

下咽癌治疗的研究进展

童运乾, 赵化荣*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

下咽癌在解剖学上下咽包括侧咽、后咽壁、梨状窝和通向食管入口的环状后区。在临床实践中, 下咽癌经常出现在晚期, 严重影响了患者的生活质量。尽管头颈部癌症的整体肿瘤学治疗取得了进展, 但下咽癌的预后仍相对较差, 多年来生存率仅略有改善。下咽癌近50%的患者在诊断后的第一年内复发, 且多为远处转移。下咽癌的可用治疗方案包括手术、放疗或化疗, 具体取决于临床阶段和共病情况。下咽癌症的治疗仍然是一个挑战, 需要多学科的方法来制定最佳治疗方案。总体目标是优化存活率, 并在从肿瘤学角度看可行时提供功能性器官保存。本文围绕下咽癌治疗, 基于证据的治疗方案进行全面综述, 特别关注器官保留模式的演变。

关键词

下咽癌, 手术, 器官保留

Research Progress on the Treatment of Hypopharyngeal Cancer

Yunqian Tong, Huarong Zhao*

Tumor Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Hypopharyngeal cancer anatomically includes the lateral pharynx, the posterior pharyngeal wall, the pyriform fossa and the posterior cricoid region leading to the entrance of the esophagus. In clinical practice, hypopharyngeal cancer is frequently seen in advanced stages, which severely affects the quality of life of patients. Despite advances in the overall oncologic treatment of head and

*通讯作者。

neck cancers, the prognosis for hypopharyngeal cancer remains relatively poor, with only modest improvements in survival over the years. Nearly 50% of patients with hypopharyngeal cancer recur within the first year of diagnosis, and most have distant metastases. Available treatment options for hypopharyngeal cancer include surgery, radiation therapy or chemotherapy, depending on the clinical stage and co-morbidities. The treatment of hypopharyngeal cancer remains a challenge and requires a multidisciplinary approach to develop optimal treatment options. The overall goal is to optimize survival and provide functional organ preservation when feasible from an oncologic perspective. This article provides a comprehensive review of evidence-based treatment options around hypopharyngeal cancer treatment, with a particular focus on the evolution of organ preservation paradigms.

Keywords

Hypopharyngeal Cancer, Surgery, Organ Preservation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简述

1.1. 流行病学和病理生理学

下咽癌相对罕见, 约占所有头颈癌的 3%。下咽癌是所有头颈癌中预后最差的一种, 5 年总生存率约为 30%~35% [1] [2]。从组织学角度来看, 绝大多数下咽肿瘤是鳞状细胞癌。下咽鳞状细胞癌(HSCC)患者主要为男性, 通常有吸烟史(90%)和酗酒史(50%) [3], 美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)的流行病学数据报告称, 下咽癌患者平均年龄为 63 岁, 75%为男性, 70%以上为白种人[4]。除了吸烟和饮酒, 其他报告的危险因素包括 Plummer-Vinson 综合征和胃食管反流。目前, 尚未发现人类乳头状瘤病毒(HPV)在下咽鳞状细胞癌的发病机制中发挥重要作用[5]。

下咽的解剖结构主要通过其独特的淋巴和血管解剖结构来告知疾病的自然进展, 这使得肿瘤很容易转移到颈部淋巴结盆地和远处。该区域丰富的淋巴网络主要流向颈淋巴结(II~IV 级)和咽后淋巴结[6] [7]。在上气消化道中, 下咽与附近的结构如口咽、喉和颈食管密切相关。然而, 下咽亚区(咽后壁和侧壁、梨状窝和环状后区)的结构可能允许肿瘤在撞击或侵袭这些附近结构之前大量生长。此外, 下咽癌症的许多症状和体征可能因药物滥用而延迟, 或与其他良性疾病混淆例如反流、上呼吸道感染或吸烟相关刺激[7]。这些因素使下咽肿瘤的早期识别具有挑战性, 并增加了初次出现时晚期疾病的可能性。

1.2. 临床表现

患有下咽肿瘤的患者可能无症状, 直到发生喉部侵犯或淋巴结转移。早期疾病的症状是非特异性的, 可能模仿良性疾病, 如咽喉反流或眼球感觉。梨状窝内的肿瘤在柔性纤维喉镜检查中难以可视化, 常规成像如计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)可能会漏掉。由于难以在临床甚至大体病理检查中识别其位置, 下咽原发性肿瘤有呈现粘膜下延伸的趋势。最常见的症状是吞咽困难, 50%的患者伴有喉咙痛、声音嘶哑或眼球感觉[2]。下咽具有强大的淋巴网络, 使肿瘤能够早期扩散到颈部和咽后的淋巴结盆地, 并增加远处转移的机会[2]。据报道, 大约 6%的下咽癌症患者在最初表现时有远处转移, 高达 60%的患者在整个治疗或监测期间的某个时间发生转移[4]。

