

• 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。)

鼻咽癌手术治疗探讨

Discussion on the surgical treatment of nasopharyngeal carcinoma

主持人:孔维佳教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院

文卫平教授 中山大学附属第一医院

特邀专家:王德辉 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

陈明远 中山大学肿瘤防治中心

邱前辉 广东省人民医院

瞿申红 广西壮族自治区人民医院

文译辉 中山大学附属第一医院

王彦君 华中科技大学同济医学院附属协和医院

【关键词】 鼻咽癌;复发性鼻咽癌;手术治疗;放疗;化疗

Key words nasopharyngeal carcinoma; recurrent nasopharyngeal carcinoma; surgical treatment; radiotherapy; chemotherapy

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.07.002

【中图分类号】 R739.63 【文献标志码】 C

孔维佳:

鼻咽癌(nasopharyngeal cancer, NPC)发病位置隐蔽,周围结构复杂,手术难度大,以及鼻咽癌独特的生物学特性,目前,放疗伴或不伴化疗是 NPC 优选的治疗方案。随着放疗技术的进步和化疗方案的不断完善,虽然通过实施调强适形放射治疗(intensity modulation radiated therapy, IMRT)改进了辐射剂量测定和剂量强度,新诊断无远处转移的 NPC 患者的 3 年局部无复发率超过 80.0%,但仍有 10.0%~20.0% 的患者出现局部复发^[1]。而且,在 NPC 复发后再次 IMRT 放疗,3 年局部无复发率和总生存率分别为 85.1% 和 46.0%^[2],该研究包含了局部复发的 T1~4 期患者,另有仅对 T1~2 期局部复发患者的研究,5 年局部无复发率和总生存率分别为 85.7% 和 67.2%。因此,如何进一步降低 NPC 患者局部复发率、提高生存率仍是本领域的重大挑战。此外,放射治疗在杀死肿瘤细胞的同时也损伤了正常周围组织和器官,导致了一系列并发症,例如脑神经损伤、颞叶脑组织坏死、耳聋或中耳炎、黏膜损伤、口干、吞咽发生困难、骨坏死、鼻出血、放射性炎症导致颈部纤维化、颈动脉破裂出血等并发症发生^[2-4],严重影响了患者的生

活质量。近年来我国耳鼻咽喉科学者对复发性 NPC 治疗进行了挽救性手术探索,取得了可喜的进步,为了促进 NPC 循证医学研究科学化、规范化顺利开展,面对这一系列问题,我们邀请了国内在该领域的知名专家就复发性 NPC 和初诊早期、晚期 NPC 治疗的相关问题进行圆桌讨论。

问题一:复发性 NPC 手术适应证、手术方式、颈部淋巴结的处理、手术局限性、远期疗效、手术后是否结合再次放化疗及 NPC 复发后选择挽救性手术与不手术只选择再次放化疗的各自利弊?

王德辉:

NPC 是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,好发于黄种人,主要分布在东南亚地区如中国南部、马来西亚、泰国、菲律宾等地。因 NPC 对放疗敏感,因此,首次治疗首选放疗。在常规放疗时期 NPC 复发率为 20%~40%,IMRT 后 NPC 局部控制率明显提高,局部复发率下降 10%~15%^[5-6]。

NPC 复发定义为首次 NPC 根治性治疗后一定时间内(一般为 6 个月)期间肿瘤组织达到临床和病理完全缓解,随后再次出现新的肿瘤生长。

引用本文:孔维佳,文卫平,王德辉,等.鼻咽癌手术治疗探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(7):507-518. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.07.002.

NPC 放疗后残留定义为 NPC 根治性治疗后一定时间内(一般为 6 个月),肿瘤持续存在,未完全消失。临床上 NPC 放疗后复发与放疗后残留基本上等同处理^[7]。

NPC 复发的主要原因可分为生物学因素和临床因素。生物学因素表现为肿瘤克隆源性细胞放射抵抗,可能是 NPC 患者局部区域治疗失败的最终原因。临床因素指肿瘤组织照射剂量不足导致复发,常见原因为肿瘤侵犯范围和阳性淋巴结的评估欠准确、靶区内出现冷点、体位固定和摆位误差过大等因素导致部分肿瘤照射不足。

复发性 NPC 常见的临床表现与原发 NPC 类似,可表现为无症状或不典型。与复发的部位密切相关,主要表现为鼻塞、涕中带血、耳鸣、耳聋、头痛、面部麻木、复视等,主要体征包括鼻咽部肿物、颈部肿块和脑神经麻痹。

所有 NPC 患者根治性治疗后须定期随访,包括体格检查、内镜检查、磁共振成像、正电子发射断层计算机断层扫描(PET-CT)和血浆 EB 病毒核酸水平测定等。以期提高复发性 NPC 的早诊率。

内镜检查是随访评估的主要方式之一,窄带成像内镜的发展提供了诊断的优势。核磁共振成像是另一种主要的随访评估方式,但对影像的正确解读仍具有挑战性。PET-CT 和 EBV-DNA 拷贝数检测在局部复发的诊断中是有价值的。

目前建议对复发 NPC 采用多学科综合诊疗(MDT)模式,有计划、合理地制定个体化综合诊疗方案,有助于提高疗效和生存质量。对于 NPC 原发灶复发的患者,目前再程放疗仍然是最主要的挽救性治疗手段。

目前绝大多数医院首选 IMRT 放疗。国内外报道复发 NPC IMRT 的 5 年生存率为 30.3%~44.9%。rT1~T2 期 NPC IMRT 的 5 年生存率达 60.0%左右^[8]。但是 rT3~T4 期 NPC 的再程治疗效果欠佳,3 年生存率仅为 27.2%~47.2%。但复发 NPC IMRT 再程放疗的晚期不良反应加重,严重影响了患者生存质量,严重晚期不良反应总发生率高达 48.1%~73.7%,主要为黏膜坏死或溃疡、颞叶坏死、脑神经麻痹、张口困难和鼻咽大出血。在 IMRT 再程治疗中患者死于晚期并发症占死亡人数的 69.2%^[9]。因此,在保证治疗效果的同时,应尽量减少晚期并发症。立体定向放疗技术是高精度的治疗方法,对于技术要求高,适合有经验的肿瘤中心开展;质子重离子放疗在复发头颈癌中的应用,初步研究已经证明是安全可行的,与其他放疗方式相比,质子重离子放疗能否带来生存获益和降低并发症还需进一步研究。

尽管缺乏高水平的证据,再程放疗中经常给予诱导和(或)同步化疗。诱导化疗尤其被应用于

rT3~4 疾病的患者,因为它可以缩小复发肿瘤的体积,降低邻近结构 ORA 并根除微转移。同步化疗可提高放射敏感性,从而改善肿瘤的局部控制率。然而,化疗也存在全身并发症和增加潜在晚期毒性的可能,临床应用中需要权衡利弊。

NPC 组织高表达表皮生长因子受体(EPI-DERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR, EGFR)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)。针对 EGFR 或 VEGFR 的靶向治疗成为 NPC 的治疗选择。此外,小分子抑制剂如厄洛替尼、吉非替尼、索拉非尼等在复发转移 NPC 的应用也显示了良好的近期疗效,但病例数较少、证据级别尚不足。

免疫治疗也是近年的研究热点之一,PD-1/PDL-1 更是给晚期患者带来了希望。此外,包括 EBV 疫苗、重组腺病毒载体等在内的免疫治疗在转移性 NPC 中均有小样本探索性研究,但目前成熟可借鉴临床应用的研究较少,反复治疗失败的患者可优先考虑进入相关临床试验。

考虑到再次放疗的严重不良反应的高发生率以及再程放疗的远期可能出现的严重并发症,对复发性 NPC 应首先考虑挽救性手术,以避免出现严重并发症如放射性脑损伤、脑神经功能障碍、放射性骨坏死、颈动脉爆裂等。目前,手术切除越来越成为复发性 NPC 治疗的一种选择。

