

中美两国头颈部肿瘤规范化诊疗差异浅析

张莹莹¹, Jun-Li Luo²

(1. 中南大学湘雅医院 肿瘤科, 湖南 长沙 410008; 2. Department of Cancer Biology, The Scripps Research Institute, Jupiter, Florida 33458, USA.)



专家简介 Jun-Li Luo, 美国 The Scripps Research Institute 肿瘤生物学与分子医学系教授, 信号传导与癌变机理实验室主任, 独立 PI, 博士生导师和博士后导师。出国前在湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科从事肿瘤临床手术治疗工作。出国后主要从事肿瘤发病机理及肿瘤治疗抵抗机制的研究, 建立了第一个用于药物筛选和分子调控的人源化 P53 动物模型; 发现并阐明了炎症免疫引起肿瘤转移的重要机制, 是首先发现肿瘤坏死因子引起肿瘤发展与转移的少数几个科学家之一。研究成果发表于 Nature, Science, Cell, Cancer Cell, Mol Cell 等国际权威杂志上。目前致力于建立包括头颈肿瘤在内的恶性肿瘤精准诊疗体系和技术平台, 为全面提高临床肿瘤治疗质量和疗效服务。

摘 要: 通过从中美两国头颈部肿瘤诊疗指南入手, 对比中美头颈部肿瘤发病原因、多学科团队构成、诊断原则、证据级别和推荐级别、常见头颈部肿瘤治疗原则及随访要求等方面差异, 并探讨形成差异的原因和对我国肿瘤专业临床医师的启示。未来肿瘤治疗的方向强调个体化治疗和精准治疗, 任何指南均不能作为临床诊疗的唯一标准。美国 NCCN 指南给我们提供了很好的循证医学范例, 参考 NCCN 指南对于规范我国肿瘤治疗能起到积极作用。同时, 我国仍属于发展中国家, 地区经济、医疗发展不均衡, 我们在强调肿瘤诊疗规范化的同时, 也需要根据地区经济条件、医疗水平以及患者个人综合情况进行精准施治。

关 键 词: 头颈部肿瘤; 诊疗指南
中图分类号: R739.91

Comparative study on clinical practice guidelines of head and neck cancer between China and the United States

ZHANG Ying-ying¹, Jun-Li Luo²

(1. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Cancer Biology, the Scripps Research Institute, Jupiter, Florida 33458, USA.)

Abstract: Based on the latest clinical practice guidelines of China and the United States, which were named the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guideline by CSCO and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline by NCCN, we compared the differences of multidisciplinary team constitutive requirement, the levels of evidence and recommendation, the diagnostic principles, the treatment principles of common head and neck tumors and follow-up requirements, and explored the causes of the differences and their implications for Chinese oncologists. The NCCN guideline provides us a good example of evidence-based medicine, and plays an impressive role in regulating cancer treatment in China. At the same time, China is still a developing country with unbalanced regional economic and medical development, individualized and precise treatment should be recommended according to the regional economic environment, medical condition and the individual situation of patients while standardization was emphasized.

基金项目: 湖南省科技厅重点研发计划应用基础研究重点项目(2016JC2073)。
作者简介: 张莹莹, 女, 博士, 副主任医师。
通信作者: Jun-Li Luo, Email: jlluo@scripps.edu

Key words: Head and neck neoplasm; Clinical practice guideline

头颈肿瘤是常见肿瘤,在我国恶性肿瘤发病率中居第 9 位,男性发病居第 6 位,死亡率居第 7 位^[1]。2018 年头颈恶性肿瘤在美国约有 64 690 例新发病例,13 740 例患者死于该疾病^[2]。中美均为全球人口和面积排名前 5 的大国,由于存在经济、文化及地域等方面的不同,两国恶性肿瘤疾病谱及诊疗流程存在差异。中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(chinese society of clinical oncology, CSCO)于 2018 年 10 月发布最新版中国头颈部肿瘤诊疗指南,被视为国内该类疾病最权威的指南。本文将其与美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)发布的 2018NCCN 头颈部肿瘤诊治指南进行对比,探讨中美两国在头颈肿瘤规范化诊疗的异同。

1 发病原因差异

头颈肿瘤发病包括遗传背景、环境、生活习惯和病毒感染等因素。中美两国头颈肿瘤最常见病理类型均为鳞癌(>90%)^[3],烟草和酒精使用被认为是重要诱因。有文献显示,亚洲人头颈鳞癌跟饮酒相关。中国部分地区口腔癌高发与食用槟榔密切相关^[4]。近年来,欧美国家中青年口咽癌患者发病率明显上升,并提示与人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关^[5]。美国新发口咽癌合并 HPV 感染率达 60%~70%^[6],中国目前部分文献报道的感染率约为 5.5%~31.6%^[7-9]。