1.3. 诊断和预后

下咽癌的治疗高度依赖于及时诊断和准确分期。与其他头颈癌一样, 需要进行完整的病史和身体检查, 并进行全面的头颈部检查, 包括柔性纤维喉镜检查。如前所述, 当临床怀疑为下咽癌时, 纤维喉镜检查可能不充分。因此, 需要在麻醉下进行直接喉镜检查 and 活检, 以提供全面的评估。绝大多数下咽恶性肿瘤起源于鳞状细胞癌, 但需要通过活检进行病理诊断, 以考虑炎症、感染性、良性和恶性肿瘤等多种可能性。

由于大多数下咽癌在诊断时都是局部晚期, 因此建议使用高分辨率成像(如 CT 对比或 MRI)来评估原发部位和区域淋巴管。考虑到粘膜下扩散的可能性, 一些人倾向于将 MRI 作为首选成像方式[8]。超声是另一种成像方式, 已被推荐为对颈部淋巴结进行经济有效的非侵入性评估, 但对于评估原发性肿瘤部位并不优选[9]。考虑到远处转移的可能性增加, 建议进行胸部成像, 通常使用胸部 CT 或 PET/CT (如果可用)进行。多学科护理是治疗前咨询和咨询营养服务、言语和吞咽专家的常规部分, 所有患者都应考虑口腔科评估。

尽管在许多头颈癌的治疗方面取得了医学进步和肿瘤学的进步, 但下咽癌的预后仍然相对较差, 多年来生存率仅略有改善[1]。复发很常见, 因为近 50% 的患者在诊断后的第一年内复发, 并且经常被诊断为远处转移。例如, 对下咽癌患者的尸检研究表明, 60% 的患者存在远处转移[7]。生存率的负面预后因素包括男性性别、高龄、临床晚期、合并症和不良表现评分。

2. 治疗

HSCC 的可用治疗方案包括手术、放疗(RT)或化疗, 具体取决于临床阶段和共病情况。目前的 NCCN 指南根据原发性肿瘤手术切除的可行性进行分层, 并提供各种手术和非手术治疗选择。然而, 目前还没有明确的首选初级治疗方式。一般来说, 对于选定的早期疾病(T1 和某些 T2 病变, 无淋巴结转移), 保留单模态治疗, 而对于其余的晚期疾病, 则需要多模态治疗。多年来, 试图在不损害肿瘤结果的情况下保存器官的指导原则导致了放化疗方案和创新手术技术的重要改进。

2.1. 非手术治疗: 器官保存研究

根据 SEER 最近对下咽癌生存趋势的研究, Newman 等人发现, 在 VALSG 研究期间, 但在 Lefebvre 等人进行下咽等效性研究之前, 下咽癌的治疗采用了非手术性器官保存策略[1] [10] [11]。一项历史分析表明, 在类似的基于证据的医学研究发表并被广泛接受之前, 医生们将 VALSG 方案和结果外推至下咽部原发性肿瘤[1]。在 1991 年的 VA 试验后, 只有少数主要试验证实了保留喉的可行性, 其中包括原发性下咽肿瘤患者。例如, 关键的 RTOG 91-11 试验证明了诱导化疗(IC)和联合放化疗(CCRT)相对于单独 RT 的优越性, CCRT 对喉癌患者的喉保存率显著提高, 但没有纳入任何下咽原发肿瘤患者[12]。此外, 值得注意的一个主要问题是, 在现有文献中发表的各种研究中, “喉保存”的定义存在差异。

喉保存的定义可以从保留喉的患者(即喉是否正常)到没有气管造口术、饲管或残余肿瘤的功能喉患者。在目前的文献中, 关于喉保存的研究并不普遍包括下咽肿瘤。事实上, 有数量有限的基于证据的随机对照试验将患者纳入下咽原发性肿瘤患者。本试验为 III 期随机对照试验, 比较 IC 和 RT 或手术切除术后放疗(PORT)。共有 194 名梨状窝或杓会厌褶皱 T2-4、N0-2b 肿瘤患者被随机分为 IC 后 RT (N = 100)或手术切除后 PORT (N = 94)。IC 组的 3 年总生存率(OS)优于外科组(57%对 43%), 但 5 年 OS 率相似(IC 组为 30%~35%手术)。无病生存率(DFS)的结果与总生存率相似, IC 组的 3 年和 5 年 DFS 率分别为 43%和 25%, 外科组为 32%和 27%。试验表明, IC 组患者的 3 年和 5 年无喉切除术生存率分别为 28%和 17%。总体而言, 完成治疗的患者的 3 年和 5 年喉功能保持率分别为 64%和 58%。从试验结果来看, 功能性保留喉的