挽救性手术方式众多,包括传统开放式手术以及日趋成熟的鼻内镜手术。传统开放式手术包括经腭进路、经鼻侧切开进路,以及上颌骨外旋为代表的开放入路 NPC 切除术,存在入路行程长、视野窄、暴露欠佳、破坏结构多、创伤大等术后并发上颌骨坏死、腭痿、面部麻木、面部瘢痕等并发症等问题^[10],传统开放式手术逐渐被放弃。

尽可能彻底切除病灶是复发性 NPC 挽救性手术的首要原则。按照一般性肿瘤原则,手术应尽全力实现肿瘤的整块切除。但当肿瘤位置深在,特别是当肿瘤临近颈内动脉时,整块切除常常难以实现。近年来越来越多的研究证实与整块切除相比,手术切缘是影响患者预后更重要的因素^[11]。术中术腔切缘病理检查阴性应作为肿瘤彻底切除的金标准。对中晚期复发性 NPC,术后术腔须行有效的颅底重建,应用鼻中隔黏膜瓣、颞肌瓣修复等重建以预防术后术腔感染、坏死、出血等严重并发症的发生。根据肿瘤的侵犯范围,手术可采用单纯经鼻内镜入路、经鼻联合经上颌窦入路和经鼻联合经口入路^[12]。复旦大学附属眼耳鼻喉医院根据肿瘤 TNM 分期,将复发性 NPC 的内镜挽救性颅底手术分为四型,对临床手术有很好的指导价值^[13]。

复发性 NPC 的内镜颅底手术具有很大的优势,在避免开放入路面部瘢痕的基础上,手术视野更加清晰,手术时间短,术后并发症大大减少,且达

到了与开放入路相似甚至更好的生存率和生活质量。早期复发性 NPC 术后恢复较快,手术并发症较少。但中晚期患者因术腔较大,术后创伤愈合时间较长。且部分患者因损伤或切除翼内肌、翼外肌、上颌神经、下颌神经等,而出现面部麻木、张口受限、咀嚼肌萎缩、吞咽困难等副作用。若缺乏有效的术后颅底重建措施,则部分患者因术腔坏死导致大出血,有危及生命的风险。为了减少上述术后并发症的发生,建议对于较为复杂的 NPC 手术应在较大的医学中心进行。

对于累及颈动脉的复发性 NPC,术前需要血管介入检查、评估和相应处理。对于颈内动脉球囊闭塞试验阴性患者,可对患侧颈内动脉进行栓塞,对于颈内动脉球囊闭塞试验阳性患者,可进行颈内动脉搭桥血管旁路手术,最后将肿瘤和受累颈内动脉 ICA 彻底切除。

无论手术入路如何,暴露在外的 ICA、骨和硬脑膜都应使用黏膜瓣或颞肌瓣进行修复,以期降低手术后局部坏死的风险。

总之,复发性 NPC 鼻内镜手术的结果是令人鼓舞的,尤其是 rT1~T2 和部分 rT3 肿瘤,甚至 rT4 肿瘤限于颅外患者,越来越多的成为了手术的适应证。不过,累及颅内的 rT4 复发性 NPC 的手术较少。越来越多的研究表明,经内镜下鼻咽扩大切除术可以得到更优的治疗结果、更好的生活质量,而治疗相关的严重副反应明显降低,逐渐成为复发性 NPC 挽救性手术的主流术式^[14-15]。当然,内镜下复发性 NPC 的手术治疗仍处在研究的初级阶段,还需要更多病例的积累、更长时间的随访来证实这项技术的安全性和有效性。

文译辉 文卫平:

对于复发性 NPC 患者,目前的治疗手段包括再程放疗、挽救性外科手术、化疗和免疫治疗^[16]。然而,化疗主要应用于既不能手术切除也不适合再次放疗的残留/复发病灶,或预后较差的高危患者^[17],免疫治疗尽管近年来在复发/转移 NPC 治疗中取得较好疗效^[18-19],但都不是根治性手段。临床上目前最多采用的是再程放疗和外科手术作为挽救性根治治疗。

再次放疗患者的5年生存率低,且并发症发生率高达75.6%,其中包括放射性骨坏死、颞叶坏死、大出血、多脑神经功能障碍等,严重影响患者的生活质量,即使是先进的 IMRT 技术,放疗毒性相关死亡率亦高达33%^[20]。而手术治疗不但可以直接切除射线不敏感的病灶,而且没有放射性损伤,相关后遗症较轻,可以提高患者的治疗效果与生活质量,是 NPC 放疗失败后的一种有效的挽救疗法。传统的手术入路包括上颌骨外翻入路、经腭入路和

下颌骨外旋入路、面中揭翻入路等,但都存在手术进路长,创伤大等缺点,如上颌骨外翻入路手术相关并发症高达40%,包括面部麻木、牙关紧闭、腭痿等^[21]。经鼻内镜手术切除复发性 NPC 手术损伤结构少、能做到整块(en-bloc)完整切除肿瘤、颜面无切口、术后恢复快、生活质量高^[22-23]。

在复发性 NPC 手术适应证方面,应该说没有绝对的适应证和禁忌证,因医生技术和经验、手术器械及患者自身条件而异。但前提是需要获得干净的切缘(病理检查阴性)。2021 版 NCCN 指南明确指出肿瘤累及翼肌特别是翼腭窝脑神经时、翼板、卵圆孔、侵入(包裹)颈总动脉或颈内动脉等部位时与预后不良或功能不良明显相关^[24]。目前证据级别最高的经鼻内镜挽救性鼻咽切除术的可切除适应证为:

rT1:肿瘤局限于鼻咽、或侵犯口咽和(或)鼻腔,无咽旁间隙累及;rT2-可切除:肿瘤轻度侵犯咽旁间隙且距离颈内动脉大于0.5 cm;rT3-可切除:肿瘤骨质侵犯局限于蝶窦底壁或翼突基底部,且距颈内动脉、海绵窦大于0.5 cm 可切除的区域淋巴结;rN1-3-可切除:未侵犯颈椎、臂丛神经、颈部肌肉、颈动脉(除此之外均为不可切除)。

上述手术适应证主要是基于内镜解剖学研究及肿瘤外科整块切除原则提出的^[1,22,25]。当然,我们也意识到临床工作中仅有1/3的复发性 NPC 患者符合上述手术适应证,大部分复发性 NPC 因为邻近或侵入颈内动脉而不可切除。谨慎性探索和改善手术技术,合理扩大可手术切除的范围有望扩展微创外科的适应人群。有学者报道过联合颈内动脉的处理方式可以扩大 rNPC 的内镜手术适应证^[26],亦有报道 rT3 和 rT4 手术治疗是安全有效的^[27],但手术是否能比放疗有更好获益尚缺乏对照研究及高级别研究证据。此外,在手术适应证选择上也有一些分期分型系统可供参考,包括基于 UICC/AJCC 分期及预后模型建立的手术分期体系^[22],以及基于解剖部位和手术范围的手术分型^[13]。

在疗效上有不少回顾性研究提示手术治疗的生存获益均比再程放疗要高,但是这些证据都是来源于回顾性队列分析^[22-23]。直至2021年2月,Lancet Oncology 公开发表了一项针对可切除复发 NPC 的手术对比 IMRT 的前瞻性、多中心随机对照临床试验结果对于可切除局部复发 NPC,鼻内镜手术治疗可比再程 IMRT 获得更好的生存获益,3年生存率可达85.8%,显著高于再程 IMRT 的68.0%,进一步证实了手术在可切除复发 NPC 中的优势地位^[1]。

