

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424042

· 专家笔谈 ·

## 早期声门型喉癌的治疗进展

陈曦, 陆兆屹

(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029)



**专家简介** 陈曦, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 江苏省人民医院耳鼻咽喉科副主任, 咽喉头颈组长。主攻咽喉及头颈肿瘤疾病诊治。擅长头颈良恶性肿瘤切除与修复、咽喉内镜微创手术。目前任中国抗癌协会康复会江苏省头颈肿瘤专家委员会主任委员, 江苏省康复医学会耳鼻咽喉头颈外科分会主任委员, 中国医师协会江苏省耳鼻咽喉科医师分会副会长, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会头颈学组委员, 中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会头颈学组委员, 江苏省医学会耳鼻咽喉科专业委员会头颈外科学组副组长, 中国初级保健基金会头颈肿瘤分会副主任委员, 江苏省抗癌协会头颈肿瘤分会常务委员。

**摘要:** 声门型喉癌占喉癌发病的70%, 淋巴结转移少见。早期声门型喉癌常常引起声音嘶哑, 就诊过程中, 易于早期发现, 在所有喉癌中预后最好。近10年来美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中关于早期声门型喉癌的诊治经历20余次的更新, 已逐步形成经内镜下CO<sub>2</sub>激光手术或单纯放疗为主的治疗模式。喉功能保留和嗓音质量是衡量治疗成功与否的关键因素, 目前开放手术的应用越来越少, 而首选CO<sub>2</sub>激光手术还是单纯放射治疗方案的问题一直是悬而未决的。本文将分别介绍早期声门型喉癌的治疗进展及个性化治疗选择的关键要点, 并总结影响肿瘤复发的预后因素及预测复发的生物学标志物, 以期为指导早期声门型喉癌患者的治疗及随访提供临床参考。

**关键词:** 早期声门型喉癌; 治疗; 复发; 个性化

**中图分类号:** R739.65

## Progress in the treatment of early glottic cancer

CHEN Xi, LU Zhaoyi

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** Glottic cancer accounts for 70% of the laryngeal cancer, and lymph node metastasis is rare. Early glottic cancer often causes hoarseness, which is easy to detect early in the process of treatment and has the best prognosis of all laryngeal cancers. In the past 10 years, the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in the United States on the diagnosis and treatment of early glottic cancer have been updated more than 20 times, and the treatment mode of transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery or radiotherapy alone has gradually formed. Laryngeal preservation and voice quality are key factors in measuring the success of treatment. At present, there are fewer and fewer open surgeries, and the question of whether transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery or radiotherapy alone is the preferred treatment option has been unresolved. This article introduces the progress of early glottic cancer treatment and the key points of personalized treatment selection, and summarizes the prognostic factors affecting tumor recurrence and the biomarkers for predicting recurrence, in order to provide clinical reference for guiding the treatment and follow-up of early glottic cancer patients.

**Keywords:** Early glottic cancer; Treatment; Recurrence; Individualization

基金项目: 江苏省卫生健康委面上项目(H2019001); 江苏省自然科学基金(BK20230739)。

第一作者简介: 陈曦, 男, 博士, 主任医师, 副教授。Email: chenxi2882@jshp.org.cn

喉癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,其中70%的喉癌患者累及声门,男性是女性发病率的4倍多,病理类型约90%为鳞状细胞癌<sup>[1]</sup>。早期声门型喉癌在所有喉癌中预后最好,易因发声障碍首诊。目前临床上将Tis、T1a、T1b和T2分期且无淋巴结和远处转移的声门癌归为早期声门型喉癌<sup>[2]</sup>。近10年美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)中关于早期声门型喉癌治疗规范经历20余次的更新,已逐步形成CO<sub>2</sub>激光手术或单纯放疗为主的单一治疗模式,其中原位癌Tis的治疗更倾向于内镜下微创切除,对T1、T2、N0患者的首选治疗无明显倾向。早期声门型喉癌因缺少淋巴引流故很少转移(<5%),患者的5年特异性生存率很高,T1患者的5年局部控制率为85%~95%,T2患者的5年局部控制率为60%~80%;其中,接受单纯放射治疗患者的生存率可达90%,接受CO<sub>2</sub>激光手术患者的生存率可达93%<sup>[3]</sup>。首诊治疗的选择受到医患主观因素及医疗资源的影响,目前而言选择CO<sub>2</sub>激光手术还是单纯放射治疗方案的问题仍然悬而未决<sup>[4]</sup>。本文将对早期声门型喉癌的治疗进展进行综述,同时对复发因素及复发预测的研究进行总结,以期对早期声门型喉癌个性化治疗体系的搭建提供临床参考。