5年和10年生存率分别为21.9% (37名患者中有22名)和8.7% (8名患者中仍有5名)。当考虑到没有局部疾病进展的患者死于功能性喉时,保留喉的5年和10年疾病特异性生存率分别为40.5%和27%。本试验的作者得出结论,对下咽癌患者保留喉部是一种安全可行的选择。

Calais 等人(GORTEC 2000-01 试验)调查了在顺铂和 5-FU (TPF)中添加多西紫杉醇是否会提高喉癌和下咽癌患者的器官保存率[13]。该试验包括 213 例原发性下咽肿瘤伴喉消退的患者。下咽原发性肿瘤患者占整个患者队列的 46% (N = 98)。治疗组采用顺铂和 5-FU 联合化疗,或不加多西他赛,然后根据化疗的“良好反应”进行 RT。那些对 IC 反应不佳的患者接受了全喉切除术治疗。在 3 年时,顺铂和 5-FU 的喉保存率为 57%, TPF 为 70%,具有统计学意义。在中位 5 年随访中,喉功能保存率为 28%,顺铂和 5-FU 组为 21%, TPF 组为 36%。作者还记录了语音残疾的结果,57%的人将其语音残疾评定为“有限”,28%的人评定为“中度”,15%的人评定“重度”。该试验招募了晚期可切除疾病(T2-4, N0-2)患者,他们有资格进行全喉切除术[14]。共有 450 名患者被随机分为两个周期的 IC (顺铂和 5-FU),然后在应答者中进行额外的化学放疗,或 4 个周期的化疗(顺铂和 5-FU)交替进行 3 个疗程的化疗(IC/RT)。主要终点是喉功能正常的生存率。在 IC 与交替 IC/RT 的功能性喉保存(中位数 1.6 年 vs. 2.3 年)、OS (中位数 4.4 年 vs. 5.1 年)和 PFS (中位数 3 年 vs. 3.1 年)方面,两个试验组之间无统计学显著差异。与交替 IC/RT 相比,IC 组和 RT 组的粘膜炎和皮炎严重程度的毒性率更为显著,但延迟毒性(如纤维化和神经毒性)之间的差异并不显著。值得注意的是,两个臂之间的 RT 剂量存在显著差异——IC/RT 交替组中,IC 和 RT 的中间剂量分别为 71.5 Gy 和 62.8 Gy。

在一项随访研究中,De Figueiredo 等人报告了 EORTC 24954 试验的长期结果,平均随访时间为 10.2 年[16]。长期结果显示,序贯组的“喉功能生存率”为 18.7%,交替 IC/RT 组为 18.3%。此外,10 年 OS 相似,顺序组和交替组分别为 33.6%和 31.6%。交替组的喉保留率较高,与顺序组相比,顺序组的喉切除率为 31.7%在交替 IC/RT 队列中为 25.2%。在长期随访研究中,序贯患者队列中与毒性或感染相关的死亡人数较多(12%对 4.5%),但交替组中心血管死亡人数较高(10.9%对 4.7%)。

在分析这些长期数据时,需要注意的是,原始试验中约有 30%的患者存活,只有 18%的患者保留了功能性喉。因此,10 年的生存率有限,这导致了对剩余顺序(N = 24)和交替 IC/RT (N = 22)患者的小队列之间的喉功能的分析,在功能参数(如声音、吞咽和呼吸状态)方面没有显著差异。作者认为,交替队列中喉保存率总体较高的趋势可能是较低辐射剂量(由不同治疗组设计)的结果。这些结果反映了下咽预后不良,但也反映了大规模调查结果的困难。一个有趣的观察结果是,尽管文献中验证了 IC/RT 交替方案是可行的,但其并未在常规临床实践中实施。