NPC 放疗后颈部淋巴结无消退或复发的比率约为20%,均需要接受颈部淋巴结清扫术^[24]。有

研究报道择区性颈清扫与根治性颈清扫结局相当^[28]。咽后淋巴结由于位置深在,毗邻颈内动脉和后组脑神经,通过常规手术很难清扫^[29],而机器人辅助经口咽后淋巴结清扫具有更加微创、安全的优点,有效解决技术难题^[30]。另外有一小部分患者放疗后颈部淋巴结明显缩小但影像未完全消失者可密切随访观察,必要时穿刺活检以明确是否为复发。

我们按照肿瘤外科原则将手术分为 3 种类型:①根治性切除(R0 切除),手术切缘病理检查阴性;②肉眼干净切除(R1 切除):肿瘤切除肉眼干净;③姑息性切除或大部分切除。手术前必须经过 MDT 讨论后制定整体方案,手术能达到 R0 切除,术后无需继续放疗^[1]。仅做到 R1 切除手术获益会降低,建议术后接受放疗、放化疗、靶向或免疫治疗等辅助治疗。

陈明远:

经过长期的探索和实践,目前比较公认的局部复发 NPC 可手术切除范围^[1,6]为:肿瘤局限在鼻咽腔内,或侵犯鼻中隔或后鼻孔,或轻度侵犯咽旁间隙,或局限于蝶窦底壁或翼突基底部。国内外多家鼻颅底团队对可手术范围正在做进一步的延伸研究^[13,31-33],但目前仍需更多循证医学证据支持。局部复发 NPC 多采用经鼻内镜入路手术,在鼻内镜出现之前流行的鼻外入路,比如上颌骨摇门手术^[34]等,因为手术创伤大,疗效和内镜手术相比差别不大^[35],目前已不再常用。颈部残留或复发的淋巴结相对 NPC 局部复发而言可手术比例更高,主要采用颈清扫术。前期研究证实,对于放疗后残留的淋巴结^[36]或者孤立性的复发淋巴结^[28],采用创伤更小的择区性颈清扫也可取得和根治性颈清扫相似的治疗效果。总体而言,和放疗相比,手术因为其受到可切除范围的限制在适应人群方面具有一定的局限性。但是在疗效方面,手术表现更优,有前瞻性研究^[1]证实可切除复发性 NPC 接受手术后的 3 年生存率(85.8%)明显高于再程放疗(68.0%),而且远期毒副反应更小,该研究估计的 5 年生存率数据及其他回顾性研究^[22]也在远期疗效上进一步证实了这一结论。现在也有许多团队对复发性 T3、T4NPC 探索性地进行手术治疗,有团队对此类报道进行 meta 分析^[33]后发现,复发性 T3、T4NPC 接受手术的 5 年总生存率可达 52%,显著高于再程放疗的 31%,其主要考虑手术的并发症更少进而提升了这部分患者的总生存率,但这一结论仍需更多的大样本及前瞻性研究证实。

复发性 NPC 手术之后是否需接受辅助治疗,比如术后放化疗,目前尚无明确定论。为解决这一问题,我们提出了手术肿瘤靶区(surgical tumor

volume,STV)^[37]这一概念。术前在影像上确定大体肿瘤区域(gross tumor volume,GTV),根据肿瘤侵犯可能在 GTV 基础上外扩一定范围作为计划手术靶区(plan surgical tumor volume,pSTV),一般地,这个范围为向前、左、右、上、下外扩 0.5~1.0 cm,在向后骨质方向外扩 0.2~0.3 cm。术后 1 周内复查影像,将手术实际切除的范围称为实际手术靶区(actual surgical tumor volume,aSTV)。如果 aSTV 完全包括 pSTV,且手术切缘均为阴性,可认为达到根治性切除,可定期观察;如果 aSTV 未能完全包括 pSTV 但包括 GTV,且手术切缘均为阴性,则需密切随访,一旦复发及时予以挽救性治疗;如果 aSTV 未能完全包括 GTV,或手术切缘阳性,则考虑肿瘤残留,应根据肿瘤位置决定是否可行二次手术,或者是辅助以术后放疗加或不加化疗。因为复发性 NPC 多具有放射线抵抗性,所以再程放疗的疗效不如首程放疗,不良反应发生率也大大增加,但放疗比较大的优势是适应范围广、治疗精确性高,可用于复发 NPC 的根治性治疗,也可作为术后的辅助治疗;手术治疗的优势是可避免再程放疗的损伤,不良反应较小,治疗后生存质量较高,但受到可切除范围的局限。

邱前辉:

NPC 复发可分为几个类型,根据部位,分为原位复发和(或)颈部复发;根据放疗情况,分为一程放疗和多程放疗复发;根据病情则分为早期和晚期。①单独颈部局部复发,目前颈部淋巴结清扫手术已无任何争议,除非存在可疑、难以切除病灶,如肿瘤包裹颈内动脉,或位置很高难以彻底做到完全切除,一般术后无需再放疗或化疗。但由于 NPC 颈部淋巴结转移特点,颈淋巴结清扫时,特别需要注重ⅡB 区淋巴结以及切口的使用,以免肿瘤遗漏或术后伤口难以愈合。②单独原位局部早期复发患者如 T1~2 病例,内镜微创手术为一线治疗已成为共识,但手术必须做到上、下、左、右、深(后)切缘阴性。术后无需其他治疗如化疗、放疗、免疫治疗等。因此对于此类病例,内镜微创手术可避免二重放疗的严重并发症外,还可以有很好的临床疗效^[1,38-39]。③原位复发早期并颈部复发,个人临床经验提示,内镜手术切除原位肿瘤并切缘阴性后同时进行患侧颈部淋巴结清扫术。考虑多部位肿瘤,个人将给予患者 4 个疗程化疗后进入临床观察。④对于原位复发伴或不伴有颈部复发的局部晚期 NPC 患者,由于手术难度较大,目前国内可以较好开展该方面工作的单位不多,因此 2018 年由放疗科专家的治疗共识中未列出手术项。但目前少量文献以及我们数百例的临床经验和总结,术后患者可获得较好的总生存率,但手术操作如达到肿瘤最

大化切除和围手术期处理是决定患者生存率的重要因素。术后需要进行化疗。对于此类患者的诊疗模式是:手术—术后优选 GP 方案化疗 6 个疗程+免疫治疗—临床观察—肿瘤再次未控—再次手术或直接进入二程放疗。该诊疗模式的优点是尽可能地维持患者相对较好的生活质量。而进入最后放疗时,仅仅是为了尽可能延长其生命,多预示患者预后很差。⑤对于放疗后 1 年内复发或二程放疗后复发患者,救治患者的方式更少,唯一根治性治疗只有手术治疗,要求与前面类似,但此类患者不能再进行放疗。1 年内复发者,再次放疗需至少放疗 1 年后进行,以免造致死性放射损伤。

瞿申红:

在 NPC 高发区,NPC 放疗后需要外科干预的病例很多,尤其是经济欠发达的地区,由于肿瘤放疗设备及技术水平存在着难以避免的差异,同时又由于缺乏规范和经验,由此衍生的放疗后需要鼻咽颅底外科介入的 NPC 病例远多于其他类型鼻咽颅底疾病。

1 放疗后局部复发或残留的手术治疗

NPC 放疗后局部复发和残留的外科手术切除已经得到业内的广泛认可,包括肿瘤放疗及化疗科医师在内,已经可以用全面客观的态度看待复发性 NPC 的手术治疗,争议只存在于如何把握适应证和禁忌证。对放疗后复发 NPC 实施手术的鼻颅底外科技术要求较高,因此建立可供鼻颅底外科和头颈外科医师遵循并执行的手术规范与标准就显得十分重要。我们认为 rT1、rT2、rT3、rT4 患者的手术适应证对不同等级的医疗机构应允许存在差异性,并且强调需要良好技术素养和团队协作。手术的核心问题在于颈内动脉和颅内侵入肿瘤病灶的处理,依据我们的经验,鼻颅底外科、神经外科与肿瘤内科的多学科专科团队合作可以使患者获得更为明显的疾病控制率,临床获益往往较为理想。随着外科技术尤其是内镜颅底外科技术的快速发展,复发性 NPC 的外科治疗临床效果令人振奋,越来越多的研究报告显示手术效果优于二程放疗,长期并发症较二程放疗明显减少。