2 诊疗多学科团队构成差异

中美指南均推荐每位患者诊疗方案的制定需经多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论。两国头颈部肿瘤 MDT 团队的构成基本一致,均由头颈外科、放疗科、化疗科、整形科、病理科、核医学科、营养科和心理科医师组成。但因美国姑息及支持治疗的专业化发展得到广泛应用,因此其 MDT 团队常规包括专科护士,牙医/假牙修复,康复,语言及吞咽,听力、姑息治疗等相关专业治疗人员。中国 MDT 讨论制度起步晚,虽然现国内大型肿瘤专科医院和综合医院均普遍开展,但贯彻程度不一,部分单位仅能做到疑难复杂病例 MDT 讨论和协作。这主要与国内患者数量多、地区经济文化差异和 MDT 团队牵头

科室并非都是首诊科室等多因素相关。

3 证据级别及推荐级别差异

中美指南均遵循循证医学原则,依据证据水平的高低和专家共识度制定。NCCN 指南将证据水平分为“高”、“低”水平,专家共识度分为“一致”,“不一致但分歧不大”和“不一致且分歧大”3 个级别,并依此将推荐级别分为 3 类:1、2A、2B 和 3 类。该指南中,推荐级别会分别标注在各治疗选择后,未加标注者一般默认为是 2A 类推荐。而 CSCO 指南将证据水平分为“高”、“稍低”和“低”3 个水平并对证据来源作了明确规定,与 NCCN 指南不同的是证据来源不仅包括临床试验、临床研究数据,还包括 META 分析。专家团共识度的分层定义也加入了数字阈值,分为:“一致共识”(支持意见 $\geq 80\%$),“基本一致共识,争议小”(支持意见 60%~80%),“无共识,且争议大”(支持意见 $< 60\%$)。根据证据水平将证据分为 1A、1B、2A、2B、3 类证据,而推荐级别分为 I、II、III 及推荐和不推荐/反对 4 个等级。与 NCCN 指南不同的是,该推荐等级不单纯根据证据水平和专家共识度划分,还结合中国国情考虑该类治疗或药物的可及性。如:将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。对于探索中的诊治手段,虽缺乏强有力的循证医学证据,但专家组具有一致共识的,则可以作为 III 级推荐供医疗人员参考。对某些 NCCN 指南上属于 I 类推荐的高级别证据,如在国际或国内已有随机对照多中心研究提供的高级别证据,但可及性差(效价比低)或获益明显但价格昂贵的措施,以肿瘤治疗价值为主要考虑因素,也可作为 II 级推荐。

4 诊断原则差异

CSCO 指南将头颈部肿瘤诊断相关原发灶、影像学分期及获取组织或细胞学技术在总论部分进行了统一概述而分论未进行阐述。NCCN 指南在总论中描述较为笼统,但在各论中则有更详细的要求。笔者通过 NCCN 指南各疾病分论的总结,认为中美指南诊断原则基本一致,均需完善头颈部体格检查,

直接或间接内镜检查,以及基于CT、MRI的影像学分期。III、IV期晚期患者可以考虑PET/CT协助诊断。NCCN指南更重视上消化道内镜检查及活检,以排筛第二原发肿瘤。同时更强调治疗前需完善相关器官的功能评估。

5 分期差异

国际上较为通用的癌症分期,即美国癌症联合委员会制定的分期(american joint committee on cancer, AJCC Staging)已更新到第8版,NCCN指南即采用AJCC第8版分期。而CSCO指南鉴于中国国情,仍沿用AJCC第7版。因此在此后的分论中,不再对分期进行讨论。

6 随访差异

中美指南在随访问隔略有差异,美国:第1年1~3个月,第2年2~6个月,第3~5年4~8个月,大于5年每12个月一次;中国:第1~2年2~4个月,第3~5年3~6个月,大于5年每12个月一次。美国每次随访内容为症状和体格检查(包括直接或间接内镜检查)。影像学检查只推荐治疗后6个月内复查,并根据患者具体情况制定进一步检查方案;同时,NCCN指南对根治性放疗后头颈肿瘤患者的随访制定了更为详尽的随访方案,根据首次评估(4~8周)有无残留或进展病灶等具体情况进一步细分,并进行较为详尽的影像学检查推荐。CSCO指南则基于中国各医疗单位的可及性明确I及II级推荐:如随访第1~2年内,I级推荐为:体格检查,直接或间接内镜检查,原发灶或颈部影像学检查(特别是针对无法通过直视检查病灶部位的患者),甲状腺功能检查(每6~12个月,针对颈部接受放疗患者),II级推荐为胸部CT(每年1次,针对吸烟患者),PET/CT(针对临床怀疑肿瘤复发的患者),口腔科检查(针对口腔接受放疗的患者),疼痛、语言、听力、吞咽、营养和功能康复评估。CSCO指南特别提出由于头颈部鳞癌患者大多有吸烟和酗酒的习惯,治疗后随访需要检查整个上消化道。需要指出的是:NCCN指南将治疗后长程管理和预防治疗相关后遗症,系统全面的支持治疗作为随访的常规,如戒烟戒酒支持,说话及吞咽功能治疗,心理评估和抗抑郁治疗,营养支持治疗等。而CSCO指南则只作为二级推荐提及而未做详细讨论,这体现了两国