## 1 手术方式

近一个多世纪以来,声门型喉癌手术方式经历了由开放手术到微创手术的发展历程,同时随着新技术的迭代更新,激光、等离子射频消融及机器人等手术方式陆续问世。

### 1.1 开放手术

2014年喉癌外科手术专家共识<sup>[5]</sup>提出支撑喉镜下暴露不佳的T1a或T2期声门型喉癌(包含累及前连合者),可选择喉垂直部分切除术;T1b期声门型喉癌,亦可选择喉垂直部分切除术。传统开放术式创面较大,更易形成声带粘连,严重者可出现喉狭窄,CO<sub>2</sub>激光手术等微创技术在肿瘤学和功能方面的益处,使得开放性部分喉切除的应用显著减少。

### 1.2 经口内镜下CO<sub>2</sub>激光手术

所有微创手术均遵循欧洲喉科学会的手术切除的分类框架<sup>[6]</sup>。20世纪70年代CO<sub>2</sub>激光首次于国际上应用于治疗早期声门型喉癌,由于CO<sub>2</sub>激光的光频可被水吸收,因此可以最大程度地减少组织损伤,优先运用于声门暴露良好的患者。多项权

威报道的T1a和T1b声门癌患者的局部控制率为86%~93%,喉功能保留率约为95%<sup>[7-8]</sup>。

磷酸钛钾(potassium titanyl phosphate, KTP)激光也被用作CO<sub>2</sub>的替代治疗原位癌或局限T1患者的方法,因为它能更好地保护基底细胞层。由于532 nm波长被血红蛋白优先吸收,KTP激光具有更好的止血性能,并具有血管溶解特性。CO<sub>2</sub>激光手术术中可采用冷冻切片分析确认切缘状态,在早期声门型喉癌切除中建议保留2 mm的阴性切缘可达到最佳的局部控制率<sup>[9]</sup>。然而,由于KTP激光会蒸发标本,切缘分析变得困难,需要依靠仔细的临床随访<sup>[10]</sup>。Parker团队回顾性分析了KTP激光在88例T1和T2喉癌患者中的应用情况,尽管有24例患者需要进行二次治疗,但疾病特异性和总体生存率分别为100%和92.3%,表明KTP治疗和密切监测具有可靠疗效。一项将喉癌T1a和T1b患者随机分配为CO<sub>2</sub>激光手术或KTP激光消融的试验发现,两组在肿瘤学结果方面相似,但KTP组更好地保留了声带的正常结构<sup>[11]</sup>。

### 1.3 低温等离子射频消融术

低温等离子射频消融术于2007年首次于国内应用于治疗早期声门型喉癌,与CO<sub>2</sub>激光手术的近期疗效相仿,但远期疗效及并发症鲜有报道。低温等离子射频消融术对早期声门型喉癌患者的疗效确切,手术时间、术中出血量、创面愈合状况及术后嗓音质量恢复等方面优于CO<sub>2</sub>激光手术,中长期随访效果满意<sup>[12]</sup>。我们团队曾报道低温等离子甲状软骨板下切除术安全、可靠且创伤小,能完整切除肿瘤,尽可能保留喉功能,术后复发率低,可用于早期或局限性声门型喉癌的治疗;1年无病生存率、无进展生存率分别为91.09%、88.92%,2年累计复发率为8.01%<sup>[13]</sup>。我们团队还对经直达喉镜下低温等离子射频消融术治疗的202例早期声门型喉癌患者的临床资料进行分析,中位随访29个月后无病生存率达81.68%,我们认为低温等离子射频消融术治疗早期声门型喉癌患者在术后保留喉功能、减少手术创伤方面较喉癌传统手术具有较大的优势,可以获得较为满意的疗效,但在部分T2期患者的手术适应证选择上仍需慎重<sup>[14]</sup>。黄钧涛团队<sup>[15]</sup>的研究包含6篇符合纳入标准的前瞻性研究,对643例患者临床资料的分析结果显示相比于CO<sub>2</sub>激光手术,低温等离子射频消融术具有更短的手术时间,并且能够实现更好的术后嗓音恢复效果。程付伟团队<sup>[12]</sup>回顾分析了80例早期声门型喉癌患者中、长

期预后,低温等离子射频消融术对早期声门型喉癌患者的疗效确切,手术时间、术中出血量、创面愈合状况及术后嗓音质量的改进方面优于 CO<sub>2</sub> 激光手术,中、长期随访效果满意。在早期声门型喉癌的治疗上,低温等离子射频消融术具有术中出血少、时间短、术后创伤小及恢复快等特点,特别是在声门区前连合的处理上较 CO<sub>2</sub> 激光手术更具有一定优势。CO<sub>2</sub> 激光在切割时气化边缘为 1~2 mm,而低温等离子则达到 4.5 mm,低温等离子射频消融术在肿瘤切割的精准度上仍远不如 CO<sub>2</sub> 激光手术。所以在对早期声门型喉癌患者进行治疗时,应对患者进行详细的评估,将两种治疗方法相结合,发挥各自手术方式的优点,才能使患者获得最佳疗效。经口显微镜下低温等离子射频消融术联合 CO<sub>2</sub> 激光手术治疗早期声门型喉癌,具有创伤小、恢复快、并发症少及喉功能保护好等优势,同时保持较低的复发与死亡率,值得临床推广应用<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 经口机器人手术

