(objective response rate, ORR)达 77%,其中 11 例完全缓解(complete response, CR),总生存期为 0.5~31.0 个月,未出现严重早晚并发症。2019 年 Choudhary 等发起随机对照研究,比较“Quad shot”方案与常规大分割姑息放疗方案(30 Gy/10 f)的疗效及毒性。共纳入 50 例初诊的 IVB-IVC 期头颈部肿瘤患者,结果表明,两组间症状缓解相似(疼痛 57.17% vs 60.86%;吞咽困难 52.17% vs 60.86%;声音嘶哑 38.09% vs 43.85%),“Quad shot”方案组急性毒性明显较轻。但该方案的生物有效剂量仅达 60.05 Gy(α/β 值大

约为 10.5),患者整体完成率不高(37%~73%),有效维持时间短。

Bledsoe 等采用分段大分割放疗“split-course RT”方案研究,共 65 例不适合标准治疗的头颈部肿瘤患者,中位年龄 71(42~101)岁,放疗方案:30~36 Gy/10~12 f,间隔 3~5 周重复,2 周期,中位无局部失败生存期为 25.7 个月,中位 OS 为 8.9 个月,未观察到 G4-5 毒性。另一项纳入 202 例患者的随机对照研究(ELAN-RT),比较老年头颈鳞癌患者接受常规分割(70 Gy/35 f,每日 1 次,7 周)与每日一次分段放疗(30 Gy/10 f,间隔 2 周,25 Gy/10 f,6 周)的疗效及毒性,该研究已完成入组。整体来说“split-course RT”放疗方案患者的完成率高(89%~100%),有效率高(72%~91%),持续缓解时间较长(11.5~25.7 个月),因总体生物有效剂量达接近根治剂量,但患者的治疗毒性较“Quad shot”方案高。

Porceddu 等报道一项 II 期临床研究,纳入 35 例不可治愈的头颈部鳞癌患者行大分割放疗(Hypo 研究)。中位年龄 68(43~97)岁,放疗方案:30 Gy/6 Gy/5 f,2 周完成,部分局部加量 6 Gy。OR 为 80%,67%患者疼痛缓解。患者总体 QoL 改善,3 例患者无变化,5 例患者恶化。37%患者出现 G3 毒性。每周 2~4 次的大分割放疗,总体有效率较高(79.2%~88%),因单次剂量较大(4~6 Gy),治疗毒性相对较高。

2008 年 Agarwal 等回顾单中心 110 例中位年龄 55 岁的头颈部肿瘤患者接受每天连续大分割放疗(40 Gy/2.5 Gy/16 f 每天 1 次每周 5 次,有效患者加量至 50 Gy)。结果显示:OR 达 73%(其中 10%CR、63%PR)。1 年的 PFS 为 55.1%。14%患者发生 G3 皮炎,69%患者发生 G3,3%G4 黏膜炎。治疗期间,25%患者置管营养支持。AI-Magmani 等分析 158 例不适合接受根治性治疗的头颈部鳞癌患者接受大分割放疗。中位年龄为 68.5 岁,放疗方案(Christie 方案):40 Gy/2.5 Gy/16 f 每天 1 次,每周 5 次。结果显示:45%患者达到 CR,28%PR,6%SD,21%PD,中位 OS 为 17 个月。1 年局部控制率为 62%、DFS 为 32%、OS 为 40%。45%患者发生 G3 毒性,严重晚期毒性发生率为 4.5%。连续大分割放疗总体有效率高,持续缓解时间长,治疗毒性较大。

不同大分割放疗方案,虽放疗剂量及分割方式不同,但总体有效率或缓解率较高,均能达到姑息减症的目的。其中,每日连续大分割放疗(如 40 Gy/2.5 Gy/16 f)及每周两次大分割放疗(如 30 Gy/6 Gy/5 f,2 周,部分局部加量 6 Gy)因连续照射或单次剂量较大,患者急性毒性相对较高,治疗中需要密切的对症支持。Quad shot 方案虽治疗毒

性最小,但患者整体完成率不高(37%~73%),总体患者的持续缓解时间较短(3.1~4.4个月)。每日连续分段大分割放疗相关研究中患者完成率最高,持续缓解时间最长,毒性可耐受。另外,近年来开始探索中危术后患者的大分割研究探索,值得进一步研究。

4.5 放疗毒性的处理

姜新、张焱:

头颈部肿瘤放疗患者尤其是同步铂类化疗的患者,治疗过程中通常要经历中到重度的急性损伤以及顽固的慢性损伤,严重影响患者的生活质量。辐射损伤的主要机制是电离辐射通过直接作用或间接作用破坏细胞正常代谢,引起细胞死亡,进而引起一系列组织和器官的反应与损害。急性损伤机制主要是炎症反应、氧化应激反应以及上皮细胞的减少。晚期损伤表现为纤维化、血管损伤或实质损伤,可降低整体器官功能。临床工作中我们可通过多种方式进行预防和干预,以减轻头颈部肿瘤放疗毒性反应。

4.5.1 放射性口腔黏膜炎 通过小苏打或过氧化氢漱口水进行漱口是一种有效手段。口服药物(利多卡因、苯海拉明、抗酸剂、制霉菌素等配液)进行含漱也较为常用。帕利夫明(角化细胞生长因子)和多虑平(抗抑郁药物)经研究表面也能降低黏膜炎的严重程度,但不作为常规使用。同时,由于放射性口腔黏膜炎造成的营养不良也将影响患者的生活质量及治疗效果,应早期营养干预改善患者营养状态,避免治疗中断。