医疗服务条件和理念上的差距。

7 常见头颈肿瘤的治疗原则差异

综上所述,NCCN指南全面详细,CSCO指南高度概括,未对细节进行逐一讨论,对某些发病率少的头颈部肿瘤如唇癌、黏膜黑色素瘤等以及治疗原则相对特殊的鼻咽癌(以放疗为主)未予单独论述。因此本文仅对CSCO指南中提及的常见头颈部肿瘤类型进行对比讨论。

7.1 口腔癌

早期口腔癌(T1-2N0),中美指南均推荐首选手术根治,手术需保证>5 mm安全切缘。由于对早期口腔癌患者是否需行颈淋巴结选择性清扫无定论,CSCO指南注释提及可参考NCCN指南推荐,即根据肿瘤浸润深度决定是否行淋巴结清扫和清扫范围^[10-11]。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLN Biopsy)是替代颈淋巴结清扫的有效手段,但需在有经验的中心进行^[12]。若术后病理检测提示有高危因素,需行放疗或放化疗。NCCN指南对早期口腔癌患者,认为前哨淋巴结活检或原发肿瘤浸润深度是目前对于隐匿性淋巴结转移的最好预测指标^[12-14],如前所述,除根据肿瘤浸润深度确定清扫范围外,还针对SLN的情况,作了进一步推荐:当SLN(-)且无其它危险因素(结外侵犯、切缘阳性、术后分期达pT3或pT4,N2或N3,IV或V区淋巴结转移,神经周侵犯、脉管癌栓、淋巴管受侵)时建议积极随访。SLN(+)则需行颈淋巴结清扫,清扫类型根据原发肿瘤临床分期、浸润深度决定。颈清扫后,根据术后高危因素的情况决定术后辅助治疗方案^[15](这部分内容CSCO指南无相关讨论):若一个阳性淋巴结无其它危险因素时可考虑放疗。若有结外侵犯伴或不伴阳性切缘,推荐同步放化疗;若仅为切缘阳性,则可选择再次手术或放疗或考虑同步放化疗;出现其它不良因素,则推荐术后放疗,也可以考虑同步放化疗。以上推荐均为2A级推荐。

对于局晚期口腔癌(T1-2N+/T3-4任何N),CSCO指南仍推荐患者首选手术治疗(2A类证据),其中颈部手术应采用选择性或根治性淋巴结清扫。辅助放疗应在术后6周内进行,具有一般高危因素者(T3、T4、淋巴结转移、脉管侵犯、周围神经浸润)建议术后单纯放疗,切缘阳性/不足或淋巴结包膜外侵者建议同期放化疗^[16]。无手术指征者被进一步分层为适宜使用顺铂和不适宜顺铂患者,适宜使用

顺铂患者推荐放疗+顺铂同步化疗(1A类证据),也可以考虑诱导化疗序贯单纯放疗(II级推荐,1B类证据),不适宜顺铂患者则采用单纯放疗(2A类证据)。而NCCN指南,同样首选推荐手术根治治疗(T4b除外),并具体指出对于N0、N1、N2a-b、N3的患者,进行原发灶切除及同侧或双侧颈淋巴结清扫,N2c的患者则需要进行双侧淋巴结清扫。同时根据不良因素的情况推荐了术后辅助治疗方案,与CSCO指南有些细节方面的区别。如有结外侵犯伴或不伴阳性切缘者,推荐同步放化疗(I类推荐);若仅为切缘阳性,则推荐同步放化疗或若可行则再次手术,再次术后切缘阴性者仍可以考虑行辅助放疗;对于无法或拒绝手术者NCCN指南推荐纳入临床试验。