经口机器人手术是头颈部肿瘤治疗的一个新兴领域<sup>[17]</sup>,2010年1月,美国FDA批准了机器人辅助喉部手术用于扁桃体和咽部和喉部的良性和恶性疾病的治疗<sup>[18]</sup>。头颈肿瘤中,经口机器人手术最早应用于人乳头状瘤病毒阳性的口咽部早期鳞状细胞癌。除口咽癌外,经口机器人声门上喉切除术是最常见的适应证,近年来机器人手术在声门癌手术的应用探索也从未停止。与 CO<sub>2</sub> 激光手术相比,经口机器人手术的优势在于提供了优越的手术视野,同时还放大了术区,机械臂操作灵活、稳定。对于较大的病变,经口机器人手术提供了整块切除以及缝合黏膜瓣的可能性。然而,经口机器人手术成本昂贵且学习周期久、门槛高,并非所有中心都能轻易获得。近年已发表的相关研究综述表明目前的机器人系统似乎不足以满足经口机器人喉切除术,并且经口机器人手术与 CO<sub>2</sub> 激光手术相比,其与更多的并发症及更高的气管切开术发生率相关<sup>[19]</sup>。尽管一些研究显示机器人使用与标准腹腔镜技术相比具有更短的学习曲线,但因机器人系统的局限性及喉腔解剖的空间受限,经口机器人手术在喉腔和声门手术中的使用仍存在争议,并且在人体试验的可用性受限<sup>[20]</sup>。

## 2 非手术治疗

早期声门型喉癌往往采用单一的治疗模式,单

纯的放射治疗即可达到较高的局部控制率和喉功能保留率,但放射治疗的分割参数及剂量并未有统一的标准。总的来说,T1和T2病变的治疗剂量为50~70 Gy,剂量为2~2.25 Gy/次,少有不良反应的报道(仅为1.6%,包括软骨坏死、脂肪坏死和慢性喉水肿),患者可耐受程度高。同时,质子治疗和光动力治疗等新型治疗方法也备受关注。

### 2.1 放射治疗

**2.1.1 三维适形放射治疗** 三维适形放射治疗是经典治疗早期声门型喉癌的标准方案,一般采用2~2.5 Gy/次,总剂量50~70 Gy,且较多报道治疗后的嗓音恢复优于手术治疗<sup>[21]</sup>。而随着调强放射治疗技术的进步,在不规则的解剖区域剂量分布更加合理精准,对正常组织的保护及颈动脉剂量的控制减轻了治疗的副反应<sup>[22]</sup>。调强放射治疗对T1期病变更为有益,近年来使用率逐年增高,但对于T2期肿瘤较大的患者,由于其可能存在脱靶和遗漏原发部位或转移淋巴结的亚区病灶,并不推荐首选使用<sup>[23]</sup>。Razavian团队通过筛选数据库(Pubmed, Embase, Web of Science)得到近20余年中15项研究包含2 083例接受放射治疗的早期声门型喉癌患者,通过系统性综述发现调强放射治疗和适形放射治疗相比局部控制率并无显著差异,同时他们发现T2分期和2~3级病理分化与局部复发显著相关<sup>[24]</sup>。Wegner团队分析了NCDB数据库(2004—2015年)中的1 719例接受放射治疗的早期声门型喉癌患者,他们同样发现调强放射治疗和适形放射治疗相比没有局部控制率的显著差异<sup>[25]</sup>。同样的,容积调强放射治疗技术在早期声门型喉癌的应用研究显示在对正常组织的良好保护下能减少副反应,同时可达到相同疗效<sup>[26]</sup>。

**2.1.2 超分割放射治疗** 超分割放射治疗的特点是疗程不变,总剂量增加。对于T2期早期声门型喉癌,超分割放射治疗近来被认为是标准治疗方案,迄今为止唯一一项前瞻性临床试验研究(RTOG 9512)证实了超分割放射治疗(总剂量79.2 Gy,66次分割,1.2 Gy/次,每天2次)相对于标准分割放射治疗(总剂量70 Gy,35次分割,每天1次)的5年局部控制率更佳<sup>[27]</sup>,表明超分割方案有利于T2期患者的远期局部控制。

**2.1.3 低分割放射治疗** 低分割放射治疗的特点是疗程缩短,总剂量减少,对于缓慢生长特点的肿瘤治疗效果较好,已成为乳腺癌和前列腺癌的标准治疗方法<sup>[28]</sup>,相关研究也显示低分割放射治疗相对于

标准分割的优势,特别是针对 T2 病变<sup>[29]</sup>。放射治疗期间肿瘤克隆再增殖一般发生在治疗 4 周后<sup>[30]</sup>,因此,在短时间内给予足够的治疗剂量可能会有效改善肿瘤局部控制率,Kang 团队通过剂量递增试验摸索出每次 3.5 Gy 的分割剂量不会带来严重的毒副反应<sup>[31]</sup>,比较多组团队的低分割方案<sup>[32]</sup>证实其低分割放射治疗方案是有效的,并且由于大多计划靶区勾画排除后联合,有效降低严重毒性反应。