Prades 等人研究了 75 名未经治疗的梨状窝癌患者的 IC、RT 和 CCRT 之间的差异[15]。患者被分为两组:CCRT (顺铂 100 mg/m²,常规 RT 为 70 Gy)或 IC (顺铂和 5FU),如果证实临床反应 > 80%,则常规 RT (70 Gy)。第二组中出现 < 80%反应的患者接受了全喉切除术,放疗(70 Gy)。作者报告,CCRT 组和 IC 组的喉保存率较高,1 年时分别为 92%和 71% (p = 0.03),2 年时分别是 92%和 68% (p = 0.016)。值得注意的是,在 1 年和 2 年随访期,OS 之间没有显著差异。

Posner 等人(TAX324 试验)还研究了 IC 与顺铂、5-FU 与 TPF 以及化疗放疗后晚期头颈部癌的比较[16]。在 TAX324 试验中,123 名接受过 IC 联合 TPF 而非单纯顺铂和 5-FU 治疗的 III 或 IV 期喉或下咽癌症可手术患者的子集显示出显著更长的 PFS 和功能性喉保存率。然而,这一数据是根据一项大型试验中的亚组分析进行回顾性分析的,该试验不是专门为保留喉部而设计的。此外,该亚组提供的患者选择和详细信息可能没有捕捉到下咽癌晚期疾病的范围,从而确定 TPF 诱导方案在该人群器官保存中的作用。Lefebvre 等人(TEMPLIN 试验)在 2013 年报告了一项基于 II 期随机试验的数据,该试验比较了 IC (TPF)

的疗效和安全性, 随后进行了顺铂化疗或西妥昔单抗化疗[11]。试验的主要结构是研究 IC 的作用, 然后是放化疗, 特别是在喉部保存环境中。入选的患者为可切除的喉或下咽部鳞状细胞癌 III/IV 期(T2-3, N0~N3), 这些患者可能适合进行全喉切除术。该试验包括 153 名接受 TPF IC 的患者, 以及那些经历了原发肿瘤体积至少 50% 消退并恢复了喉部活动性的患者, 这些患者被定义为“应答者”。应答者被随机分配为接受顺铂和 RT 的化疗放疗或西妥昔单抗和 RT。

同时, IC 后肿瘤消退<50%的患者接受了挽救性全喉切除术。该研究的主要终点是在 3 个月时保留喉部, 定义为没有残余疾病, 这将证明手术挽救是合理的。这项研究包括一组喉或下咽原发性肿瘤患者的异质性混合物。该试验在 IC 后和随机化前的退出率为 24%, 但只有 15% 的患者在 IC 后没有资格成为应答者。共有 116 名患者是 IC 应答者, 随机分配到顺铂(N = 60)或西妥昔单抗(N = 56)组。研究人群中包含了略多顺铂组和西妥昔单抗组的下咽原发性肿瘤分别为 33 例和 36 例。然而, 该试验并未按原发性肿瘤部位对结果进行分层, 因此, 所有统计分析均以喉部和下咽病变的总和进行报告。两组患者在 3 个月时喉保存的主要终点以及功能性喉保存和总生存率(36 个月随访期)方面没有显著差异。2 年随访后, 两组患者的复合终点为“喉-咽功能障碍无生存”, 定义为死亡、局部复发、需要喉切除术、气管切开术或饲管, 两者相似——顺铂为 79%, 西妥昔单抗为 72%。结果表明, 严重的急性毒性限制了患者的依从性, 其中西妥昔单抗组的依从性更高。此外, 与接受顺铂的患者相比, 西妥昔单抗组在肾毒性率和全身症状(恶心和呕吐)方面的总体耐受性有所改善。

然而, 在随机接受西妥昔单抗组的患者中, 有更多的喉衰竭, 但手术挽救能力更强。这项试验最终是一项 II 期设计的研究, 每个研究组中有少量患者, 而汇总数据中包含的真正的下咽原发性肿瘤患者甚至更少。总体而言, 本试验的数据表明, 西妥昔单抗可能是继 CRT 治疗方案后的 IC 中顺铂的合理替代品, 但与单独使用 RT 后的 IC 相比, 西妥昔单抗不一定是一种更好的治疗方法。自采用基于器官保存的治疗方案以来, 癌症患者的生存率没有下降。尽管最近的大型数据库研究(SEER 和 NCDB)表明, 接受器官保留策略的癌症患者的生存率呈恶化趋势, 但下咽癌并未出现同样的下降[17]。尽管有强有力的证据表明喉癌和下咽癌患者保留了喉部, 但针对下咽癌病人的专门临床试验却很少, 这导致了治疗偏好的差异性, 而在最佳方案上没有达成一致。另一个值得承认的方面是, 越来越多的证据表明, 与低容量中心相比, 在高容量医院接受治疗的患者往往会获得更好的结果, 尽管他们不一定会增加对 NCCN 指南治疗的依从性[18]。诱导化疗后放疗已被证明是一种可行的选择, 尤其是在尝试器官保存时识别化疗应答者。此外, 治疗局部晚期下咽癌症的首选临床方法是明确的联合放化疗[19]。此外, 不应低估该疗法的毒性, 长期依赖胃造口术、气管造口术、吸入和吞咽困难会导致严重的晚期毒性(40%~50%), 并导致该人群的长期死亡率。