7.2 口咽癌

早期口咽癌的治疗(T1-2N0),CSCO指南根据患者身体条件及其它不能手术的主客观原因,将早期口咽癌患者分为适宜手术和不适宜手术患者。不适宜手术者推荐单纯放疗(2A类证据)。对于适宜手术的早期口咽癌患者,推荐手术或单纯放疗。因早期口咽癌常有隐匿性颈淋巴结转移,因此除原发灶切除外需进行选择性的颈淋巴结清扫,清扫范围根据原发灶侵犯范围以及术前受累淋巴引流区决定^[17]。对于局部晚期可切除肿瘤(T1-2N1-2和小部分T3)患者,适宜手术患者推荐手术(通常需要联合术后放疗或放化疗)(2A类证据)或放疗+顺铂化疗(1A类证据)。手术(联合术后放疗/放化疗)与同期放化疗的疗效相近,但后者有更好的功能保护,因此对于当原发灶大或手术可能造成重要功能缺失时,应考虑同期放化疗。局部晚期不可切除肿瘤(T3、T4)应选择同步放化疗(1A类证据)。另外,对于上述治疗方案中不能耐受顺铂的患者,则适宜手术者推荐手术,不适宜手术者推荐单纯放疗。放疗联合西妥昔单抗作为II级推荐适用于晚期口咽癌各类分层患者(1B类证据)^[18]。对于分期T4或N2c-N3的患者,可考虑行诱导化疗,但随机研究并未证明其优于同期放化疗^[19]。

NCCN指南原则与CSCO指南大致相同。不同的是,由于美国口咽癌与HPV感染密切相关,HPV阳性患者的发病年龄、对治疗的反应及预后均不同于HPV阴性患者^[20],因而在AJCC第8版分期中对于HPV16病毒阳性或阴性患者提出不同的分期标准。NCCN指南要求口咽癌患者诊断都需完善P16蛋白检测(CSCO指南仅作为II级推荐),相应的治

疗推荐也根据P16的表达情况有所不同:针对P16阴性和P16阳性两类患者进行了分别阐述。归纳来说,早期口咽癌(P16阴性的T1-2,N0-1或P16阳性且单个阳性淋巴结 ≤ 3 cm)治疗上推荐单纯根治性放疗或原发灶手术切除(进行或不进行颈清扫)。对于P16阴性的N1可以考虑同步放化疗(2B类推荐)。对局部晚期可切除的口咽癌推荐(P16阴性的T3-4a,N0-1;P16阳性的T3-4伴单个淋巴结转移且 ≤ 3 cm;P16阴性的任何T,N2-3;或P16阳性的任何T,伴N2-3,淋巴结 > 3 cm,或2个以上淋巴结转移且 ≤ 6 cm),有三种治疗推荐或直接进入临床试验。这3种治疗选择是:①同步放化疗(2A类推荐);②手术配合适当的辅助治疗:放疗联合同步系统治疗或单纯放疗(2A类推荐);③诱导化疗后序贯放疗或放疗联合系统治疗(3类推荐)。

7.3 喉癌

NCCN指南将声门癌和声门上癌分别论述,声门下癌由于罕见未予介绍。CSCO指南则将喉癌作为整体进行讨论。因声门癌和声门上癌的治疗原则及推荐相似,为了便于与CSCO指南进行对比,本文将NCCN指南声门癌和声门上癌的治疗推荐合并进行讨论。

对于早期喉癌(T1-2N0,部分T3),CSCO指南对于早期喉癌(T1-2N0)建议采用手术或单纯放疗的单一治疗模式(2A类证据),二者的总体疗效相近^[21]。治疗方式的选择应基于肿瘤大小、位置(比如肿瘤累及前连合多采用放疗)、手术对喉功能影响、治疗医生的水平和经验等完整评估,强烈建议治疗前行多学科讨论。对于不适宜手术者推荐单纯放疗(2A类证据)。手术方式可选择开放或经口入路切除原发灶,经口手术能够提供更好的功能保护。早期声门型喉癌极少发生颈淋巴结转移,因此无需颈淋巴结清扫;而对于声门上型喉癌,则需要进行双颈部II-IV区的选择性颈淋巴结清扫,必要时适当包括VI区。患者术后病理或组织学检测提示有高危因素时,需行术后放疗/放化疗。

NCCN指南:声门原位癌治疗首选内镜切除(如激光),其次为放疗。而对于适于保喉手术的早期声门癌或声门上癌患者,治疗方式可选择放疗或部分喉切除术。这里与CSCO指南不同的是,NCCN指南包括的这部分早期患者除了T1-2期患者外,还包括部分T3期患者(临床分期达T3,但可以做到保喉全切者),对于这部分T3患者,除了原发灶切除,必要时还需要行颈淋巴结清扫术。选择手术或放疗