4.5.2 口干 口干在双侧颈部接受放疗的患者当中发生风险更高,通常放疗后1~2年才会得到明显缓解。放疗保护剂阿米福汀可能有效,但是副反应较重,耐受性差。临床中推荐患者使用刺激唾液分泌的糖果/含有木糖醇的口香糖、唾液替代品和漱口水。放疗过程中减少对唾液腺的剂量更为关键,需要放疗技术的不断提升。

4.5.3 吞咽困难 手术、化疗、肿瘤侵犯以及放疗均可导致患者喉和吞咽相关肌肉的损伤,导致吞咽困难。研究表明进行吞咽练习及康复锻炼可以改善吞咽困难。在HPV相关口咽癌等头颈部肿瘤治疗过程当中,降低治疗强度也较为关键,在保持肿瘤局部控制率的前提下尽可能地减少口干和吞咽困难等不良反应的发生。

4.5.4 放射性龋齿及放射性颌骨坏死 建议放疗前和放疗后进行牙科评估,放疗后3~5年内禁止拔牙以降低放射性颌骨坏死发生的风险。高压氧已经在预防和治疗两种情况下进行了前瞻性研究,

结果有好有坏,建议仅在放射性骨坏死的难治性病例中使用。药物治疗(己酮可可碱、维生素E、氯膦酸盐、抗生素和泼尼松等)经研究表明可减轻顽固性放射性颌骨坏死症状。

4.5.5 放射性甲状腺功能减低 放疗后应定期检查甲状腺功能,必要时给予左甲状腺素片等药物对症治疗。

4.5.6 颈动脉血管粥样硬化 颈部放疗可导致颈动脉血管粥样硬化发生率增加,并在治疗后几十年轻微增加中风的风险,放疗后应定期进行血管超声检查,必要时给予药物控制。

4.5.7 颈部肌肉纤维化 放疗后的颈部肌肉纤维化可导致患者肩颈僵硬及淋巴水肿,降低患者的生活质量。放疗期间及放疗后应进行颈部肌肉锻炼及按摩等物理治疗,预防肌肉纤维化。

4.5.8 放射性皮肤反应 保持受照射皮肤清洁干燥,避免衣物摩擦,防止局部皮肤损伤加重。类固醇激素、乳膏以及水凝胶敷料等治疗手段已广泛用于临床,并取得了较好效果。高压氧疗法、干细胞疗法以及激光疗法等许多新的治疗方法具有很好的疗效,可考虑试用,但仍需要一步密切临床观察。

5 头颈修复

李晓明:

头颈癌(head and neck cancer, HNC)是人体常见的恶性肿瘤,手术切除仍然是治疗这类肿瘤的主要方法之一。由于肿瘤部位特殊,发病隐匿,临床诊断时多数为局部中晚期。由于肿瘤的进展和局部扩散和侵犯情况不同,通常需要根据肿瘤的生物行为确定手术的安全切缘,采用不同的手术方式和策略进行根除肿瘤。但由于肿瘤侵犯的程度和手术切除范围的实际情况,肿瘤切除后都会留下不同大小和成分的重要缺损,给所在部位重要器官的结构和功能带来重大损害和影响。所以,采用适当的修复与重建方法对肿瘤切除术后留下的缺损进行一期修复与重建,是恢复器官结构和功能(如呼吸、发音和吞咽等)和外形、减少手术后并发症、缩短术后恢复时间以及提高患者生存质量的重要环节和必须手段。虽然头颈修复的手术技术和知识在今年得到不断普及和提高,但发展水平在国内不同地区和不同层级的医院发展还不平衡,国内头颈修复技术的普及和推广还有不少问题需要解决和探讨。本圆桌讨论召集国内头颈外科相关知名专家围绕国内头颈修复的发展现状、推广和普及策略、今后研究和方向等问题进行了讨论,各位专家结合自身的经验和体会发表权威意见,以求对国内本领域的发展起到一定引领作用。

李晓明:

作为头颈外科的知名专家,您如何评价头颈肿瘤切除术后缺损的特点以及修复重建的要求与理念的变化?

胡国华:

头颈肿瘤切除术后的缺损会导致解剖、功能和容貌等复杂的重建问题,需要局部、带蒂或游离皮瓣来恢复形态和功能。由于结构外露、功能复杂,头颈部的修复与重建极具挑战性。过去几十年,重建技术的持续发展带来更多的选择,出现了使用游离或带蒂皮瓣来重建术后缺损的趋势。在游离皮瓣涌现之前,胸大肌肌皮瓣和胸三角皮瓣是头颈部最常用的带蒂组织瓣。由于传统皮瓣自身的局限性,随着微血管技术的成熟,游离皮瓣的运用流行起来。但是,游离皮瓣有时间更长、并发症更多和医疗成本更高的不足。近年来,带蒂皮瓣岛状化和穿支化的出现,提供了蒂部更长、皮岛更薄的修复组织,能达到与游离皮瓣同等或更好的效果。游离和带蒂皮瓣各有利弊,修复选择需结合患者全身状况、疾病性质、可用资源和卫生经济学等综合考虑。

李晓明:

作为国内头颈修复方面的知名专家,您如何理解头颈修复技术的特点及适应证选择的问题?