2.2. 外科手术

在当今时代, 在讨论喉癌和下咽癌的治疗方案时, 相当注重器官保存。然而, 临床医生对“喉保存”的定义可能与患者如何看待保留喉的概念不一致。换言之, 对于许多患者来说, 仅仅保留一个非功能器官的喉可能并不比全喉切除术更可取[20]。在讨论器官保存时, 对什么决定了“功能性喉”缺乏共识。在接受下咽癌和喉癌手术和非手术治疗的患者的功能评估(如治疗前后吞咽评估、生活质量测量等)方面, 文献中存在显著的异质性。某些非手术“器官保留”方案会导致相关的急性和晚期毒性, 可能会导致某些患者保留非功能性或次优喉。手术可能会导致比放化疗更好的功能结果, 并且在某些临床情况下, 手术可能在提供喉部保护策略方面发挥重要作用。

有相当数量的“部分切除”手术不涉及全喉咽切除术。这些部分手术包括内镜下经口激光显微外科手术(TLM)、软骨上部分喉切除术和部分咽切除术[20]。通过适当的患者选择, 这些手术提供了一种保留

咽喉复合体功能的手术选择。然而,在对下咽癌症患者进行这些手术时,精确的分期和肿瘤定位以优化阴性手术边缘的能力是隐含的。90%以上的患者已经证明了这些针对咽喉部肿瘤的广泛的部分手术程序的局部控制。在更罕见的情况下,内镜或开放式部分喉切除术或咽切除术当结合颈部解剖和辅助放疗时,理论上对晚期疾病患者的手术是可行的[21]。尽管未常规进行,但晚期疾病的部分切除术在某些情况下提供了保留喉功能的手术选择[22]。当然目前仍然认为,如果手术后出现长期气管切开术、吸入或吞咽困难,喉保存手术的定义可能不相关。

Strong 和 Jako 介绍了二氧化碳(CO₂)激光切除喉部病变的技术,Steiner 在德国进一步开发了该技术在更高级的喉部和下咽肿瘤中的应用。Steiner 成功演示并改进了 CO₂激光经口激光显微外科手术(TLM),用于下咽部早期甚至中度晚期肿瘤的外科治疗。TLM 手术通过避免开腹手术和对先进重建的需要,大大降低了下咽癌手术的发病率。此外,许多病例在围手术期甚至不需要气管造口或胃造口饲管。Martin 和 Steiner 等人报告了 172 例下咽癌患者的经验,这些患者大多患有梨状窝肿瘤(N = 150, 87%),符合尝试内镜下 TLM 切除的标准[22]。患者队列包括仔细选择 T1~T4 病变患者,他们接受了原发性肿瘤的分块切除(Steiner 法)。93%的患者进行了单侧或双侧颈部解剖,53%的患者接受了辅助放疗。TLM 部分切除显示早期 I~II 期的 5 年 OS 为 68%, III 期为 64%, IVa 期为 41%。此外,早期 96%、III 期 86%和 IVa 期 57%的疾病特异性生存率与之前的手术报告一致(正在进行更彻底的手术)。术后,80%的患者需要鼻胃管喂养,时间中位数为 6.5 天,约 6%的患者出现原发肿瘤部位或颈部解剖出血并发症(4%)。此外,6 名患者(3.5%)需要进行额外的显微喉镜检查,以消除水肿、疤痕形成和肉芽组织。TLM 患者队列记录了永久性气管造口术(3.5%)或胃造口术置管(3.5%)的低发病率。然而,值得注意的是,在 172 名患者中,26%的患者发生了第二原发性肿瘤(32%发生在头颈部,34%发生在肺部,14%发生在食管癌),44%的患者死于第二原发病。此外,19%的队列发生了远处转移,主要转移到肺部。这突出了与该疾病相关的重大环境暴露。从技术角度来看,作者讨论了准确分期、内镜手术和 CO₂ 激光设备的专业知识以及手术暴露的必要性。他们强调,至少需要保留一个杓状复合体,以保持功能并防止术后永久性误吸。