取决于功能维持、患者意愿、随访可信度以及总体医疗条件。手术方式首选内镜下切除,也可以采用开放性手术。术后辅助治疗推荐较 CSCO 指南更详细:淋巴结阴性者(T1-2,N0)不需要行术后辅助治疗;仅有1个阳性淋巴结者,可以考虑术后单纯放疗;阳性淋巴结伴阳性切缘者,推荐放疗或考虑放疗联合系统治疗;有结外侵犯者,强烈推荐放疗联合系统性治疗(I类推荐),或选择性行单纯放疗(2B类推荐);阳性淋巴结不伴其它高危因素者,首选放疗,也可考虑放疗联合系统治疗。再切除手术适用于仍可保喉的切缘阳性的T1-2,N0声门型或声门上喉癌。

对于局晚期喉癌,CSCO指南推荐对于分期为T1-2N1-3/T3任何N,适宜手术的患者,I级推荐为放疗+顺铂同步化疗或诱导化疗序贯放疗(1A类证据),手术也是选择之一(2A类证据);若患者不耐受顺铂,则首选手术(2A类证据);而对于不适宜手术患者则首选放疗+顺铂(1A类证据)或诱导化疗序贯单纯放疗(1B类证据)。而对于其他有保喉意愿的患者,放疗联合顺铂是常用的治疗模式^[22-23]。上述情况中,对于不手术且不适宜使用顺铂的患者,均可考虑放疗联合西妥昔单抗(II级推荐)^[18,24]。诱导化疗是另一种保喉治疗策略,如果化疗后肿瘤达到完全或部分缓解,这部分患者后续接受单纯放疗或同期联合西妥昔单抗,否则接受全喉切除术^[25-26]。此外,对于肿瘤负荷太大无法切除或分期T4或N2c-N3的患者,也可以考虑行诱导化疗联合放疗的序贯治疗,在缩小肿瘤负荷同时有可能降低远处转移的风险。常用的化疗方案是TPF,但并无明确证据证实诱导化疗的生存结果优于同期放化疗^[19]。手术治疗:需行全喉切除术,通常还需要联合术后放疗或放化疗。颈部手术应根据淋巴结转移部位采用选择性或根治性双颈淋巴结清扫,至少包括II-IV区,必要时(如T4)包括V区甚至I区。

NCCN指南对局晚期手术可切除肿瘤患者亦推荐综合治疗,与CSCO一致,特别提出对于需行全喉手术但患者要求保持喉功能时,推荐行同步放化疗^[22]。另外对于需要行全喉切除的声门/声门上癌均可考虑诱导化疗^[22];对于T3N0-1但不适宜或拒绝化疗的患者,根治性放疗是一种选择。根治性放化疗后若颈淋巴结残留或局部病灶复发,手术仍是挽救性治疗的首选^[22]。与CSCO指南不同的是,其针对不同淋巴结N分期进行了更细的分层讨论。如对于T3的声门癌患者,不同N分期(N0-1和N2-

3)治疗选择相似,但淋巴结清扫范围有所不同,诱导化疗序贯放疗的推荐级别也有所不同(N0-1为2B类推荐,N2-3是2A类推荐)。

T4期:CSCO指南对于原发灶分期T4的患者,由于放疗的保喉和治疗效果欠佳,对于有手术切除可能的患者,强烈建议手术治疗(2A类证据)^[27]。若无法手术,则推荐同步放化疗或诱导化疗序贯单纯放疗,放疗+西妥昔单抗作为II类推荐。另外对于广泛的T3、T4病灶或治疗前已经有喉功能严重受损的患者,全喉切除术可能具有更好的生存率和生活质量。NCCN指南对于T4a任何N的患者同样推荐手术,但其对不同N分期的患者给与了手术和淋巴结清扫范围的具体推荐:如N0患者,推荐手术为全喉+甲状腺切除,伴或不伴单侧/双侧颈部、气管前及同侧气管旁淋巴结清扫;N1患者则建议行全喉+甲状腺切除,伴同侧颈淋巴结清扫,伴或不伴对侧颈部、气管前及同侧气管旁淋巴结清扫;N2患者全喉+甲状腺切除,伴同侧/双侧颈部、气管前及同侧气管旁淋巴结清扫。术后根据有无高危因素选择辅助治疗。若患者拒绝手术,则治疗考虑放疗联合同步系统治疗;或诱导化疗并根据诱导化疗反应决定下一步治疗方案;或进入喉功能保留相关临床试验。