**2.1.4 加速放射治疗** 加速放射治疗的特点是疗程缩短,总剂量减少。JCOG0701 是一项多中心随机 III 期临床试验,比较了接受标准分割方案(2 Gy/次)和加速分割(2.4 Gy/次)<sup>[33]</sup>的早期声门型喉癌患者疗效。相对于标准分割方案(66~70 Gy,33~35 次),加速超分割方案(60~64.8 Gy,25~27 次)有更好的 5 年局部控制率和更少的副反应,对于有严重基础病、行动不便的患者或老年人,也可考虑 50~52 Gy(3.12~3.28 Gy/次)的方案。

**2.1.5 加速超分割放射治疗** 加速超分割放射治疗的特点是疗程缩短,总剂量不变,其在局晚期头颈鳞状细胞癌患者相比标准分割方案的局控率更好<sup>[34]</sup>,而在早期声门型喉癌的报道较少。Endo 团队总结了 2007—2021 年的患者,发现加速超分割放射治疗组(总剂量 61.5~65.5 Gy,1.4~1.5 Gy/次,每天 2 次;用时 5 周)相比标准分割组(总剂量 60~66 Gy,2.0~2.4 Gy/次,每天 1 次;用时 6 周)5 年局部控制率无明显差异,而副反应显著增加<sup>[35]</sup>。

## 2.2 质子治疗

美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)于 1988 年批准了质子治疗,相对于传统放射治疗通过 X 射线的电离辐射发挥作用,破坏细胞核中的 DNA,使其失去增殖能力;质子是相对较重的带正电的粒子,它们在击中目标时停止,可以实现对肿瘤的精准打击。Held 等<sup>[36]</sup>报道了高精度的质子治疗对早期声门型喉癌的治疗效果,接受治疗的患者 2 年内均无复发,喉功能保留率高,预后良好,质子治疗未来有可能成为早期声门型喉癌患者新的治疗选择。

## 2.3 光动力治疗

光动力治疗最早由 Dougherty 团队报道<sup>[37]</sup>,利用光敏毒性药物由低功率激光激活特性以破坏肿瘤细胞,而在喉部疾病的应用开始于上世纪 90 年代<sup>[38]</sup>。将卟吩姆钠光敏剂按 2 mg/kg 体重静滴全身用药,2~3 d 后喉镜引导下运用光导纤维以 630 nm 直接照射,癌前病变或者原位癌采用 50 J/cm<sup>2</sup> 能量密度方

案, T1 病变采用 75 J/cm<sup>2</sup>;1~2 d 后清除浅表坏死组织,反复治疗直至深部肿块消失。少数患者出现轻微的水肿、疼痛、声音嘶哑和皮肤光过敏反应,暂无严重不良反应的报道。

## 3 首诊患者治疗方式的选择

早期声门型喉癌患者首诊后选择 CO<sub>2</sub> 激光手术还是单纯放射治疗仍然存在争议。Yang 等<sup>[39]</sup>系统性回顾了 11 项前瞻性研究共包含 1 053 例早期声门型喉癌患者的临床资料,比较接受 CO<sub>2</sub> 激光手术和单纯放射治疗的预后差异发现,接受 CO<sub>2</sub> 激光手术的患者有更好的生活质量,能够实现更好的肿瘤局部控制。然而,单纯放射治疗的患者整体语音质量更好,表现为更低的基频微扰、振幅微扰和基频,以及更低的谐噪比和噪音嘶哑评估 GRBAS 评分,但两种治疗后的复发率、死亡率和第二原发肿瘤率无明显差异。而 Chung 等<sup>[40-41]</sup>研究发现单纯放射治疗有更好的局部控制率和无病生存率,且 T1a 和 T1b 患者具有无显著差异的预后。Syal 等<sup>[42]</sup>通过 SEER 数据库挖掘发现 T1a 相对 T1b 患者 5 年无病生存率更好,且更多的 T1b 患者首选单纯放射治疗。尽管早期的观点认为手术与放射治疗相比声音效果较差,但最近的研究显示了相互矛盾的证据,表明在某些情况下术后嗓音恢复可能是相同甚至更好的<sup>[21]</sup>。一项多模式嗓音分析研究评估了接受单纯放射治疗和 CO<sub>2</sub> 激光手术治疗的患者,使用客观指标(语音和声音软件的声音失调分析评分和由盲评语言病理学家进行的评估)和主观结果(声音残疾指数)评估,结果显示 CO<sub>2</sub> 激光手术患者在客观指标上具有更好的长期嗓音质量,但自我感知得分无明显差异<sup>[43]</sup>,研究人员推测这是放射治疗引起的渐进性纤维化的结果。Vaculik 团队进行的一项荟萃分析 43 例患者的治疗,比较了 CO<sub>2</sub> 激光手术和单纯放射治疗对 T1 型声门癌疗效的影响,结果表明 CO<sub>2</sub> 激光手术在整体生存率、疾病特异性生存率和喉功能保留方面是更优越的治疗方式<sup>[44]</sup>。与术前比较,CO<sub>2</sub> 激光手术后基频增加,基频微扰和振幅微扰增大,最长发声时间缩短,嗓音障碍严重指数减低;未切除前连合组患者振幅微扰较切除前连合组更低,最长发音时间更长,嗓音障碍严重指数更高<sup>[45]</sup>。这些发现表明 CO<sub>2</sub> 激光手术与早期声门型喉癌患者更好的局部控制率和生活质量有关。Lois-Ortega 等<sup>[46]</sup>报道,接受 CO<sub>2</sub> 激光手术治疗患者的长