尤其是手术后选择性地辅以常规化疗、免疫治疗和靶向治疗可使局部晚期的复发残留病例获得较长的疾病无进展期。我们认为,如无禁忌证,对于复发性 NPC 术后患者,尤其是 rT3、rT4 期患者,术后的辅助化疗或者免疫治疗对患者临床预后有益。一般手术后 2 周即可开始化疗或者免疫治疗,具体的方案应根据患者个体化情况制定。术后的长期随访十分必要。

对于可手术且无禁忌的患者,应先选择手术,而不选择放疗,尤其是有放疗禁忌的患者,因为二

次放疗导致的颅底坏死的发生率很高。如果手术和化疗均有禁忌,才考虑二次放疗,需密切关注放疗后的颅底坏死,尤其要注意营养的状态。

2 NPC 颈部淋巴结转移的处理

2.1 放疗前的淋巴结

外科手术切除在已有多发转移的 NPC 病例中应用价值有限,但有一部分局部晚期病例在切除后具有尚可接受的预后^[40-43]。有些患者在诊断时已出现吞咽困难和颈部运动受限或其他压迫症状,切除颈部淋巴转移性肿块作为主要治疗方法,可得到了良好的症状缓解率,有助于营养不良状况的改善并增强接受进一步治疗的信心。对于晚期 NPC 出现巨大的颈部双侧转移肿块并引起明显临床症状的病例,在对颈部肿块进行尽量完整的手术切除之后进行化疗放疗的综合治疗方案,通常比单一的治疗方式更为理想^[40]。

通过影像学评估,颈部转移淋巴结无邻近组织结构的侵犯融合时,颈淋巴结清扫切除颈部转移病灶不难做到。晚期肿瘤由于瘤体体积大,瘤内血运差,甚至中心有坏死,导致放射及化疗敏感性较低;同时肿瘤局部合并感染,血运差(乏氧细胞较多),放射敏感性随之下降;然而生长缓慢,血运较好的肿瘤,乏氧细胞较少,尽管对放射敏感,但往往也意味着容易复发,因此在靶向治疗中,针对肿瘤血管相关因子的药物能起到较好的效果。对于血运差、合并感染、大块,尤其是孤立大块的肿瘤组织或者淋巴结转移灶,尤其是有放化疗禁忌的患者,如老年有皮肤破溃的患者,在没有全麻禁忌证情况下,可以考虑手术切除,解除压迫症状。在去除大块肿瘤和坏死感染情况下,加以放疗和化疗,可望取得较好的疗效,一般在伤口愈合 1 周后即可接受放化疗在一定程度上降低了放疗并发症和直接放疗肿瘤残留的发生率。

长期的颈部 N2 或 N3 是远处转移的危险因素,尽可能快速地把 N2-3 处理为 N0,应该是对控制或者推迟远处转移有积极的作用。

对于鼻咽病灶不明显,颈部包块切除后诊断的未分化非角化性癌淋巴结转移的,需术后 2 周内尽快放化疗。

2.2 放疗后的淋巴结

颈清扫术治疗残留及复发性淋巴结效果显著,但也应严格掌握手术的适应证^[44]:①鼻咽部原发灶已得到有效控制;②根治性放疗后 3 个月的颈部淋巴结残留;③根治性放疗后的颈部淋巴结复发;④颈部淋巴结不固定、或虽固定但影像学显示和颈动脉尚可分离或可以重建;⑤无脑神经受累,无颅底骨质破坏;⑥无远处转移;⑦全身情况良好,无麻醉或手术禁忌证。依据患者的实际病情,合理地选择不同的手术方案进行外科治疗。

对于颈部残留或复发的 NPC 患者, 尽管接受了颈淋巴结清扫术的治疗, 有些患者的预后仍然很差, 我们可以考虑在手术治疗的基础上增加术后放疗或化疗。有学者回顾分析了 37 例 NPC 放疗后颈部淋巴结复发, 分期为 rN3 的患者的临床资料^[45], 患者接受了颈淋巴清扫术、放疗联合化疗等治疗, 分析发现手术+放/化疗组疗效优于单纯放/化疗组(5 年生存率), 提示针对晚期复发性 NPC 患者, 手术联合放化疗是一种更为有效的治疗手段。但在 Lo 等^[46] 研究中, 手术联合放疗组的 5 年总体生存率比单纯手术组低, 术后放疗对总体生存似乎并无益处。因此, 颈部残留或复发的 NPC 术后放疗或辅助化疗仍是一个有待深入研究的难题。我们认为, 如果淋巴结有包膜外侵犯, 术后化疗或者免疫治疗是有必要的, 化疗有禁忌的可以考虑靶向或免疫治疗。

对于放疗复发后患者, 依据具体情况, 可考虑在术前行 1~2 周期的全身化疗, 但应注意不能因为化疗毒副反应造成手术禁忌证。术后是否辅之以放疗或化疗仍存争论。一般而言, 手术后的患者如需要其他辅助治疗, 首先应考虑的是化疗或者免疫治疗, 而不是放疗, 尤其是放疗复发的手术后患者, 因为肿瘤病灶本身对放疗不敏感, 以及避免二次放疗损伤。对于切缘病理阳性的患者也应优先考虑化疗, 其次再选择放疗; 对于切缘病理阴性的患者术后可以不化疗或者优先考虑化疗而不考虑放疗; 对于术后接受长期随访观察患者, 一旦有局部复发, 如无手术禁忌, 应优先考虑再次手术来处理再复发的病灶, 如有手术禁忌的情况下才考虑二次放疗。但是接受二次放疗的患者的临床预后并不理想, 尤其是肿瘤侵犯重要器官又不得不接受二次放疗的病例。

对于咽旁淋巴结, 放化疗后有禁忌再次放化疗的患者, 在有条件的地方, 主张尽早手术切除, 尤其颈内动脉内侧孤立的淋巴结。

各种治疗的目的都在于延长患者生命和改善生存质量。实际上 NPC 复发后接受手术治疗的患者, 大多数可获得 1~5 年的无进展生存期, 尽管再次复发的病例不在少数, 但是也获得了一定时间的无进展生存期, 减少了接受化疗的剂量与周期, 或者推迟接受二次放疗的时间, 这体现了手术的优势所在。大数据回顾性分析显示, 手术+放化疗的疗效明显优于单纯放化疗^[47]。3 种治疗手段的选择应该是有机结合, 相辅相成的, 并且是基于个体化的综合考量。

王彦君:

NPC 对放射治疗非常敏感, 目前 NPC 的最主要治疗方式仍是以放疗为主的综合治疗, 随着早期

诊断和放疗技术的不断提高, 治愈率逐步提高, 但仍有 10%~20% 的局部复发率^[1]。局部复发性 NPC 可采用的主要手段为再次放疗、化疗和挽救性手术。随着鼻内镜技术的不断进步, 内镜下鼻咽部、颅底以及咽旁间隙解剖的理解和掌握, 鼻内镜下经鼻切除复发性 NPC 逐步成为治疗复发性 NPC 的一种重要手段^[4]。2018 年《复发鼻咽癌治疗专家共识》中指出分期为 rT1~T2 期, 优先考虑内镜下 NPC 手术治疗; 分期为 rT3~T4 期, 精确放疗为主要治疗手段。伴随鼻内镜技术在复发性 NPC 治疗的不断探索和进步, 复发性 NPC 手术适应证范围不同作者的选择不同, 有些作者认为选择 rT1~T2 和部分 rT3, 也有作者选择 rT1~T4^[31], 研究发现 T 分期可能是总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的独立预后因素。鼻内镜手术是治疗晚期 NPC 复发的一种替代治疗方案, 具有一定的疗效, 且相对安全, 并发症少。作者认为只要没有肿瘤远处转移或因身体原因不能接受手术的都可以选择手术治疗。手术适应证的选择也与手术者对鼻内镜技术掌控能力、对鼻内镜下解剖的熟练程度有一定关系。对于有颈部淋巴结转移的患者, 应当考虑做颈廓清手术, 虽然鼻内镜手术在复发性 NPC 的治疗中的价值被公认, 但是对于侵及颅内和颈内动脉以及重要血管的病变, 应当慎重选择。术后是否需要进一步行放化疗治疗, 要考虑手术切缘的情况, 如果手术切缘病理为阴性, 可以不考虑放疗, 是否选择化疗, 最好与肿瘤科医生综合患者情况作出决定; 如果手术切缘病理为阳性, 建议与肿瘤科医生共同讨论做出决策。