陈晓红:

按照修复方法分类,头颈外科修复分为局部组织瓣和游离组织瓣,其技术各有特色。1979年 Ariyan 首次把胸大肌轴形肌皮瓣应用到头颈外科修复,揭开了局部组织瓣修复头颈部缺损的序幕。局部组织瓣的主要特点:①安全性高,易于操作,便于基层医院快速推广;②可供修复局部组织瓣不断增加,从胸大肌肌皮瓣拓展到锁骨上、颈瓣等十几个头颈胸部局部皮瓣,这些薄的皮瓣弥补了胸大肌等肌皮瓣不足;③新近发展的岛状制作技术,进一步提高了局部皮瓣的安全性,增加了皮瓣自由度,拓展了适应证,部分坏死率从 35% 下降到 4.7%。游离皮瓣已经应用 40 余年,这项技术特点:①供区隐蔽,美容效果好。②在部分专科医院和大的综合医院得到应用,但是总体数量仍然有限。③新近静脉吻合器使用,显著提高了游离皮瓣的成功率,静脉栓塞发生率尽在 0.6%;随着该项产品国产化,游离皮瓣将会得到更广阔的应用。具体适应证选择要考虑以下因素:患者局部因素和全身因素,医生团队的技术专长等综合因素考虑。比如,全身状况差或者有血管免疫疾病患者重建,就需要采用安全性好、时间短的局部皮瓣;如果患者局部呈现环周缺损就选择游离空肠,减少术后吻合口狭窄风

险。总之,头颈外科修复材料、方法、技术都在不断演进,各地加强学习班培训,全面提高我国头颈外科修复水平。

李晓明:

头颈肿瘤切除术后缺损修复技术在不断发展,您如何评价头颈修复方面的难点问题及解决途径?

李超:

头颈部肿瘤切除术后修复重建的目的不仅是恢复解剖结构及面容外形,更重要的是保持其正常的生理功能,同时为根治、超根治外科切除提供了安全保障,有利于提升肿瘤局部控制率。尽管最近几年修复技术快速发展但仍存在如下诸多问题与挑战,主要包括:①如何有效实现精度个体化的修复?②如何做到功能性修复与重建?③如何最大限度地减少继发性损伤?个人认为目前解决方向主要包括以下几点:首先可以通过计算机,虚拟现实,3D 打印及导航等数字化外科技术解决修复的精度。同时组织瓣修复时候不仅考虑血供重建,同时考虑神经等复合重建;另外随着组织工程技术及干细胞研究的发展,有望解决目前自体组织移植修复为主的现状,从而减少继发性损伤。

李晓明:

头颈修复是一个复杂的问题,修复材料的选择也多种多样,您如何看待人工合成材料和组织工程材料在头颈修复中的地位、作用及应用前景?

华清泉:

中晚期头颈肿瘤的手术往往会造成严重的功能缺损,如何重建功能是头颈外科医生面临的一个巨大挑战,目前临床上主要的修复材料集中在各种邻近皮瓣及游离组织瓣的应用,这些方法在修复受区缺损的同时不可避免地造成供区的损伤。而目前 3D 打印技术与组织工程学、再生医学深度融合,在头颈修复领域展现了广阔的应用前景,尤其在鼻翼软骨、耳软骨和气管软骨的再生重建方面取得了突飞猛进的发展,但针对复杂脏器和复合组织的构建现阶段仍难以满足要求,比如皮肤附属器(毛囊、汗腺等)的再生,肌肉组织的血管化和神经支配等。相信随着组织工程技术的进步以及新材料的不断研发,在不久的将来,其一定可以做到更精确、更安全、更符合正常生理功能的头颈修复。

李晓明:

头颈修复技术的发展和在不同医院发展现状有所不同,如何在不同层级医院普及和推广各类修复实用技术?

潘新良:

头颈部修复材料和技术种类繁多,依据难易程度可大致分为两类:一类是距离受区相对较近的局部带蒂组织瓣,如带状肌瓣、舌根组织瓣、颈阔肌皮瓣等,该类相对较易掌握,基层医院可通过参加大型三甲医院的头颈外科中心的短期技术培训掌握并有序开展该类技术。第二类是距离受区相对较远的组织瓣,如胸大肌肌皮瓣、胸锁乳突肌锁骨骨膜瓣及各类游离皮瓣,此类修复技术往往需要大量的实践积累,且需同时组建专业的麻醉、护理团队,短期指导难见成效,因而建议具有开展该类技术经验的头颈外科中心对下级医院进行点对点指导和长期的技术支持,以保证此类技术高效、安全地开展。

李晓明:

随着修复理念和策略的不断发展头颈修复的技术和方法也在不断进步,您认为今后头颈肿瘤切除术后缺损修复的发展方向 and 重点有哪些?