期特异生存期(91.7% vs 50.0%,  $P = 0.001$ )和总生存期(99.0% vs 89.1%,  $P = 0.004$ )优于单纯放射治疗。但也有少数报道显示两者在局部控制率和语音质量的影响上无显著差异<sup>[47-48,3]</sup>,所以仍需要进一步的大型、高质量、双盲、前瞻性对照临床研究,以便更好地了解两种治疗方法的有效性。

#### 4 复发因素及处理

目前针对声门型喉癌的复发因素探索仍处于研究阶段。临床病理参数中包括高龄(>70岁)、高T分期<sup>[40]</sup>、肿瘤面积<sup>[49]</sup>、差分化病理分级、声门下浸润<sup>[50]</sup>、前连合侵犯<sup>[51]</sup>及切缘阳性<sup>[52-53]</sup>均为不良预后因素。多项研究显示前连合受累会导致局部控制从93%降低到75%<sup>[54]</sup>,且超过两种不良因素的预后更差,有报道提出贫血对总生存期的影响显著( $P = 0.008$ )<sup>[55]</sup>。

既往非手术治疗(放射治疗、同步放/化疗)复发的患者根据初发时的肿瘤分期及淋巴结状态选择合适的补救手术方案(部分喉或全喉)均可取得可靠的疗效,且早期和晚期患者5年无病生存时间无显著差异<sup>[56]</sup>。虽然全喉切除术以前被认为是喉癌放射治疗后复发的主要治疗方法<sup>[57]</sup>,但全喉切除术后并发症发生率高,CO<sub>2</sub>激光手术与全喉切除术相比具有切割精确、无血、手术时间短、住院时间短、住院费用低、复发率低等优点<sup>[58]</sup>。因此,CO<sub>2</sub>激光手术最近开始被用作早期声门型喉癌复发患者的补救手术。挽救性CO<sub>2</sub>激光手术对于复发患者具有良好的喉功能保留率和预后,所有切缘阳性患者接受挽救性CO<sub>2</sub>激光手术的5年无复发生存率为82.4% ( $SE = 9.6%$ ,  $95\% CI: 53.4\% \sim 91.6\%$ )<sup>[53]</sup>,其中吸烟、高龄和高肿瘤分期与挽救手术失败有关<sup>[59]</sup>。

#### 5 复发预测

目前针对声门型喉癌的复发预测仍处于研究阶段,主要集中在临床参数、影像组学参数和基因组学参数等方面。早期有团队筛选检验指标发现外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值( $P = 0.003$ )和血小板与淋巴细胞比值( $P = 0.004$ )可能是影响声门型喉鳞状细胞癌患者预后的独立因素<sup>[60]</sup>。影像组学层面,张焕磊团队构建基于术前T分期及双能CT碘图定量参数标准化碘浓度(standardized iodine concentration, SIC)<sub>动脉期</sub>和SIC<sub>静脉期</sub>构建的列线图,可以

有效预测早期声门型喉癌患者术后无复发生存期<sup>[61]</sup>,我们团队也曾基于喉癌患者术前血液功能指标、临床病理特征中的独立预后因素构建了喉癌术后患者的1、3、5年总生存率和无复发生存期的预测列线图<sup>[62]</sup>,更多新的人工智能预测模型有待多中心的大数据集进一步验证。