NPC 复发行挽救性手术可以避免再次放疗带来的严重放疗并发症。但挽救性手术也有其局限性, ①复发性肿瘤涉及颈内动脉和重要神经时, 难以做到全切肿瘤; ②复发性 NPC 伴远处转移或患者一般情况差则难以承受手术治疗。

问题二: 初诊 NPC 早期、晚期可否首选手术治疗? 术后是否需要放化疗? 手术适应证、手术时机、手术方式、颈部淋巴结的处理、远期疗效、手术局限性与首选放化疗的各自利弊?

文译辉、文卫平:

由于 NPC 对放射线敏感, 容易通过放射治疗治愈。因此放射治疗是目前 NPC 的最主要的治疗手段, 5 年总生存率高达 80%, 尤其是早期 NPC, 5 年生存率超过 90%^[16]。然而放疗导致的相关并发症也不容忽视。尽管如此, 手术治疗要挑战放疗的地位, 需要强而有力的循证医学证据支持。

目前初治 NPC 探索性选择手术治疗主要基于以下几个方面: ①随着对鼻咽及颅底区域解剖结构

的清晰认识,外科设备器械以及技术的发展,手术切除鼻咽部恶性肿瘤可以更加精准判断病变的范围和边界,完全可以做到遵循肿瘤外科原则,在肿瘤外整块切除肿瘤并获得阴性切缘。②而影像及血管重建技术的进步,使得早期咽后淋巴结转移也更容易被发现,机器人手术使得咽后淋巴结清扫不再是外科难题。③内镜手术治疗在复发性 NPC 的治疗中被证明是有效的,且相比于 IMRT 有更好的总生存期(OS),更少的治疗后并发症和医疗费用。④随着健康教育和早期癌症筛查,更多的早期 NPC 患者被诊断。据报道,早期筛查能够发现 47.1% 的 I 期 NPC 患者人群,病变仅限于鼻咽腔,使微创手术根治性切除 NPC 成为可能^[37]。

手术治疗初诊 NPC 尚缺乏研究证据支持,目前仍在探索阶段。在获得伦理委员会同意的前提下,应谨慎严格选择适合手术的患者。期望高质量的研究证据对比手术及放疗在初诊 NPC 治疗中的地位。

陈明远:

初治 NPC 首选放射治疗目前是不争的事实。然而,初治 NPC 外科治疗的探索从未停止,尤其是近 10 年来 NPC 微创外科和早筛技术的迅猛发展,正在逐步改变一些传统的治疗观点。临床中也确实存在部分初治患者因无法接受放疗后遗症或因身体情况、特殊疾病不允许而拒绝放疗,比如幼儿、孕妇、幽闭症患者等,对这部分患者,手术似乎是其唯一可能的根治性选择,但手术的适应证、疗效等仍需进一步明确。

我们前期也报道了 10 例经鼻内镜手术治疗的初诊 I 期 NPC 患者,由于手术目前仍无法对 NPC 的区域淋巴结一并进行根治性切除,所以制定的纳入标准比较严苛:① T1 期,且肿瘤最大直径 ≤ 1.5 cm,以达到根治性切除并减少局部复发、远处转移的目的。②经 MRI 和(或)PET/CT 检测咽后淋巴结和颈淋巴结最短轴径分别不超过 0.4 cm 和 0.6 cm,此类患者淋巴结转移可能性极低。③肿瘤边缘距颈内动脉 ≥ 0.5 cm,以减少术中误伤颈内动脉导致大出血的风险。该研究同期搜集了 329 例 IMRT 治疗的初治 I 期 NPC 患者,结果显示内镜手术患者的 5 年总生存率、无局部复发生存率、无区域复发生存率和远处无转移生存率与 IMRT 治疗患者相似(100.0% 和 99.1%, 100.0% 和 97.7%, 100.0% 和 99.0%, 100.0% 和 97.4%, $P > 0.05$),但内镜手术患者的医疗费用更低,疼痛、吞咽、口干、唾液黏稠等多项生存质量评分更高,这提示内镜手术或许是局限性初治 I 期 NPC 患者一个安全有效的选择,但仍需要进一步的前瞻性大样本研究来进一步证实。

对于局部中晚期初治 NPC,如果手术不能实现肿瘤根治,术后还需要接受根治性放化疗,此时手术的价值就需进一步明确了。因为目前初治 NPC 放化疗的治疗效果也很好,5 年生存率可达 80% 左右^[48-50],在放化疗之前进行非根治性的手术有可能破坏肿瘤原有的生物学特性,反而可能增加患者治疗的并发症,影响整体疗效。我们提倡在科学依据基础上针对符合条件的患者,在不违背伦理原则的情况下开展前瞻性临床试验进行探索,以期证实 NPC 外科在初治 NPC 诊治中的更多作用。

邱前辉:

首诊 NPC 手术问题

首诊 NPC 手术可分为诊断性手术、根治性手术以及减瘤手术三大类。①首诊 NPC 手术一直存在很大争议,但内镜 NPC 诊断性手术却是例外。在 NPC 患者中存在黏膜下类型,如发生黏膜下深部或首发咽旁的 NPC 占位,临床上难以门诊纤维鼻咽镜或硬管内镜下取得阳性结果,内镜颅底鼻咽手术可以发挥重要作用,内镜颅底微创手术既起诊断作用,同时又可可将肿瘤绝大部分或全部切除以达到治疗目的。②在临床中发现一些特殊病例,如鼻咽活检为阳性,但再次活检(如转院或其他原因)却不能获得阳性结果。此后,患者未做任何治疗,却长期生存。根据这些临床现象,提示内镜微创根治性手术可能在保持很好的生存率情况下,避免放疗造成的永久性放射损害后遗症。我们通过多种严格的检查,如鼻咽部增强 MRI 初筛,再经过 PET-CT 再次确定为 T1-2N0M0 病例进行内镜颅底微创手术,做到 5 个切缘(上、下、左、右、后)术中冷冻及术后常规病理检查阴性。同时,为了杀灭目前技术无法检测到的可能微转移灶,术后予以 4 个疗程的 TPF 方案化疗,并且不再予以放疗,患者 5 年生存率可达 90%,且结合 QOL-C30 和 H&N35 评估生活质量,明显优于放疗患者,且获得了与放疗相似的结果,使患者生活质量获得较大提高^[51]。此后,国内又有学者总结类似病例的手术结局,获得相同结果^[52]。我们目前通过了相关伦理并进一步临床研究,后期病例结局也与前期一致。因此,个人认为随着 NPC 早诊率的提高,对于无转移早期病例,内镜将会发挥较好的临床作用。③在局部晚期,特别是一些特殊颅底部位,由于因为放疗对重要组织的永久性损害后遗症,剂量等难以达到杀灭或控制肿瘤,而瘤体过大,也将增加肿瘤的残留率^[53]。我们设计了在传统放化疗方案基础上,插入手术,做到或尽量做到肿瘤肉眼或影像学阴性切除,似乎对 NPC 的局部控制会有一定作用。前期我们的研究报道中^[54],45 例以原发灶为主的大 T 首诊局部晚期 NPC 内镜原发灶手术治疗,术后进