7.4 下咽癌

无论是CSCO还是NCCN,均提出在肿瘤根治的前提下,强调喉功能的保留,临床上应依据此原则进行治疗方案的选择。对于早期下咽癌(T1-2N0)患者(美国早期下咽癌还包括T1N+患者),中美指南均推荐采用手术或单纯放疗的单一治疗模式^[28-29]。关于治疗方式的选择、手术方式、颈淋巴结清扫的原则以及术后辅助治疗选择两指南基本一致且与口咽癌类似。仅选择性淋巴结清扫范围有所不同,应至少包括II-IV区,适当包括VI区。但CSCO指南未对手术切除范围、不同高危因素术后辅助治疗的选择等进行详细讨论,NCCN指南则推荐手术时需要酌情进行侧叶甲状腺切除术气管前和同侧气管旁淋巴结切除术。并根据术后有无结外侵犯、切缘阳性等不良因素决定是否进行再次切除或辅助放疗/放化疗。另外,还推荐将临床试验作为早期下咽癌的第三种治疗选择。

对于局晚期下咽癌(T1-2N1-3及T3任何N),CSCO指南认为适合手术患者推荐使用放疗+顺铂(1A类证据)或诱导化疗后序贯单纯放疗(1A类证据)、手术(2A类证据)。不适于手术者则推荐放疗

+顺铂(1A类证据)或诱导化疗后序贯单纯放疗(1B类证据);而对于分期T4任何N的患者,能手术者只推荐手术治疗(2A类证据),不能手术者推荐同步放化疗(1A类证据)或诱导化疗后放疗(1B)。其中不适宜顺铂患者,能手术者推荐手术,不能手术者推荐单纯放疗。而放疗联合西妥昔单抗作为II级推荐适用于晚期下咽癌各类亚分层患者(1B类证据)。

NCCN指南则推荐T2-3任何N患者可以选择诱导化疗、手术、同步放疗联合系统治疗以及临床试验任一种治疗方案,推荐级别均为2A;对于T4a任何N的患者则可以考虑手术(2A类推荐)、同步放化疗(3类推荐)或诱导化疗后单纯放疗(3类推荐)或进入临床试验。另外,针对行诱导化疗后序贯放疗的患者,NCCN指南根据诱导化疗后的疗效评估分为完全缓解、部分缓解和未达部分缓解3种情况进行进一步讨论^[26,30-31]。例如对于T1-2N1-3、T3任何N的局部晚期患者,诱导化疗后完全缓解者建议予以根治性放疗(1类证据)或考虑放疗联合系统性治疗(化疗和/或西妥昔单抗靶向治疗,2B类证据);部分缓解组:推荐予以放疗联合系统性治疗(化疗和/或西妥昔单抗靶向治疗,2B类证据)或手术治疗;未达部分缓解组患者则建议手术治疗。此外,CSCO指南未将T4a和T4b的患者分开讨论,而NCCN指南将T4b的患者并入非常晚期肿瘤与复发转移肿瘤给予相同的治疗推荐(这种情况也见于前述3种肿瘤)。

7.5 复发转移性头颈鳞癌

CSCO指南中这章仅讨论复发和转移患者的治疗,论述比较简单,主要推荐了全身系统性治疗的一线 and 挽救治疗方案,一线治疗的I级推荐是以铂类(顺铂或卡铂)联合5-Fu或紫杉醇的化疗方案^[32-33],挽救治疗则可以考虑甲氨蝶呤、多西他赛等单药方案^[34-35]。而II级推荐则是根据患者经济情况考虑联用西妥昔单抗或开展包括抗PD-1/PD-L1单抗的临床试验性治疗^[36-37]。

NCCN指南这一章的实际名称为“非常晚期的头颈部肿瘤(very advanced head and neck cancer)”,它将各个部位肿瘤的T4b期或N3、淋巴结无法切除或不适合手术这部分患者与复发转移患者并在一起进行讨论。对于这部分失去手术机会的患者,NCCN指南推荐进行临床试验或按体力状况评分(performance status, PS)进行分组,PS=0-1分推荐行同步放化疗或诱导化疗后放疗/放化疗^[38-40]。

PS=2分推荐进行根治性放疗联合或不联合系统治疗^[40-41];PS=3分则推荐姑息放疗或单药系统治疗或最佳支持治疗^[39,42]。对于转移患者,首选进入临床试验,或全身系统性治疗或根据原发灶的情况进行局部姑息治疗。全身治疗根据PS评分分组:PS=0-1分推荐联合或单药系统治疗或最佳支持治疗;对于某些选择性的患者(转移灶数目少且局限),也可考虑积极的手术、放疗、系统治疗联合放疗等高姑息性治疗^[40-41,43]。PS=2分推荐进行单药系统治疗或最佳支持治疗^[33-44];PS=3分推荐最佳支持治疗。

8 讨论

总体而言,中美指南均基于临床循证医学证据编写,存在的差异主要体现在CSCO指南根据中国国情决定治疗方案推荐级别,NCCN指南更详细全面、更重视肿瘤长程管理和支持治疗三方面,具体如下:

第一,CSCO指南在遵循国际惯例进行证据级别分类的基础上,为适应中国国情增加了专家推荐级别的内容,结合各方面因素综合考虑而给出I-III级推荐。I级是对患者有明确获益,基本都在医保范围,实施可能相对容易的治疗选择。II级推荐则因可及性低或效价比低,只适用于经济状态较好的个体。如西妥昔单抗是目前针对头颈肿瘤有效的靶向药物,被NCCN指南作为系统性药物治疗的常规推荐,特别对于口咽癌及喉癌,NCCN指南将其作为I类推荐治疗,但在我国由于其费用昂贵,受众患者群体小,只作为II级推荐。另外,在某些情况下,两份指南对于支持证据级别的认定也有不同,例如对于分期为T4a任何N的晚期下咽癌且不适宜手术的患者,同步放化疗的证据级别,中国专家认为有IA类证据支持,而NCCN指南则仅认为是3类证据。

第二,CSCO指南简洁,分论只涉及口腔癌,口咽癌,喉癌,下咽癌以及复发转移头颈肿瘤五类疾病。将患者依据适宜或不适宜手术,适宜或不适宜使用顺铂进行分层讨论,给出基本原则,对化疗,放疗和手术方案未再分别进行详细讨论。如放疗CSCO指南只在注释中提到推荐采用适形或调强适形放疗以及常用放疗总剂量;化疗只给出了顺铂作为同步化疗的选择,不能耐受顺铂者均只推荐单纯放疗,或联合西妥昔单抗治疗(II级推荐)。诱导化

疗方案推荐的标准方案是 TPF。而 NCCN 指南除上述五类常见疾病外,还包括了鼻咽癌、声门癌、声门上癌、筛窦癌、上颌窦癌、原发灶不明的颈淋巴结转移癌等头颈肿瘤类型。并分别依据不同分期和不良因素进行了详尽的推荐和讨论,绘制了图表,利于初学者进行学习和实践。此外对手术、放疗、系统性治疗规范分别进行了总结归纳,如针对各病种的放疗给出了详细的放疗剂量和分割方案;手术治疗详细讨论了先手术或诱导化疗后手术以及不同手术方式等不同情况下的原发灶切除范围、颈部清扫范围等;系统性治疗,除指出顺铂是同步系统治疗的首选药物外(1类证据),还给出了其它具有不同级别证据支持的同步或诱导化疗方案及靶向治疗药物以供临床医师选择。除此之外,CSCO 指南严格按照分期进行推荐,如早期患者分期均为 T1-2N0,而 NCCN 指南则是将治疗原则相同或相近的患者合并讨论。如在喉癌中,部分患者 T 分期虽划分为 T3 期,但治疗方案和预后都与早期患者相同或接近,故将这部分选择性 T3 的患者与 T1-2 的早期患者一起讨论。两份指南各有优势,NCCN 指南相对全面、详尽且个体化,而 CSCO 指南则简洁明了,便于掌握和记忆。

第三,美国 NCCN 指南更体现“治人”的治疗理念,即强调“身心灵社”的全方位管理。由于美国姑息和支持治疗已经制度化、专业化^[45],指南对每一类肿瘤的各器官功能状态和患者心理精神状态均进行了评估和治疗的推荐。而中国医师更关注的是对疾病本身的控制,即“治病”,上述治疗内容在 CSCO 指南少有提及。中国的姑息和支持治疗受到我国经济水平、患者需求的限制,国内大部分医疗机构尚无相关专业人员及资质。这是今后我国肿瘤临床治疗需要关注和改进的方向。

最后,需要提出的是,本文仅对中美指南进行了分析对比,在实际临床工作中,主管医师对指南和各治疗手段利弊的理解以及临床经验的差异,医疗保险、医疗设备以及两国国内地区间经济和医疗水平的差异和不平衡,都导致各医疗机构和医师个人对指南的遵循程度不一。此外,我们还需注意到,目前中美两国指南所参考的临床循证医学证据绝大多数来自欧美国家,但中西方人种遗传背景、生活习惯、地理环境、经济发展水平等均会影响肿瘤的发生发展和治疗效果。近年来美国临床肿瘤学会提出肿瘤液态活检、临床大数据、多中心大样本的独立队列研究对肿瘤的诊治发挥了重要作用,而我国在这些方面的投入和研究相对匮乏。笔者认为在现今这个强

调个体化和精准治疗的年代,任何指南均不能作为临床治疗的唯一标准,对于缺乏肿瘤治疗经验的医疗机构和个人,建议先从学习指南做起,将个体化治疗建立在规范化治疗的基础上。而积累了相当经验的肿瘤专科医师应该参考指南提供的循证医学证据结合患者的实际情况和意愿“因人施治”,同时积极开展多中心临床试验,累积具有我国人种属性的循证医学证据指导未来的肿瘤治疗。