在基因组学层面,有研究表明早期声门型喉癌中p53过表达与肿瘤体积大和局部控制差有关<sup>[63]</sup>,研究提示手术切缘标本中p53的表达在复发预测中具有显著差异( $OR = 1.68$ ,  $95\% CI: 1.1 \sim 2.6$ ,  $P = 0.017$ )<sup>[64]</sup>。近期有研究表明局部控制率与p53或p16状态无显著相关,而高表达上皮细胞黏附分子的患者可能是加速放射治疗的适宜人群<sup>[65]</sup>。接受CO<sub>2</sub>激光手术患者中,低pRB表达是预测早期声门型喉癌患者疾病复发的潜在生物标志物<sup>[66]</sup>,Ki-67表达( $HR = 4.86$ ,  $95\% CI: 1.58 \sim 15.00$ ;  $P = 0.006$ )<sup>[67]</sup>、Fas相关死亡结构域的ser194磷酸化异构体的表达( $HR = 2.40$ ,  $95\% CI: 1.04 \sim 5.55$ ,  $P = 0.040$ )<sup>[68]</sup>与放射治疗后复发密切相关,是无病生存率的独立不良预后因素。我们团队基于SimcereDx Onco 500的DNA测序,分析了早期声门型喉癌术后复发组和未复发组患者间基因组学的差异特征,同时使用NanoString-RNA免疫微环境panel探索了NOTCH1突变的复发患者与NOTCH1野生型复发患者之间的肿瘤免疫微环境差异,发现NOTCH1突变降低早期声门型喉癌患者的免疫应答,导致术后复发风险增加<sup>[69]</sup>。这些对早期声门型喉癌复发预测多维度的研究有助于临床制定个性化的随访方案。

#### 6 总结

早期声门型喉癌术前检查应包括电子喉镜窄带成像模式检查、喉MRI或者双能CT检查,以确定病变范围及浸润深度,指导手术决策。内镜下微创手术已成为早期声门型喉癌的标准手术治疗方法。无论是CO<sub>2</sub>激光还是低温等离子手术,单纯黏膜病变通常在声韧带表面行黏膜剥脱即可;对于黏膜下可疑浸润的病变,需同时切除声韧带;喉旁间隙可疑病变,需同时切除甲状软骨内膜。术中应遵循肿瘤切除基本原则,尤其是低温等离子手术,应该在肿瘤肉眼边缘外切除,而不是单纯的肿瘤消融,以免种植播散。术中需取多点切缘快速病理检查。

早期声门型喉癌多采取单一治疗模式,手术后

不需要联合放射治疗,因此术后的规律随访至关重要,通常1年之内至少每个月随访1次,1年之后每3个月随访1次,3年之后每半年随访1次。随访内容不仅仅包括电子喉镜检查,每半年1次的MRI或者双能CT检查是很有必要的。手术打破了喉弹性圆锥原有的屏障,复发的病变有可能向外生长,甚至破坏甲状软骨板。随访过程中局部复发的患者仍可以采取微创治疗,但是对于甲状软骨板破坏的患者,则需要根据病变的范围选择开放性手术,我们以往的经验,喉环状软骨上部分切除术是很好的选择。目前研究中普遍的问题是大多数研究者并未认识到T1a与T1b及T1与T2期早期声门型喉癌患者预后及治疗结局的差异性,应分层深入剖析。早期声门型喉癌治疗方案应充分基于国情,治疗方案应更经济有效,未来仍需要进行大规模、高质量、双盲、前瞻性对照临床试验。分子标志物研究方兴未艾,在高水平科学证据和临床结果改善的基础上对早期声门型喉癌治疗方案进行总体标准化,同时建立起复发预警中心,可以减少患者临床预后差异,提高个体临床获益。