行常规的诱导化疗+同步放化疗,其 1、3、5 年累积生存率可达 90.6%、81.0%、76.0%,较传统放化疗有所提高,但差距不大。分析其死亡原因发现,9 例死亡患者中,死于肿瘤局部复发并颅内侵犯 4 例,死于颈内动脉大出血 4 例,死于肿瘤复发并远处转移为 1 例。说明动脉保护不够,如果加强该方面的工作,实际 5 年总存活率约 88.89%。Sun 等^[47]通过 SEER 数据库回顾性分析在 2004—2013 年发生的 3 919 例原发性 NPC 并进行评估(其中 398 例行原发部位手术),发现鼻内镜手术组显示较好的总体生存率($P=0.07$)。目前该方面的临床研究,我们通过了伦理并继续进行,结果较为满意。④由于转移或远处转移是 NPC 致死的主要原因,因此对于首诊小 T 并转移病例,目前个人认为手术不能提高患者的总生存率,由于同时又需要再放疗,患者不能手术获益,因此对于此类病例,个人不赞成手术。

瞿申红:

1 早期 NPC 手术

初诊 NPC 接受手术既往争议很大^[55],但是我们自己的工作实践以及来自高发区的其他学者的一些探索性研究表明^[51-52,56],早期 NPC 手术,尤其是针对 T1N0M0 的患者,首先接受手术并未给患者带来比首先放疗更多的不良后果。在术前需要准确判断肿瘤的累及范围,针对不同的病变范围选择合理的手术入路,彻底切除肿瘤组织,达到病理切缘阴性的目的,这样才能有较为理想的临床预后。对于不愿意放疗或有放疗禁忌且有手术意愿的患者,我们主张确定好 N0,如果能明确 N0, T1 和 T2 的原发肿瘤都可以手术,术后 T1 不放化疗, T2 不放化疗而仅化疗, EBV-DNA 阳性的患者一般考虑化疗,术后密切观察随访。

我们认为超早期 NPC,尤其是通过早癌普查出的早期 T1NPC 患者,愿意接受手术的患者,切缘阴性且 EBV-DNA 阴性的患者术后可不做任何其他治疗,纳入密切的随访观察,依从性较差不能定期复查的患者则不宜行手术治疗。对于早期 NPC(T1-2N0M0),需依据病理学特征、EB 病毒 DNA 载量及患者的意愿决定是否给予患者全身化疗。T2~T4 进展期的患者接受术后化疗的必要性则很强。化疗一般可以在术后 1~2 周内开始。伤口完全愈合后可以放疗,一般在 4 周之内。

手术治疗方案包括:内镜下等离子鼻咽部病灶扩大切除,获取阴性的病理学切缘;对于单纯颈内动脉内侧或者咽后淋巴结影像学阳性患者,行内镜下淋巴结切除;对于颈内动脉外侧淋巴结行颈外进路淋巴结清扫。手术的难点通常在于病灶贴近大血管尤其是颈内动静脉,需要术者有内镜下双手操

作解剖大血管的丰富经验。随着内镜技术和导航设备的进步,耳鼻咽喉头颈外科医师内镜下清扫颈部颅底大血管周围的淋巴结的技术将会越来越成熟,而事实上对于其他外科医生而言,在内镜下行颈淋巴结清扫、内镜下胸腹腔大血管周围淋巴结清扫已经是非常成熟的技术。术后病理证实淋巴结转移阳性的病例术后加以化疗或者放疗,这些患者的临床预后相比先行放疗的患者并未见明显劣势。

总而言之,对早期 NPC 施行外科手术治疗在技术上并无明显障碍,但需要高选择性地筛选合适病例,对于早期 NPC 的患者最重要的是确定淋巴结转移情况。

2 初发局部晚期 NPC 是否可先行手术

初发局部晚期 NPC 是否可先手术,对于此问题目前尚颇有争议,需根据以下情况综合考虑:①无肿瘤放疗禁忌证,且病理类型是放疗敏感的,首选病灶部位接受根治剂量的放疗,不考虑手术。②对于需要放疗前缩瘤的局部晚期 NPC,应优先选择诱导化疗(或新辅助治疗)缩瘤,如果缩瘤效果达到预期程度,则在诱导化疗后开始放疗,不考虑手术;③如果诱导化疗缩瘤效果不满意或有禁忌证,特别是本身病理类型对放化疗不敏感,又或者因为肿瘤解剖位置原因不适宜行放疗或者放疗剂量有顾忌的,可选择先手术缩瘤,对于内镜可覆盖的术野内的肿瘤,应力争获得阴性切缘以获得最佳手术效果。依据我们的临床实践经验,肿瘤向鼻腔鼻窦方向侵袭发展,由于有阻塞性炎症的影响,放疗效果相对稍差,并且容易有肿瘤残留,此外放疗后大块肿瘤组织坏死导致鼻腔鼻窦黏膜水肿明显,影响患者的生活质量,如可以对这些患者改为先行手术减瘤再放疗,生存质量更好。NPC 的放射剂量设定及靶区勾画如果在影像学的基础上,结合病理分型、内镜手术所见、甚至肿瘤负荷(EB 病毒 DNA 载量)等多维度的信息,可能更为科学精准,更能体现肿瘤治疗的个体化。

对于局部晚期的肿瘤患者,长期的局部肿瘤高负荷是远处转移的危险因素,放化疗漫长的 2 个月,或者接下来 3 个月的观察期,这么长时间的肿瘤负荷的存在,给与了肿瘤逃逸转移定值的机会,在尽可能短的时间内达到局部影像学的阴性是对推迟或者降低远处转移有益处的,手段既包括放化疗,也不能排除手术。

在此需要强调,肿瘤放疗在 NPC 治疗中所起的核心作用仍不可取代。手术治疗不能代替放疗,但肿瘤治疗的技术在不断发展,肿瘤治疗理应提倡多样化、个体化、精准化。在遵循医学伦理、不损害患者利益的前提之下,积极探索内镜手术在 NPC 治疗方面的临床应用价值不应该被全盘否定。此外在医疗条件欠发达的高发区,尤其是基层的耳鼻

咽喉科医生,受限于影像学和病理学检查条件,常常把初发 NPC,尤其是往鼻腔鼻窦生长的 NPC,当成普通的鼻腔鼻窦肿物切除,或者内镜下全部切除或部分切除鼻咽部病灶,术后常规病理发现是未分化非角化性癌才行后续的放疗化疗,此类患者不少也获得与常规同步放化疗类似的临床预后。对于某些局部晚期的患者,如果患者拒绝接受放化疗或有放化疗禁忌证的情况下,选择外科手术治疗并非完全不可行,但必须强调的是必须得到患者及家属充分的知情同意。这类患者的临床预后尚需要进一步通过回顾性的临床分析做出客观科学的评价。

王彦君:

多年来国内外对初诊 NPC 的治疗方案是以放疗为主的综合治疗方式。主要原因:① NPC 具有其独特的生物学特性,恶性程度高,侵袭力强,早期即可出现转移,术后易出现远处转移;② NPC 对放射治疗非常敏感;③鼻咽腔解剖部位深,毗邻颅底、颈内动脉、视神经等重要的血管神经,手术风险大,影响了肿瘤全切率,另外,由于早期医疗条件的限制,耳鼻喉科医生对初诊 NPC 手术治疗主要经鼻、上颌、口腔硬腭、侧方颧下窝和颈下颌进路。这些入路对于暴露病变、切除病变都比较困难;而且创伤比较大。因此,早期对 NPC 手术探索治疗的效果不佳。然而,近 20 年来随着医疗技术的发展,特别是鼻内镜技术的发展、鼻内镜下鼻咽部及其邻近区域内镜下解剖、颅底解剖、术中导航、低温等离子技术等的应用,为初诊 NPC 的手术治疗提供了机遇。