致谢:中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科唐瑶云教授对本文的撰写提供了宝贵的意见。

参考文献:

- [1] Pan R, Zhu M, Yu C, et al. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008 – 2013 [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (7): 1315 – 1323.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (1): 7 – 30.
- [3] Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al. Head and neck cancer [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9625): 1695 – 1709.
- [4] Lee YA, Li S, Chen Y, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population [J]. *Head Neck*, 2019, 41 (1): 92 – 102.
- [5] Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (29): 3235 – 3242.
- [6] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (32): 4294 – 4301.
- [7] Guo L, Yang F, Yin Y, et al. Prevalence of human papillomavirus type-16 in head and neck cancer among the Chinese population: a meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 619.
- [8] Wang Z, Xia RH, Ye DX, et al. Human papillomavirus 16 infection and TP53 mutation: two distinct pathogeneses for oropharyngeal squamous cell carcinoma in an eastern Chinese population [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10): e0164491.
- [9] Meng HX, Miao SS, Chen K, et al. Association of p16 as prognostic factors for oropharyngeal cancer: evaluation of p16 in 1470 patients for a 16 year study in northeast China [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9594568.
- [10] Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies [J]. *Cancer*, 2009, 115 (7): 1489 – 1497.
- [11] International Consortium for Outcome Research in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140 (12): 1138 – 1148.

- [12] Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2777 – 2784.
- [13] O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer—but what thickness[J]. *Head Neck*, 2003, 25(11): 937 – 945.
- [14] Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, et al. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer [J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(8): 920 – 924.
- [15] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5): 1198 – 1205.
- [16] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501)[J]. *Head Neck*, 2005, 27(10): 843 – 850.
- [17] Lim YC, Koo BS, Lee JS, et al. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(7): 1148 – 1152.
- [18] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 21 – 28.
- [19] Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 153 – 159.
- [20] Psyrri A, Rampias T, Vermorken JB. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2101 – 2115.
- [21] Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): CD002027.
- [22] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91 – 11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 845 – 852.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Popovtzer A, Burnstein H, Stemmer S, et al. Phase II organ-preservation trial: Concurrent cisplatin and radiotherapy for advanced laryngeal cancer after response to docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy[J]. *Head Neck*, 2017, 39(2): 227 – 233.
- [26] Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with Cisplatin, 5-fluorouracil, +/– Docetaxel for larynx preservation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(4).
- [27] Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(2): 123 – 128.
- [28] Martin A, Jackel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(3): 398 – 402.
- [29] Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T1 – T2 squamous cell carcinoma of pyriform sinus [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(2): 351 – 355.
- [30] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(7): 498 – 506.
- [31] Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 853 – 859.
- [32] Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3562 – 3567.
- [33] Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2171 – 2177.
- [34] Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): 1405 – 1414.
- [35] Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected][J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11): 1864 – 1871.
- [36] Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein GJr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and

neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2017,18(8):1104-1115.

[37] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression[J]. Oral Oncol, 2018, 81:45-51.

[38] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer[J]. J Clin Oncol,2003, 21(1):92-98.

[39] Kurzweg T, Mockelmann N, Laban S, et al. Current treatment options for recurrent/metastatic head and neck cancer: a post-ASCO 2011 update and review of last year's literature[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012,269(10):2157-2167.

[40] Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer[J]. Curr Treat Options Oncol,2012, 13(1):35-46.

[41] de Andrade DA, Machiels JP. Treatment options for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, who progress after platinum-based chemotherapy[J]. Curr Opin Oncol,2012,24(3):211-217.

[42] Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer[J]. Eur J Cancer, 2004,40(14):2071-2076.

[43] Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2005,23(34):8646-8654.

[44] Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. J Clin Oncol,2006,24(17):2644-2652.

[45] 张程,尹梅. 中美肿瘤患者姑息治疗的对比研究[J]. 中国医学伦理学,2018, 31(3):346-351.

Zhang C, Yin M. Comparative study on palliative treatment of cancer patients between China and the United States[J]. Chinese Medical Ethics,2018,31(3):346-351.

(收稿日期:2019-01-10)

本文引用格式:张莹莹,Jun-Li Luo. 中美两国头颈部肿瘤规范化诊疗差异浅析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(1):1-9. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901001

Cite this article as: ZHANG Ying-ying, Jun-Li Luo. Comparative study on clinical practice guidelines of head and neck cancer between China and the United States[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(1):1-9. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201901001

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2019 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、教学园地、综述等栏目。本刊为双月刊,定价20.00元,全年120.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址: <http://www.xyosbs.com>; Email: xyent@126.com, 电话:0731-84327469,84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。