#### 参考文献:

- [1] Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 31-50.
- [2] Ferlito A, Carbone A, Rinaldo A, et al. "Early" cancer of the larynx: the concept as defined by clinicians, pathologists, and biologists[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1996, 105(3): 245-250.
- [3] De Santis RJ, Poon I, Lee J, et al. Comparison of survival between radiation therapy and trans-oral laser microsurgery for early glottic cancer patients; a retrospective cohort study[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 45(1): 42.
- [4] Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(9): 855-860.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈学组, 李晓明. 喉癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(8): 620-626.
- [6] Remael M, Hantzakos A, Eckel H, et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(7): 993-998.
- [7] Sjögren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ. Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO<sub>2</sub> laser surgery as treatment option[J]. *Head Neck*, 2008, 30(9): 1167-1174.
- [8] Pollard JM, Wen Z, Sadagopan R, et al. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1073): 20160667.
- [9] Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A, et al. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(2): 350-356.
- [10] Zeitels SM, Burns JA. Oncologic efficacy of angiotyctic KTP laser treatment of early glottic cancer[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014, 123(12): 840-846.
- [11] Lahav Y, Cohen O, Shapira-Galitz Y, et al. CO<sub>2</sub> laser cordectomy versus KTP laser tumor ablation for early glottic cancer: A randomized controlled trial[J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(7): 612-620.
- [12] 程付伟, 黄海平, 牛聿玉, 等. 显微支撑喉镜低温等离子射频消融术对早期声门型喉癌的中长期随访分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2022, 16(10): 995-999.
- [13] 徐进, 陈海兵, 张立庆, 等. 微创低温等离子甲状软骨板下切除术治疗声门型喉癌疗效分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(5): 740-743.
- [14] 龚霄阳, 陈芝文, 林子萍, 等. 低温等离子射频消融手术治疗早期喉癌疗效观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(2): 143-147.
- [15] 黄钧涛, 成立新, 吴淋蓉, 等. 低温等离子射频消融术和二氧化碳激光治疗早期声门型喉癌效果比较的 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(11): 864-870.
- [16] 杨吉, 朱鑫, 刘定荣, 等. 低温等离子联合 CO<sub>2</sub> 激光手术治疗早期声门型喉癌的疗效分析[J]. *中国激光医学杂志*, 2023, 32(5): 241-246.
- [17] Jia W, King E. The role of robotic surgery in laryngeal cancer[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2023, 56(2): 313-322.
- [18] Wang CC, Lin WJ, Wang JJ, et al. Transoral robotic surgery for early-T stage glottic cancer involving the anterior commissure-news and update[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 755400.
- [19] Lechien JR, Baudouin R, Circiu MP, et al. Transoral robotic cordectomy for glottic carcinoma: a rapid review[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(11): 5449-5456.
- [20] Hans S, Chebib E, Lisan Q, et al. Oncological, surgical and functional outcomes of transoral robotic cordectomy for early glottic carcinoma[J]. *J Voice*, 2023, 37(5): 801.e803-801.e807.
- [21] Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(2): 255-260.
- [22] Al Feghali KA, Youssef BY, Mohamed ASR, et al. Outcomes after radiation therapy for T2N0/stage II glottic squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2020, 42(10): 2791-2800.
- [23] Feigenberg SJ, Lango M, Nicolaou N, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early larynx cancer: is there a role? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 2-3.
- [24] Razavian NB, D'Agostino RB Jr, Shenker RF, et al. Intensity-modulated radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma

- ma of the glottic larynx: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(3): 652–663.
- [25] Wegner RE, Abel S, Bergin JJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy in early stage squamous cell carcinoma of the larynx: treatment trends and outcomes [J]. *Radiat Oncol J*, 2020, 38(1): 11–17.
- [26] Matthiesen C, Herman Tde L, Singh H, et al. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal, IMRT, VMAT and proton therapy for the treatment of early-stage glottic cancer[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2015, 59(2): 221–228.
- [27] Trotti A 3rd, Zhang Q, Bentzen SM, et al. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(5): 958–963.
- [28] Nahum AE. The radiobiology of hypofractionation[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(5): 260–269.
- [29] Dixon LM, Douglas CM, Shaikat SI, et al. Conventional fractionation should not be the standard of care for T2 glottic cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 178.
- [30] Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 1988, 27(2): 131–146.
- [31] Kang BH, Yu T, Kim JH, et al. Early closure of a phase I clinical trial for SABR in early-stage glottic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(1): 104–109.
- [32] Lee TH, Lee JH, Kwon SK, et al. Hypofractionated radiotherapy for early stage glottic cancer: efficacy of 3.5 Gy per fraction[J]. *Radiat Oncol J*, 2022, 40(2): 120–126.
- [33] Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1–2N0M0 glottic cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 992–997.
- [34] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1221–1237.
- [35] Endo M, Fukuda Y, Okada K, et al. Clinical outcomes of radiotherapy for stage I glottic carcinoma: Comparing accelerated hyperfractionation and once-daily fractionation[J]. *In Vivo*, 2023, 37(5): 2320–2326.
- [36] Held T, Franke H, Lang K, et al. Intensity modulated proton therapy for early-stage glottic cancer: high-precision approach to laryngeal function preservation with exceptional treatment tolerability[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 199.
- [37] Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors [J]. *Cancer Res*, 1978, 38(8): 2628–2635.
- [38] Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2002, 4(1): 87–96.
- [39] Yang Y, Wang YL, Wei LZ, et al. Is CO<sub>2</sub> laser microsurgery better than radiotherapy in early glottic cancer: a meta-analysis[J]. *Lasers Med Sci*, 2023, 38(1): 223.
- [40] Chung SY, Kim KH, Keum KC, et al. Radiotherapy versus cordectomy in the management of early glottic cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(1): 156–163.
- [41] Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y, et al. T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery [J]. *Head Neck*, 2017, 39(6): 1101–1105.
- [42] Syal A, Lott DG, Zhang N, et al. Prognostic and treatment differences between T1a and T1b glottic cancer [J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(11): 2187–2193.
- [43] Ma Y, Green R, Pan S, et al. Long-term voice outcome following radiation versus laser microsurgery in early glottic cancer[J]. *J Voice*, 2019, 33(2): 176–182.
- [44] Vaculik MF, MacKay CA, Taylor SM, et al. Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO<sub>2</sub> transoral laser microsurgery and radiotherapy [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 48(1): 44.
- [45] 黎景佳, 陈伟雄, 李增宏, 等. 经口 CO<sub>2</sub> 激光治疗早期声门型喉癌术后嗓音分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(4): 382–386.
- [46] Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Vallés-Varela H, et al. Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment[J]. *Acta Otolaryngol*, 2022, 142(7–8): 627–633.
- [47] Saraniti C, Montana F, Chianetta E, et al. Impact of resection margin status and revision transoral laser microsurgery in early glottic cancer: analysis of organ preservation and local disease control on a cohort of 153 patients[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(5): 669–674.
- [48] Viani GA, Moraes FY, Marta GN, et al. Real-world evidence for oncological outcomes after radiotherapy or surgery for T1a-T1b glottic squamous cell carcinoma: A population-based cohort study [J]. *Head Neck*, 2023, 45(10): 2505–2514.
- [49] 龚洪立, 施勇, 陶磊, 等. 喉垂直部分切除术治疗声门型喉癌的临床疗效分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(2): 13–18.
- [50] Nomura T, Ishikawa J, Ohki M, et al. Multifactorial analysis of local control and survival in patients with early glottic cancer[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(7): 1701–1706.
- [51] Kitani Y, Kubota A, Furukawa M, et al. Prognostic factors for local control in patients receiving radiation therapy for early glottic cancer: anterior commissure involvement and effect of chemoradiotherapy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(4): 1011–1017.
- [52] Jumaily M, Faraji F, Osazuwa-Peters N, et al. Prognostic significance of surgical margins after transoral laser microsurgery for early-stage glottic squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2019, 97: 105–111.
- [53] Khan U, MacKay C, Rigby M, et al. Management of positive resection margins following transoral laser microsurgery for glottic cancer[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, 8(6): 1579–1583.
- [54] Johnson JT, Myers EN, Hao SP, et al. Outcome of open surgical