房居高:

头颈肿瘤切除术后缺损修复的发展方向是切除肿瘤的同期修复重建,考虑全部功能和美容需求,个体化的方案设计和实施,比如上颌骨肿瘤切除术后,对上颌骨缺损的范围进行分类,根据患者的年龄、缺损区域的功能状况、对手术后的生存质量比如咀嚼等的要求、家属的康复的支持与配合程度等,选择局部带蒂组织瓣、游离软组织瓣或游离骨组织瓣进行修复重建,在手术前应用AI辅助的可视手术系统进行模拟手术切除及修复,如果计划应用骨组织瓣重建,术前使用3D打印骨成型;显微手术后应用红外多普勒血流监测仪对移植瓣的血运进行监测。总之,头颈肿瘤术后缺损的修复重建的方向可能是:①携带感觉神经的美容加功能的四维修复重建;②AI辅助的可视外科手术模拟系统的应用;③3D打印的颌面骨性重建;④跨颅底的血管神经重建;⑤微创的修复重建技术;⑥游离组织瓣术后的血流自动监测;⑦干细胞及再生组织工程技术;⑧可能的面部移植(换脸术)。

6 中国 HPV 阳性头颈肿瘤的发病情况及医疗应对**6.1 发病情况****毛薇、董频:**

越来越多的研究发现 HPV 感染与头颈癌(head and neck cancer, HNC)相关。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC):2020年中国头颈部肿瘤新发103 000例,占比为2.62%,死亡51 000例,占比2.1%。

HNC 的病理类型中,最常见的恶性肿瘤是鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)及其变异型。有研究证实,在各类型头颈部鳞癌中,基底样 SCC 与 HPV 感染明确相关,最常见于口咽部,即扁桃体或舌根部;其余疣状 SCC、梭形细胞 SCC 和鼻咽癌未发现与 HPV 有关。口咽癌 HPV 阳性率为 50.46%~84.30%,口腔癌和喉癌病例中的 HPV 阳性率分别为 4.30%~11.00%、4.60%~11.00%。

6.2 医疗应对**毛薇、董频:**

目前的大多数研究认为,HPV 相关的 HNC 生存率更高、预后更好。此可能是因为 HPV+ 的患者普遍对治疗更敏感。据此,我们推荐对 HNC 初发患者进行常规检测 HPV,以进行更针对性治疗。基于 HPV 是 HNC 的一个诱因,HPV+HNC 患者确诊时往往年纪较轻,因此此类患者中高血压、充血性心力衰竭、脑血管疾病和慢阻肺等共病的发生率显著更低。

目前另一项较为领先的治疗为免疫治疗。从当前数据来看,免疫治疗延长了生存期,特别值得一提的是,HPV+HNC 患者似乎显示出了更好的预后。

三是进行一级预防。现在上市的预防性 HPV 疫苗有 4 种类型,与头颈癌相关的 HPV 感染主要集中在 16 型。现在上市的 4 种疫苗均能有效的预防 16 型。葛兰素史克公司研发的 Cervarix 于芬兰发起了一项社区随机试验验证了 HPV 疫苗对口咽癌的保护作用,并且对疫苗以外型别的口咽癌表现出保护性。

7 复发性鼻咽癌手术治疗进展**文卫平:**

10 余年前,中国学者的声音很难被国际主流学界听到并采纳,中西方在鼻咽癌的治疗推荐方面存在明显差异。比如针对局晚期鼻咽癌,西方推荐同步放化疗(CCRT)后接受辅助化疗,而我国推荐 CCRT 前接受诱导化疗。2017 年以前的国际指南(NCCN)中,辅助化疗的优先级高于诱导化疗。随着中国学者开展的临床研究结果公布:CCRT+PF 辅助化疗未能优于 CCRT;TPF 诱导化疗+CCRT 优于 CCRT;GP 诱导化疗+CCRT 优于 CCRT,国际指南中诱导化疗的推荐级别逐渐提高,由 3 类提高到 1 类。

随着治疗生存率不断提高,鼻咽癌治疗后的并发症越来越受到关注,如放射性骨坏死,放射性脑

病、颈内动脉假性动脉瘤等。中国学者总结了大量经验,如带蒂黏膜瓣或颞肌瓣修复鼻咽颅底缺损,贝伐珠单抗治疗放射性脑坏死,血管内支架或栓塞处理颈内动脉损伤等。复发鼻咽癌(rNPC)作为另一种意义上的治疗后并发症,生存率较差,中国学者在内镜手术切除 rNPC 的道路上不断探索,获得了局部 rNPC 内镜微创手术优于调强放疗的 I 类循证医学证据,并写入 CSCO《鼻咽癌诊疗指南》。

当前,鼻咽癌的高质量临床研究主要出自中国,不仅国际指南引用越来越多中国研究,中国学者也开始参与国际指南撰写,中国经验正逐渐被世界采纳并成为主流。

文卫平:

南方鼻咽癌居多,在原发性鼻咽癌的治疗,外科团队是如何这鼻咽癌这一大类非外科干预性疾病的 MDT 会诊中发挥作用?