Huang 等^[51]对 10 例 T1N0M0 和 T2N0M0 初诊 NPC 患者行鼻内镜手术+化疗治疗,采用 EORTC QLQ-C30 和 QLQ-H&N35 量表评价治疗后的生活质量。随访 30 个月,90%(9/10)的患者正常生存,10%(1/10)死于该病。术后患者无疼痛、口干、听力障碍或吞咽问题。作者认为对于早期初诊 NPC 的患者,有经验的外科医生选择鼻内镜手术加化疗是合理的。Zhang 等^[57]选择初诊早期 NPC(T1~2)鼻内镜手术+低剂量放疗组 37 例;对照组 137 例(T1~2)行调强适形放射治疗,观察两组 5 年总生存期、无远处转移生存期、局部无复发生存期和区域无复发生存期,鼻内镜手术+低剂量放疗组分别为 97.3%、97.3%、100%、100%,MRT 组分别是 97.7%、90.2%、95.5%、97.0%,与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但在生活质量及放疗并发症方面鼻内镜手术+低剂量放疗组显著优于 IMRT 组。特别关注的是手术组放射剂量较对照组平均减少了 14 Gy,从一定程度上减少了放疗并发症,提高了患者生存质量。赵丽娟等^[58]对 35 例首诊为 NPC 患者行鼻内镜下手术治疗,其中 6 例接受减量放疗 PGTVnx

(鼻咽肿瘤原发病灶)DT=60 Gy/30f,PGTVnd(颈部肿大淋巴结)PTV=50 Gy/30f,截止随访日期减量放疗患者未出现复发及远处转移。1、2、3 年的生存率分别为 95.23%、95.23%和 87.91%。他们研究认为无论是早期还是晚期 NPC,鼻内镜手术后再做放疗,有利于减少放疗并发症,提高生活质量,甚至提高生存率。Weng 等^[59]对首诊 NPC 的早期(I、II 期)患者行鼻内镜手术治疗+术后放化疗与单纯放化疗组对比研究,发现对于早期 NPC 手术+放化疗是安全有效的,与单纯放化疗组相比可以减少肿瘤残留和严重放射性口腔黏膜炎的发生,提高 EB 病毒清除率。邱前辉等^[54]对于首诊局部晚期 NPC 的研究认为内镜手术治疗局部晚期 NPC,可获得较高的患者生存率和较低的复发率及远处转移率。Liu 等^[52]对初诊 I 期 NPC 拒绝放疗的 10 例患者进行单纯鼻内镜手术治疗,结果显示 5 年 OS,局部无复发生存率,区域无复发生存率和远处无转移生存率均为 100%;与 IMRT 治疗相比,避免了放射治疗的副作用,生存质量高,降低了医疗成本,有较好的社会效益。Huang^[56]认为手术作为早期 NPC 放疗的替代选择虽然存在很多不确定性,这些尚未解决的问题最好是在设计和开展针对 T1~2 期 NPC 患者的鼻内镜手术大规模临床试验之前需要 NPC 专家达成共识;继续推动 NPC 治疗的创新前沿仍然是我们的责任。新近有文献报道,基于美国国家癌症中心数据库的队列研究,多变量回归分析发现无论是开放还是内镜手术都提高了鳞状和非鳞状细胞 NPC 的生存率^[60]。

从以上研究报告看,随着对鼻内镜下鼻咽颅底解剖学的进一步认识、导航技术、低温等离子技术的应用,对于 NPC 的手术全切率会逐步提高,初诊早期、晚期 NPC,在严格评估肿瘤范围以及是否有淋巴结转移的情况下,谨慎评估鼻内镜手术可否安全全切肿瘤,都可作为拒绝放化疗治疗患者的首选治疗方式。对于晚期 NPC,特别是侵入颅内,侵及颈内动脉和重要神经的肿瘤,明显不能做到全切肿瘤的,目前医疗条件下不建议考虑手术治疗。术后是否进行放化疗,需要评估术中是否全切肿瘤和术后切缘的病理结果。对于颈部有淋巴结转移的患者应当行颈部淋巴结清扫术,术后由放疗科医生给予放射治疗。

手术适应证:①充分告知患者手术治疗及放化疗的优缺点;由初诊患者拒绝放化疗,选择手术治疗;②有放化疗科医生参与评估手术后是否需要进一步放化疗治疗;③手术医生必须是有丰富的鼻颅底手术经验的高年资鼻内镜医生;④选择的肿瘤在术前影像学评估能完全切除肿瘤;⑤对于初诊 NPC 手术的实施需要取得本单位伦理委员会的同意。

圆桌讨论总结:

文卫平教授:

总的来说,内镜微创手术在复发可切除的 NPC 中具有比 IMRT 放疗更好的疗效,放疗相关并发症更少。随着外科医生对颅底解剖结构认识的深入、器械设备的进步、MDT 多学科紧密协作,对于 rT3、rT4 的复发性 NPC 患者,尽管尚缺乏大宗 RCT 对照研究,较多文献认为手术切除同样比放疗具有优势。联合免疫治疗等辅助治疗可能会比单独手术获得更好疗效。对于初诊 NPC,手术治疗在一些特殊病例或有放疗禁忌的早期病例中展现了较好的疗效,但由于 NPC 的生物学特性,放疗依然是首选。手术治疗初诊 NPC 仍在探索阶段,应在获得伦理委员会批准的前提下,谨慎严格选择适合手术的患者,未来需要高质量的临床研究对比手术和放疗的地位。目前,尽管国内外多家单位均有开展 NPC 内镜手术,但手术适应证的选择缺乏统一标准,手术原则和方法亦缺乏规范性。应强调遵循肿瘤外科原则进行根治性切除手术,推动 NPC 微创外科规范化培训和科学化管理,并将规范化理念和技术体系向社会推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 381-390.
- [2] Kong F, Zhou J, Du C, et al. Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1139.
- [3] Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(2): 225-231.
- [4] Hao CY, Hao SP. The Management of rNPC: Salvage Surgery vs. Re-irradiation[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(9): 86.
- [5] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会. 复发鼻咽癌治疗专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1): 16.
- [6] Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101890.
- [7] Chan JYW, Wong STS, Wei WI. Surgical salvage of recurrent T3 nasopharyngeal carcinoma: Prognostic significance of clivus, maxillary, temporal and sphenoid bone invasion[J]. *Oral Oncol*, 2019, 91: 85-91.
- [8] You R, Zou X, Wang SL, et al. New surgical staging system for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma based on the AJCC/UICC rTNM classification system [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1771-1779.
- [9] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2005, 365(9476): 2041-2054.
- [10] Yoshizaki T, Wakisaka N, Muroto S, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(8): 1517-1519.
- [11] Chan JY, Wong ST, Wei WI. Whole-organ histopathological study of recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(2): 446-450.
- [12] Ong YK, Solares CA, Lee S, et al. Endoscopic nasopharyngectomy and its role in managing locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44(5): 1141-1154.
- [13] Liu Q, Sun X, Li H, et al. Types of Transnasal Endoscopic Nasopharyngectomy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Shanghai EENT Hospital Experience[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 555862.
- [14] Liu J, Sun X, Liu Q, et al. Eustachian Tube as a Landmark to the Internal Carotid Artery in Endoscopic Skull Base Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016 Feb; 154(2): 377-382.
- [15] Li W, Zhang Q, Chen F, et al. Endoscopic surgery is superior to intensity-modulated radiotherapy in the treatment of advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(2): 140-150.
- [16] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [17] Tian YM, Tian YH, Zeng L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 297-303.
- [18] Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1412-1418.
- [19] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338-1350.
- [20] Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2018, 40(3): 622-631.
- [21] Chan JY, Tsang RK, Wei WI. Morbidities after maxillary swing nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2015 Apr; 37(4): 487-492.
- [22] You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3