关于 TLM 部分手术治疗下咽癌症的最新文献表明,该手术是一种可行且侵袭性较小的手术选择,可作为保留器官的治疗方法。在 TLM 技术发展之前,下咽癌症的初级手术与根治性手术相关,但没有机会保留器官。其他关于下咽肿瘤手术切除并尝试保留喉部的大型病例系列表明,永久性气管切开的机会增加。Laccourreye 等人报道了 34 例选择的 pT2 梨状窝肿瘤患者的 5 年精算生存率为 56%,这些患者采用了软骨上半喉咽切除术[22] [23]另一种最近的手术方法是经口机器人手术(TORS),这是一种创新的手术技术,已应用于喉癌和下咽癌。TORS 利用达芬奇机器人进行经口头颈部手术,通过狭窄的手术走廊进行特殊暴露和进入。TORS 在口咽癌的治疗中取得了很大的成功和应用。到目前为止,有有限的病例系列显示,使用 TORS 切除 T1~T2 下咽肿瘤,具有良好的功能结果和降低的发病率[23] [24]。尽管从证据的角度来看,下咽癌症的 TORS 尚处于初级阶段,但它仍在不断发展,并可能在适当的临床环境中发展成为 TLM 的重要手术替代方案。

喉保存试验的收集与癌症和下咽癌的“非手术”治疗同义。然而,有人认为,在各种试验中登记的患者队列中,通过充分的手术挽救,维持了生存率和疾病结局[11]。无论是在 IC 后反应不足、化疗后残留疾病或长期复发后,喉保存试验的设计都将手术作为挽救方案。因此,在当前器官保存的时代,手术管理在下咽癌的管理中起着不可或缺的作用,即使在审查“非手术”治疗方案时,也应与患者进行常规讨论。有证据表明,接受化疗放疗的患者与接受全喉切除术的患者相比,生活质量指标总体上没有显著差异。Hanna 等人证明,与放疗方案相比,接受 TL 治疗的 III 或 IV 期癌症患者的主要生活质量指标在统计学上几乎没有显著差异。结果表明,两组患者在生活质量的某些方面存在一些关键性差异,例如,

接受手术的患者报告了更大的感觉障碍问题,而接受化疗的患者则报告了更严重的口干问题[25]。在这项研究中,接受全喉切除术的患者与接受器官保存方案的患者的生活质量相似。其他研究表明,与单纯手术或放疗相比,联合治疗的患者生活质量评分较低。Singer 等人最近的一项研究表明,几乎所有的 QOL 领域在全喉切除术后不久都会恶化,尽管一些 QOL 评分会随着时间的推移而提高,但仍有一些重要方面,如嗅觉和味觉评分,在手术后永远不会恢复到基线水平[26]。尽管许多比较部分喉切除术、全喉切除术或放疗(非手术)患者的 QOL 测量结果的研究通常由小患者队列和可变 QOL 评估工具组成,但有证据表明,在全喉切除术和放疗患者中,类似的 QOL 分布是可以实现的,尽管在特定领域存在差异。由于手术切除仍然是下咽癌患者的主要前期和挽救性治疗,因此应向患者建议“非手术器官保存”不是提高生活质量的同义词。

鉴于多年来的范式转变倾向于将放化疗作为主要方式,在组织毒性(纤维化和水肿组织)的环境中进行监测成为一个更大的挑战。更重要的是,在受照射后患者中进行挽救性手术是困难的,需要高水平的外科专业知识,通常需要使用血管化组织进行高级重建,并且与严重的并发症风险相关。对于许多正在接受下咽癌治疗的患者来说,手术抢救确实是一个现实[26]。当用于下咽肿瘤时,手术挽救通常意味着彻底手术和全喉咽切除术。在挽救环境中采用部分手术切除的临床可行性尚待确定或深入研究,尚未被广泛接受。

总之,除了全喉切除术外,还有多种手术选择,这些选择能够获得功能性器官保存,并具有相似的生存结果。一般来说,部分切除术如 TLM、软骨上半喉咽切除术和 TORS 适用于选择的患者,主要是早期疾病和明确的病变。尽管可以避免化疗和放疗,但接受初级手术的患者仍有可能需要选择性颈部解剖和辅助放疗,无论有无化疗必须强调的是,上述部分手术选择是由一部分专业外科医生执行的,并非所有医疗中心都普遍执行。对于晚期疾病(T1 伴淋巴结疾病或 T2-T4a),最为一致的手术选择仍然是全喉切除术,咽切除术,辅助放疗,并根据病理不良特征进行化疗。为了保持肿瘤治疗的最终目标,以实现治愈和优化长期生存机会,手术在下咽癌治疗中继续发挥着重要作用,无论是在前期还是抢救阶段。