- therapy for glottic carcinoma [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993, 102(10): 752 - 755.
- [55] Lohynska R, Slavicek A, Bahanan A, et al. Predictors of local failure in early laryngeal cancer[J]. *Neoplasma*, 2005, 52(6): 483 - 488.
- [56] Li M, Lorenz RR, Khan MJ, et al. Salvage laryngectomy in patients with recurrent laryngeal cancer in the setting of nonoperative treatment failure [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(2): 245 - 251.
- [57] Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO(2) laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267(5): 743 - 750.
- [58] Bertolin A, Lionello M, Zanotti C, et al. Oncological and functional outcomes of primary and salvage total laryngectomy[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(2): E569 - E575.
- [59] Noy R, Shkedy Y, Habashi N, et al. Oncological outcomes and failure patterns of laser cordectomy in recurrent glottic cancer[J]. *Am J Otolaryngol*, 2024, 45(1): 104109.
- [60] 王川, 刘盼, 神平, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估声门型喉癌患者预后的价值[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(3): 300 - 304.
- [61] 张焕磊, 李文菲, 冀晓东, 等. 基于双能量 CT 增强图像的列线图预测早期声门型喉癌术后复发[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(2): 142 - 148.
- [62] 徐娟, 张立庆, 董伟达, 等. 喉鳞状细胞癌术后患者预后列线图的构建和验证[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(12): 902 - 909.
- [63] Narayana A, Vaughan AT, Kathuria S, et al. P53 overexpression is associated with bulky tumor and poor local control in T1 glottic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 21 - 26.
- [64] Ozturk K, Gode S, Gursan G, et al. The prognostic value of p53 expression in negative surgical margins of early glottic carcinoma in the prediction of local recurrences[J]. *Acta Otolaryngol*, 2014, 134(5): 525 - 530.
- [65] Murakami N, Mori T, Machida R, et al. Prognostic value of epithelial cell adhesion molecules in T1-2N0M0 glottic cancer[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(7): 1522 - 1527.
- [66] Lee LA, Fang TJ, Li HY, et al. Low expression of pRB predicts disease relapse in early glottic cancer treated with transoral laser microsurgery[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6): E220 - E226.
- [67] Nichols AC, Whelan F, Basmaji J, et al. Ki-67 expression predicts radiotherapy failure in early glottic cancer[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 41(2): 124 - 130.
- [68] Schrijvers ML, Pattje WJ, Slagter-Menkema L, et al. FADD expression as a prognosticator in early-stage glottic squamous cell carcinoma of the larynx treated primarily with radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4): 1220 - 1226.
- [69] Gong XY, Chen HB, Zhang LQ, et al. NOTCH1 mutation associates with impaired immune response and decreased relapse-free survival in patients with resected T1 - 2N0 laryngeal cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 920253.

(收稿日期:2024 - 01 - 30)

**本文引用格式:**陈曦, 陆兆屹. 早期声门型喉癌的治疗进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(3): 1 - 8. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424042

**Cite this article as:** CHEN Xi, LU Zhaoyi. Progress in the treatment of early glottic cancer [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(3): 1 - 8. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424042