陈晓红:

由于鼻咽癌本身的特殊性,放疗是目前最主流的原发性鼻咽癌根治手段,效果好。即便如此,术科(尤指耳鼻咽喉科)大夫在原发性鼻咽癌的 MDT 会诊中依旧可以发挥作用。①绝大多数初发鼻咽癌患者初诊于耳鼻咽喉科,鼻内镜下活检明确诊断后,一般会由耳鼻喉科大夫发起 MDT 会诊。②对于鼻咽病灶深在的鼻咽癌,局麻活检往往未能取到肿瘤组织,通常会由鼻科大夫在全麻下行鼻内镜手术切开活检以明确诊断。③放疗后鼻咽残留或颈部残留病灶,挽救性手术是非常重要的补救措施。④针对 T1N0M0 的早期鼻咽癌患者,虽有回顾性研究在经过挑选的 T1N0M0 鼻咽癌患者中成功实施了鼻内镜手术,但鼻内镜手术是否可以替代放疗仍存在很大争议,期待前瞻性临床试验(NCT03353467)能够回答这个问题。

8 MDT/MTB 在头颈肿瘤诊疗中的应用

陈晓红:

头颈肿瘤解剖关系复杂、重要器官密集、病理类型繁多、安全切缘受限,在肿瘤治疗的决策中,多学科团队决策是现实需求。始于英国的 MDT,现已成为推行肿瘤规范化治疗最有效的手段之一。落地中国 30 余年,目前仍面临推广程度有限、决策水平有待提升、可及的设备技术制约等三大矛盾。本小组将以这三大问题为中心,展开深入讨论,为提高我国头颈肿瘤总体疗效建言献策。

陈晓红:

作为中华医学会和中国医师学会头颈外科分

会头颈学组组长,您如何评价头颈肿瘤 MDT 过去 10 余年在我国的推广应用?

李晓明:

头颈癌治疗需要采取 MDT 参与已取得共识,其核心是以患者为中心,以多学科专业人员为依托,为患者提供科学的诊疗服务模式,具体通过 MDT 病例讨论会形式开展。国内开展头颈癌 MDT 治疗近十余年发展较快,在很多大的医学中心和三甲医院,对于复杂和棘手的局部晚期和复发转移头颈癌开展以头颈外科医师为主导的 MDT 治疗,对头颈肿瘤的规范化治疗起到了积极推动作用。但总体上讲,MDT 概念和策略的普及和应用在国内还没有得到普遍开展,有些医院特别是基层医院还没有开展或开展的不够规范,为了进一步提高我国头颈肿瘤的治疗水平,需要不断推进头颈癌 MDT 治疗的理论、策略及方法,这一任务仍然任重道远。

陈晓红:

贵单位 MTD 历史悠久,请向全国同行分享经验。

刘绍严:

MDT 是团队协作,但患者首诊外科,所以通常外科是团队的组织者和领导者,所以外科团队的工作作风对于团队的文化起到至关重要的作用。首先需要尊重团队每个成员的学术观念,要公平、公正对待每一个学术不同声音,不可以唯外科论,不可以唯资历论。第二,必须有高级别文献支撑,按照循证医学的证据登记作为最重要的依据。

陈晓红:

您是如何处理团队诊疗意见分歧(没有循证医学依据判别时)?

易俊林:

综合治疗是肿瘤治疗的基本原则之一,MDT 是保证治疗决策正确的实现方式。为解决意见分歧,首先,MDT 团队的每一个成员要代表该学科的最高水平,同时对涉及到各学科都要有非常深入了解。其次,各学科需要充分表达提出建议的理由、依据。多听取其他专业的意见,在没有循证医学证据时,需要多听取经验丰富的专业、专家的意见。第三,以科学态度,充分讨论分歧的原因。基于对原因的分析,找到科学问题,如有可能,开展相应临床研究、解决分歧、促进专业发展。第四,最终决策时,请患者和家属参与,充分说明各种方案的利弊,考虑患者心理、社会、生活质量需求,让患者参与决

策中。

陈晓红:

南方鼻咽癌居多,在原发性鼻咽癌的治疗,外科团队是如何在鼻咽癌这一大类非外科干预性疾病的MDT会诊中发挥作用?

文卫平:

放疗是目前最主流的原发性鼻咽癌根治手段,效果好。即便如此,术科(尤指耳鼻咽喉科)大夫在原发性鼻咽癌的MDT会诊中依旧可以发挥作用。①绝大多数初发鼻咽癌患者初诊于耳鼻咽喉科,鼻内镜下活检明确诊断后,一般会由耳鼻咽喉科大夫发起MDT会诊。②对于鼻咽病灶深在的鼻咽癌,局麻活检往往未能取到肿瘤组织,通常会在全麻下行鼻内镜手术切开活检以明确诊断。③放疗后鼻咽残留或颈部残留病灶,挽救性手术是非常重要的补救措施。④针对 $T_1N_0M_0$ 的早期鼻咽癌患者,虽有回顾性研究在经过挑选的 $T_1N_0M_0$ 鼻咽癌患者中成功实施了鼻内镜手术,但鼻内镜手术是否可以替代放疗仍存在很大争议,期待前瞻性临床试验(NCT03353467)能够回答这个问题。

陈晓红:

对于一个疑难疾病判别,外科组和非手术组生存期疗效相当时,贵团队做出选择的依据是什么?

董频:

MDT决策主要依据3项。①根据肿瘤原发部位和术后愈合情况。当瘤体过大产生压迫症状及影响患者的神经功能时,可行手术部分切除,剩余部分使用放疗等补充治疗。②患者选择更加有效的治疗方法。根据肿瘤病理,在预估生存期相当时,根据部分肿瘤指标选择更加敏感、副作用更小的治疗手段。③患者全身状况的评估。对存在全身状况差、不适宜手术的患者,一般先行非手术治疗。

陈晓红:

在MDT中,当不同大夫对治疗方案发生分歧时,目前也没有充分为文章依据作为判别依据,您是如何处理这种分歧的?