3. 未来方向

下咽癌的罕见发病率和不良预后限制了针对下咽癌治疗进行大规模临床试验的能力。虽然作为单独的头颈部癌症亚单位进行治疗,但大多数研究和试验都是针对喉癌和下咽原发肿瘤患者。下咽癌治疗的未来方向在于针对喉癌以及更广泛的头颈部癌症的治疗进展。免疫治疗是头颈部癌症治疗的一个迅速发展的方面,特别是针对多种肿瘤类型研究的针对程序性死亡配体途径(PD-1, PDL1)的靶向治疗。这些被称为免疫检查点抑制剂的靶向治疗(即 pembrolizomab 和 nivolumab)在随机临床试验中显示头颈部癌症的肿瘤结局有所改善,目前已获得联邦药物管理局批准用于复发或转移性头颈部癌症[27] [28]。此外,有许多分子靶点与头颈癌相关,包括下咽肿瘤,如 p53 和 ERCC1 在肿瘤细胞中的表达,这些肿瘤细胞与化疗和喉保存反应相关[29]。此时,HPV 和 p16 表达似乎不是预测化疗反应的重要生物标志物。尽管取得了这些进展,但目前还没有常规临床实践中使用的生物标志物来选择下咽癌特定器官保存方案的患者。在这些方面需要进一步的科学进步和多机构参与,以了解分子标记物的临床效用及其对患者预后的影响。

4. 结论

综上所述,对于早期下咽癌的治疗,保留喉功能的下咽癌手术和放疗都可获得相似的肿瘤学疗效和功能保留。对晚期下咽癌治疗提倡多学科参与制定治疗方案,并与患者及家属共同分析讨论各种治疗模式的优缺点,从而决定采用手术加术后放/化疗,还是诱导化疗 + 放疗或者同步放/化疗。同时,关于下咽癌的靶向治疗和免疫治疗等技术的不断提高,有更多的晚期下咽癌患者可以获得喉功能的保留。