- nasopharyngeal carcinoma-A case-matched comparison[J].Radiother Oncol,2015,115(3):399-406.
- [23] Zou X, Han F, Ma WJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2015, 37(8):1108-1115.
- [24] National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers (version 3.2021). NCCN 2021[EB/OL]. 2021[2021-07-06]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- [25] Wen YH, Wen WP, Chen HX, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for salvage in nasopharyngeal carcinoma: a novel anatomic orientation[J]. Laryngoscope, 2010, 120(7):1298-1302.
- [26] Wang ZQ, Xie YL, Liu YP, et al. Endoscopic Nasopharyngectomy Combined With Internal Carotid Artery Pretreatment for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2022, 166(3):490-497.
- [27] Wong EHC, Liew YT, Abu Bakar MZ, et al. A preliminary report on the role of endoscopic endonasal nasopharyngectomy in recurrent rT3 and rT4 nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(1):275-281.
- [28] Liu YP, Li H, You R, et al. Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: Selective or comprehensive neck dissection[J]. Laryngoscope, 2019, 129(2):387-395.
- [29] Liu YP, Wang SL, Zou X, et al. Transcervical endoscopic retropharyngeal lymph node(RPLN)dissection in nasopharyngeal carcinoma with RPLN recurrence[J]. Head Neck, 2021, 43(1):98-107.
- [30] Ding X, Lin QG, Zou X, et al. Transoral Robotic Retropharyngeal Lymph Node Dissection in Nasopharyngeal Carcinoma With Retropharyngeal Lymph Node Recurrence[J]. Laryngoscope, 2021, 131(6):E1895-E1902.
- [31] Peng Z, Wang Y, Wang Y, et al. Preliminary Efficacy Report and Prognosis Analysis of Endoscopic Endonasal Nasopharyngectomy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Front Surg, 2021, 8:713926.
- [32] Yang J, Song X, Sun X, et al. Outcomes of recurrent nasopharyngeal carcinoma patients treated with endoscopic nasopharyngectomy: a meta-analysis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(8):1001-1011.
- [33] Peng Z, Wang Y, Wang Y, et al. Comparing the Effectiveness of Endoscopic Surgeries With Intensity-Modulated Radiotherapy for Recurrent rT3 and rT4 Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis [J]. Front Oncol, 2021, 11:703954.
- [34] Chan JY, Wei WI. Recurrent nasopharyngeal carcinoma after salvage nasopharyngectomy[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 138(6):572-576.
- [35] Na'ara S, Amit M, Billan S, et al. Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(9):3056-3062.
- [36] Zhang L, Zhu YX, Wang Y, et al. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(1):233-238.
- [37] Liu YP, Xie YL, Zou X, et al. Techniques of endoscopic nasopharyngectomy for localized stage I nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2020, 42(4):807-812.
- [38] 陈卓,邱前辉.内镜手术治疗鼻咽癌残留或复发的临床疗效及生活质量分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(11):896-903.
- [39] 林少俊,陈晓钟,李金高,等.复发鼻咽癌治疗专家共识[J].中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1):16-22.
- [40] Fu S, Li JS, Dias-Ribeiro E, et al. Aggressive Surgical Resection of Enormous Cervical Metastasis from Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Acta Stomatol Croat, 2019, 53(2):168-173.
- [41] Ngan RK, Yiu HH, Cheng HK, et al. Central nervous system metastasis from nasopharyngeal carcinoma: a report of two patients and a review of the literature [J]. Cancer, 2002, 94(2):398-405.
- [42] Delis S, Biliatis I, Bourli A, et al. Surgical resection of a solitary liver metastasis from nasopharyngeal carcinoma: a case report[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(4):610-62.
- [43] Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma [J]. Ann Surg, 2005, 241(2):269-276.
- [44] 项松洁,黄益灯,黄加云,等.鼻咽癌根治性放疗后颈淋巴结残留的手术治疗[J].中国耳鼻咽喉头颈外科, 2006, 13(9):615-617.
- [45] 司勇锋,翁敬锦,邓卓霞,等.鼻咽癌放疗后颈部淋巴结复发 rN3 的治疗与预后因素分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(10):810-813.
- [46] Lo WC, Wang CP, Ko JY, et al. Salvage treatment for isolated regional failure of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(3):1001-1008.
- [47] Sun J, Huang Z, Hu Z, et al. Benefits of local tumor excision and pharyngectomy on the survival of nasopharyngeal carcinoma patients: a retrospective observational study based on SEER database[J]. J Transl Med, 2017, 15(1):116.
- [48] Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(12):1124-1135.
- [49] Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concur-

- rent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11):1509-1520.
- [50] Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119:87-96.
- [51] Huang Y, Qiu QH. Endoscopic surgery for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a justified initial option[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(11):1194-1198.
- [52] Liu YP, Lv X, Zou X, et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019, 39(1):75.
- [53] Liu T, Lv J, Qin Y. Standardized tumor volume: an independent prognostic factor in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70299-70309.
- [54] 邱前辉, 李娜, 张秋航, 等. 内镜手术治疗首诊局部晚期鼻咽癌的疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(5):365-371.
- [55] 屠规益. 不要轻易对鼻咽癌患者进行手术治疗探索[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 16(5):255-255.
- [56] Huang L, Chua MLK. Surgery as an alternative to radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma: innovation at the expense of uncertainty[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2020, 40(2-3):119-121.
- [57] Zhang B, Li Y, Weng J, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Nasopharyngectomy Combined With Low-Dose Radiotherapy for Primary T1-2 Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:15330338211011975.
- [58] 赵丽娟, 姜彦, 于龙刚, 等. 鼻咽癌内镜手术治疗临床分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2):51-56.
- [59] Weng JJ, Wei JZ, Li M, et al. Effects of Surgery Combined with Chemoradiotherapy on Short-and Long-Term Outcomes of Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:7813-7826.
- [60] Finegersh A, Said M, Deconde A, et al. Open and endoscopic surgery improve survival for squamous and nonsquamous cell nasopharyngeal carcinomas: An NCDB cohort study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(11):1350-1361.

(收稿日期:2023-05-07)

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》2023 年征订启事

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》(原名《临床耳鼻咽喉科杂志》)系中华人民共和国教育部主管、国内外公开发行的有关耳鼻咽喉头颈外科学的综合性学术期刊,连续入选北大中文核心期刊和中国科技论文统计源期刊,为我国高质量科技期刊分级目录耳鼻咽喉科学类 T2 级期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、湖北十大有影响力的自然科学学术期刊,被美国 Medline、美国《化学文摘》(CA)、荷兰文摘与引文数据库(Scopus)、世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)、RCCSE 中国核心学术期刊等国内外重要数据库和权威性文摘期刊收录。本刊以临床为主,兼顾基础研究;以提高为主,兼顾普及。重点报道国内外有关诊治耳鼻咽喉头颈外科疾病的研究成果、临床经验等,充分反映国内外学术领域的新进展和医学新动态,辟有专家笔谈、共识与解读、临床研究、实验研究、临床诊疗进展圆桌论坛、我如何做、综述、进修苑、学术争鸣、技术与方法、经验与教训及病例报告等多个栏目,并将陆续增设一些紧密结合临床的新栏目,敬请广大读者踊跃投稿(网址:www.whuhzss.com)。

本刊为月刊,全年 12 期,每月 3 日出版。2023 年每期订价为 28.00 元,半年价 168.00 元,全年价 336.00 元。全国各地邮局均可订阅。如漏订,可直接汇款至本刊编辑部订购。地址:武汉市江汉区解放大道 1277 号协和医院杂志社,收款:《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部,邮编:430022;电话:(027)85726342-8818;E-mail:lcebyhtjwkzz@whuh.com。