王亮:

在没有指南和专家共识的情况下,不同专业背景造成的认知差异,是存在MDT分歧的最主要原因。在MDT讨论过程中,优势学科慢慢成为本领域疾病领导力量。如郑州大学一附院MDT团队中,病理科肿瘤分子诊断上、肿瘤内科淋巴瘤综合治疗、机器人外科团队在各自的领域,具有权威性。

总之,首先分析产生的原因,之后结合各种因素作出决策。对指南共识指导、会诊专业临床经验、患者疾病特点、治疗期望值、依从性、经济条件、家庭成员支持等综合进行分析,选择对于患者最有利的治疗方案。

陈晓红:

MDT决策中,依据疗效作为最佳选择依据,很多患者经济原因,并不能按照计划完成方案,您团队如何针对这些患者制定方案?

王琰:

患者因为各种原因不同意完整治疗方案后,对策包括:①建立信心。如新辅助治疗,如果效果好,由于患者建立信心,接受后续综合治疗。②节省费用。对于经济困难患者,在综合考量疗效前提下,选择病例选择单一治疗模式,可以节省治疗费用。

由于患者对医学了解和治疗预期千差万别,无法按同一方案解决所有问题。评估肿瘤恶性程度、范围、全身状态判断其预后。如果首选外科手术,争取R0切除;如果首选非手术治疗,在综合多因素后,选择一个最有利于患者预后、临床可及的治疗方案。

陈晓红:

在专科医院中,MDT推行有哪些困难?如何克服这些困难?

彭歆:

专科医院由于肿瘤综合治疗的相关多学科团队建制不全,尤其是缺少放疗和肿瘤内科专业人员,因此开展MDT存在一定的困难。专科医院经验:①院际间合作查房,讨论制定治疗方案;②线上病例讨论,由于不同医院的多学科团队同时现场参加讨论存在一定困难,因此线上的多学科病例讨论成为专科医院开展MDT的一种形式;③专科医院引进部分放疗和肿瘤内科专业人员,虽然便于开展多学科讨论,但依然存在治疗经验及治疗设备不足的问题,难以保持治疗的连续性。

韩正学:

关于专科医院开展MDT,有很大的困难,主要是相关团队人员结构的缺乏。专科医院,特别是口腔医院,头颈肿瘤科室以外科治疗为主,没有其他兄弟科室的帮助和支持,需要联合其他综合医院的放疗科,内科,检验科等配合。在相互配合方面,不如综合医院便利。

陶磊:

在专科医院的 MDT 建设工作中,可能会受限于医院综合学科设置不足的限制,在患者的全身情况评估和心脑血管疾病等合并症的治疗方面缺乏专科医师的参与指导。

为解决这些难题,可以安排相关人员外出学习相关业务技能并取得相应资质,另外以院外会诊的形式甚至组建跨院 MDT 合作团队。如今,线下+线上结合的 MDT 模式也收到了很好的效果,值得进一步探索和推广实施。

陈晓红:

MDT 团队有多支研究队伍,对一个疾病治疗,每个队伍都有自己的选择偏好,当您主持一个会议时,是如何平衡这些矛盾,避免决策偏歧?

郭晔:

作为 MDT 主持,首先要摒弃对于自身学科的内限制,保持客观中立立场,充分听取不同学科的讨论意见。其次,要基于循证学依据和指南共识的推荐,有理有据地分析讨论中的分歧。再次,要根据本中心不同学科的临床能力,在不违背治疗原则的前提下追求最佳治疗结果。最后,要充分告知患者和家属不同治疗手段的利弊,尊重并听取其意见作为重要的治疗选择参考因素。

桂琳:

MTB 在 MDT 基础上联合分子生物学、遗传学、生物信息学、分子病理等专家,共同对肿瘤患者的基础信息、诊疗史、影像学、病理学表现以及肿瘤基因组变异情况进行解读和讨论,为肿瘤患者的精准治疗提供策略和方案。

MDT/MTB 是循证医学基础上的个体化治疗。MDT/MTB 需要团队慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳临床研究证据,同时结合临床医师的专业技能和长期临床经验,考虑患者的价值观和意愿,完美地将三者结合在一起,制定出具体的治疗方案。

陈晓红:

您是 MDT 积极推动者,现在又参与 MTB 的工作,您如何看待两者的区别?

刘原照:

MDT 已经在国内三甲医院广泛开展。MTB 主要目的是从分子层面讨论肿瘤治疗问题。MTB 将综合分析和考量患者肿瘤临床特征、基因变异情况、药物毒性、超适应症用药的保险覆盖范围和目前可及的临床试验等因素,提出更精确的以患者为

中心的个性化临床诊疗方案。以北京同仁医院及北京医院等专家为主运行 5 年的腺样囊性癌多学科团队及 2023 年成立的头颈部 MTB 学会的实践表明,MTB 使得相关肿瘤的治疗水平更上一层楼。

国内 MTB 刚刚起步,MTB 将弥补 MDT 的不足,虽然 MTB 的重要性日益凸显,但其定义、标准、指南、基本要求等问题尚需要进一步完善。

陈晓红:

分子病理诊断已经应用到临床治疗方案决策中,请您展望未来 MTB 诊断中分子病理的价值?