参考文献

- [1] Newman, J.R., Connolly, T.M., Illing, E.A., *et al.* (2015) Survival Trends in Hypopharyngeal Cancer: A Population-Based Review. *Laryngoscope*, **125**, 624-629. <https://doi.org/10.1002/lary.24915>
- [2] Hall, S.F., Groome, P.A., Irish, J., *et al.* (2008) The Natural History of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx. *Laryngoscope*, **118**, 1362-1371. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318173dc4a>
- [3] Avinçsal, M.O., Shinomiya, H., Teshima, M., *et al.* (2018) Impact of Alcohol Dehydrogenase Aldehyde Dehydrogenase Polymorphism on Clinical Outcome in Patients with Hypopharyngeal Cancer. *Head & Neck*, **40**, 770-777. <https://doi.org/10.1002/hed.25050>
- [4] Eckel, H.E., Staar, S., Volling, P., *et al.* (2001) Surgical Treatment for Hypopharynx Carcinoma: Feasibility Mortality and Results. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **124**, 561-569. <https://doi.org/10.1067/mhn.2001.115060>
- [5] Lee, J.K., Lee, K.H., Kim, S.A., *et al.* (2018) p16 as a Prognostic Factor for the Response to Induction Chemotherapy in Advanced Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology Letters*, **15**, 6571-6577. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8138>
- [6] Chung, E.J., Lee, S.H., Baek, S.H., *et al.* (2014) Pattern of Cervical Lymph Node Metastasis in Medial Wall Pyriform Sinus Carcinoma. *Laryngoscope*, **124**, 882-887. <https://doi.org/10.1002/lary.24299>
- [7] Kotwall, C.S.K., Razack, M.R.U., Bakamjian, V., *et al.* (1987) Metastatic Patterns Insquamous Cell Cancer of the Head and Neck. *The American Journal of Surgery*, **154**, 438-442. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90020-2](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90020-2)
- [8] Jager Ea, L.H. and Caldas-Magalhaes, J. (2016) Validated Guidelines for Tumor Delineation on Magnetic Resonance Imaging for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. *Acta Oncologica (Madr)*, **55**, 1305-1312. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1219048>
- [9] Fukuhara, T., Matsuda, E., Hattori, Y., *et al.* (2017) Usefulness of Ultrasound for Assessing the Primary Tumor of Hypopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, **2**, 390-394. <https://doi.org/10.1002/lio2.126>
- [10] Henriques De Figueiredo, B. and Fortpied, C. (2016) Long-Term Update of the 24954 EORTC Phase III Trial on Larynx Preservation. *European Journal of Cancer*, **65**, 109-112. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.024>
- [11] Lefebvre, J.L., Pointreau, Y., *et al.* (2013) Induction Chemotherapy Followed by either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 853-859. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3988>
- [12] Machtay, M., Moughan, J., *et al.* (2012) Hypopharyngeal Dose Is Associated with Severe Late Toxicity in Locally Advanced Head-and-Neck Cancer: An RTOG Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **84**, 983-989. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.005>
- [13] Lefebvre, J.L., Pointreau, Y., Rolland, F., *et al.* (2013) Induction Chemotherapy Followed by either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 853-859. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3988>
- [14] Lefebvre, J.L., Rolland, F., Tesselaar, M., *et al.* (2009) Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **101**, 142-152. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn460>
- [15] Prades, J.M., Lallemand, B., Garrel, R., *et al.* (2010) Randomized Phase III Trial Comparing Induction Chemotherapy Followed by Radiotherapy to Concomitant Chemoradiotherapy for Laryngeal Preservation in T3M0 Pyriform Sinus Carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica*, **130**, 150-155. <https://doi.org/10.3109/00016480902914080>
- [16] Posner, M.R., Hershock, D.M., Blajman, C.R., *et al.* (2007) Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1705-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>
- [17] Masuda, M., Wakasaki, T., Toh, S., *et al.* (2017) Utility of Chemoradiation for the Optimization of Treatment Intensity in Advanced Hypopharyngeal and Laryngeal Carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*, **7**, 965-970. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1466>
- [18] Wuthrick, E.J., Zhang, Q., Machtay, M., *et al.* (2015) Institutional Clinical Trial Accrual Volume and Survival of Patients with Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 156-164. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5218>
- [19] Juloori, A., Koyfman, S.A., Geiger, J.L., *et al.* (2018) Definitive Chemoradiation in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx: Long-Term Outcomes and Toxicity. *Anticancer Research*, **38**, 3543-3549. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12626>
- [20] Lefebvre, J.L. (2009) Surgery for Laryngopharyngeal SCC in the Era of Organ Preservation. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, **2**, 159-163. <https://doi.org/10.3342/ceo.2009.2.4.159>
- [21] Durmus, K., Kucur, C., Uysal, I.O., *et al.* (2015) Feasibility and Clinical Outcomes of Transoral Robotic Surgery and

- Transoral Robot-Assisted Carbon Dioxide Laser for Hypopharyngeal Carcinoma. *Journal of Craniofacial Surgery*, **26**, 235-237. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001185>
- [22] Lörinz, B.B., Busch, C.J., Möckelmann, N., *et al.* (2015) Feasibility and Safety of Transoral Robotic Surgery (TORS) for Early Hypopharyngeal Cancer: A Subset Analysis of the Hamburg University TORS-Trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **272**, 2993-2998. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3259-0>
- [23] Park, Y.M., Kim, W.S., Byeon, H.K., *et al.* (2010) Feasibility of Transoral Robotic Hypopharyngectomy for Early-Stage Hypopharyngeal Carcinoma. *Oral Oncology*, **46**, 597-602. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.05.003>
- [24] Dziegielewski, P.T., Kang, S.Y. and Ozer, E. (2015) Transoral Robotic Surgery (TORS) for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Journal of Surgical Oncology*, **112**, 702-706. <https://doi.org/10.1002/jso.24002>
- [25] Hanna, E., Sherman, A., Cash, D., *et al.* (2004) Quality of Life for Patients Following Total Laryngectomy vs Chemoradiation for Laryngeal Preservation. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery*, **130**, 875-879. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.7.875>
- [26] Singer, S., Danker, H., Guntinas-Lichius, O., *et al.* (2014) Quality of Life before and after Total Laryngectomy: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study. *Head & Neck*, **36**, 359-368. <https://doi.org/10.1002/hed.23305>
- [27] Ferris, R.L., Blumenschein, G., Fayette, J., *et al.* (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
- [28] Chow, L.Q.M., Haddad, R., Gupta, S., *et al.* (2016) Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients with Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results from the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3838-3845. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1478>
- [29] Hasegawa, Y., Goto, M., Hanai, N., *et al.* (2018) Predictive Biomarkers for Combined Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Oro- and Hypopharyngeal Cancers. *Molecular and Clinical Oncology*, **8**, 378-386. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1521>