朴颖实:

分子病理从理论研究层面越来越多地迈入临床应用领域,国家卫健委颁布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020 年)》明确指出:抗肿瘤药物临床应用需在病理组织学确诊后或基因检测后方可使用,在国内很有必要广泛推行 MTB。分子病理检测涵盖多种检测技术,病理医师会根据患者所患疾病种类及情况的不同,选择最为合理的检测手段及检测项目,为患者的个体化诊疗保驾护航。

陈晓红:

医学影像从传统诊断已经向疗效预判、医疗决策提供指导意见,请您影像组学展望未来可能对 MDT 和 MTB 的贡献?

鲜军舫:

首先,在头颈肿瘤疗效及预后方面,影像组学有望帮助提高预测疗效及预后的效能。虽然头颈鳞癌的 TNM 分期与肿瘤局部控制率和总体生存期显著相关,相同分期患者预后和治疗效果仍存在很大差异。影像组学通过高通量提取影像特征,在肿瘤疗效及预后预测方向具备良好的应用前景。其次,影像组学与病理组学、基因结合,提高影像组学特征的可解释性,并进一步基于肿瘤组织形态学、微环境等特征提高疗效及预后预测的效能。最后,影像组学有望为评估肿瘤分子边界提供更多定量参考依据。

陈晓红:

MDT 目前很多没有收费标准,请问收费有何建议?进行多学科病理讨论,尤其是线上讨论,哪些患者某些信息是绝对必须隐去的?

武峰:

当前 MDT 的收费标准均由各医院自行确定,一般参照会诊专家人数收费,金额相差较大。目前物价部门对于 MDT 诊疗模式没有明确的收费标

准,每个医院的收费标准不统一,这样无法体现MDT团队人员的劳动价值,一定程度上影响MDT服务模式的推广应用。

MDT线上讨论时,需要切实保护患者隐私,并需对所有可识别患者身份的个人信息进行脱敏处理。《民法典》第1034条第3款规定:“个人信息中的私密信息,适用有关隐私权的规定;没有规定的,适用有关个人信息保护的规定。”与个人相关的信息如果不属于隐私权保护的范畴,但具有“可识别性”的特征,则可以作为个人信息保护,应当遵从个人信息保护的要求和规定;而对于构成隐私的个人信息,可以受到隐私权和个人信息的双重保护。

陈晓红:

您对我国MDT和MTB在我国基层医院推广,有哪些具体建议?

潘新良:

肿瘤的治疗已从经验医学时代、循证医学时代进入到精准医疗、个体化医疗时代。MDT/MTB是基于对肿瘤深入研究和认识建立起的先进诊疗模式,也必将成为肿瘤诊疗的规范化模式,推动肿瘤诊疗向精准化、个体化迈进。事实证明该模式对提高患者生存率和改善患者生活质量有益,是值得推广的。

然而,受限于专业人才数量、设备、资金、检测手段和病源数量,现阶段在基层医院全面开展MDT/MTB面临较大挑战,建议基层医院首先寻求与已开展MDT/MTB的大型三甲医院建立长期合作机制。一方面通过学术交流、人才进修、会诊与转诊的方式学习理念、积累经验,另一方面依托上述条件逐步建立规范和完善的体系。与此同时,呼吁大型三甲医院尽量向基层医院共享其开展MDT/MTB的硬件资源,帮助基层医院建立规范化的多学科讨论,最终使更多患者获益。

陈晓红:

您对MDT团队的文化建设有什么建议?

黄志刚:

MDT的诊疗模式和传统的医学个人经验治疗模式既有区别又有联系。MDT需要团队每个人把自己最好的经验风险给团队,同时又需要团队领导去伪存真,在众多的决策中优势比较,根据患者做出个体化决策。重要做好以下三个方面工作,团队文化非常重要,既要民主,又要集中;既要尊重指南和数据,又要考虑患者个体化选择;既要借鉴老教授的个人经验,又要重视年轻人掌握的meta分析

等客观数据。

陈晓红:

感谢各位教授精彩发言!总结大家的意见,首先,坚持以患者为中心是MDT决策的首要原则。既重视患者生存期、生活质量等客观指标,也要尊重患者主观诉求。其次,坚持指南共识和个体化方案的有机结合。既要尊重既往的高级别证据,又要实事求是考虑患者经济社会角色等个体化因素,做出可及性的治疗决策。最后,积极鼓励对目前没有指南指导的疑难病症踊跃开展临床试验。

9 关于外科技创新、规范化培训、医学伦理

潘新良:

近年来,随着现代科学技术的飞速发展,医学科学新技术层出不穷,生物医药领域不断有新的突破,大数据、人工智能、机器人手术、腔镜手术不断应用于临床,受益于这些新技术的应用和推广,我们头颈外科也得到了飞速发展。关于近年来我们头颈外科在技术创新方面取得了哪些进展,在应用推广过程中如何做好规范化的培训与推广,如何兼顾好医学伦理,未来还会有哪些创新技术或手段应用于临床。带着这些问题,我邀请了白求恩国际和平医院的李晓明教授、重庆医科大学附属第一医院的胡国华教授、哈尔滨医科大学附属第二医院的刘鸣教授、首都医科大学附属北京同仁医院的房居高教授进行讨论。

房居高:

基于解剖学发展、新设备的研发、人工智能的应用,头颈外科手术技术也有了明显的提高和改进。①基于解剖学的发展,新的手术入路和手术方式增加了肿瘤切除的彻底性和提高了手术安全性,比如声门旁间隙入路切除下咽癌、颌下咽旁间隙入路联合鼻内镜切除鼻咽癌口咽癌及修复、经口咽旁间隙肿瘤切除、复发鼻咽癌的颅底广泛切除及同期修复重建。对全身各种皮瓣再细化的解剖学研究,催生了多种用于头颈缺损修复重建组织瓣新应用,比如颌下穿支皮瓣的再广泛应用、锁骨上及上胸穿支皮瓣的应用等,都为头颈肿瘤的切除提供了安全保障。②新的设备的研发及临床的应用,比如激光、低温等离子、术中神经监测设备、术中导航设备、高清内镜、能量止血器械等,为咽喉肿瘤微创手术、甲状腺肿瘤的微创手术、鼻颅底微创手术提供了硬件保证和提高了手术安全性。增加了头颈肿瘤微创手术的比例和概率。③人工智能技术的应用,为头颈外科新技术提供了新思路新方法,比如3D打印辅助颌骨修复重建,使得颌骨术后更加接

近自然原生态的美丽。手术机器人的应用,为咽喉肿瘤、甲状腺肿瘤的微创手术提供了有力武器。术中核磁共振的应用,为颅底肿瘤切除的彻底性提供了保证。

刘鸣:

①认真评估新技术的安全性和有效性。在推广新技术之前,需要进行科学的临床试验和评估,以确保它的安全性和有效性。在推广阶段向公众明确,以便患者和医生都能做出明智的决定。②尊重患者的自主权。患者有权选择接受或拒绝任何治疗,并应该获得关于治疗的详细信息,包括风险和益处。医生应该尊重患者的决定,并确保患者具有充分知情同意。③确保隐私和保密。推广新技术时,需要遵守相关法规和道德原则,保护患者的隐私和保密性。医生必须告知患者有关其个人信息如何使用和共享的细节,以及他们可能会收到哪些通知。④反思并监测技术的使用。在推广新技术之后,需要监测技术的使用情况,并反思技术的应用方式,以确保其安全性和效果。及时总结提供临床数据,可以用于指导治疗决策,并为医生提供了更好的反馈和改进机会。

胡国华:

近年来,重建技术、微创手术、免疫治疗和人工智能等新技术的推出和应用,显著提升了头颈外科的综合治疗水平和核心竞争力,为亚学科的可持续发展提供了有力保障。如何做好规范化培训及推广,最大限度发挥新技术的经济效益和社会效益,让患者获益?①提高认识水平,充分调动医务人员的积极性,强化临床积累,重视知识产权,鼓励原始创新;②加强新技术的学习,重视规范性的实践,注重技术骨干的培养,形成特色技术优势;③加强组织工作,增强医院之间的技术协作和资源共享,拓宽推广渠道,尤其加强与基层医疗机构的沟通交流,通过示范、指导、培训等方式,鼓励和帮助基层医疗机构推广使用适宜新技术;④完善应用流程,制定管理措施,保障新技术规范化培训与推广的安全性、有效性、经济性和持续性。

李晓明:

现代科学技术飞速发展并在医学领域不断拓展和应用,使得许多新技术、新策略和新手段在头

颈外科领域的应用会有突破性进展。其中包括大数据和人工智能技术(如影像组学和三维数字影像技术、人工智能诊断平台等)在头颈肿瘤诊断中的应用将提高诊断和治疗的质量和水平;各类人工合成材料(如纳米材料)、组织工程和干细胞技术合成头颈修复所需要的特殊组织、器官,为组织修复和功能重建提供可靠的材料和方法;3D打印技术合成头颈修复所需的贍附体(如义耳、义鼻和义眼等)、生物3D打印合成头颈部人体组织和器官(如人工气管),使器官的结构和形状以及材料的生物相容性更加接近生理状态;基于现代通讯技术如5G(未来的6G)的远程操控机器人手术在未来不远的时间内也会应用于头颈外科的临床实际中,实现手术操作更加精细化和智能化;头颈部的器官移植(如全脸移植和喉移植)技术已经出现,相信在不久的将来也会有新的突破和进展。

潘新良:

每一项头颈外科的技术创新都是起源于临床问题,最终回归到临床应用的闭环。好的技术创新应首先基于临床医生对疾病病理生理过程、解剖、患者诉求等因素的充分理解,在患者获益最大并符合医学伦理要求的前提下勇于突破固有思维,在实践过程中应不断论证其有效性、实施难度以及经济因素等等,兼顾技术的临床应用价值和可推广性。头颈外科的技术创新难度相对较大,医学会在鼓励创新的同时应联合各大头颈外科中心提供必要的理论和技术支持,并严把审核关和准入门槛,这样才能保证头颈外科的技术创新朝着健康、可持续发展的方向。

各位教授都发表了高见,无论是诊断评估、手术方式、修复重建还是综合治疗,在这些创新性技术的推动下,我们头颈外科取得了快速发展与进步,国内本领域的各位专家借助医学会、杂志等学术平台也推出了新技术应用的诊疗指南和专家共识,并且通过各种学术交流渠道进行推广与应用,进而做到标准化与规范化的使用,在应用过程中严格遵守医学伦理规范,实现患者治疗效果最大化。相信随着科学技术的不断进步,还会有越来越多的创新性技术应用于医学,推动我们头颈外科的高质量发展!

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(收稿日期:2023-08-19)