

局部晚期口咽癌的治疗现状及研究进展综述

韦晓丹¹ 徐志坚^{2*}

1 汕头大学医学院 2 惠州市中心人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13425

[摘要] 口咽癌作为头颈部常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病呈现出一定的上升趋势。口咽癌早期缺乏典型临床症状,且临床90%以上的口咽癌为鳞癌,恶性程度较高,晚期易向周围结构及深层肌内侵犯。随着临床医疗技术的不断发展,口咽癌的治疗发生了一系列变化,手术适应证的扩大提高了局部晚期口咽癌患者的生存率和生活质量。此外,伴随临床对恶性肿瘤治疗开始重视器官和功能保留,局部晚期口咽癌的治疗需要平衡根治肿瘤和生活质量。故本文通过综述局部晚期口咽癌的治疗现状,同时探讨当前的研究热点与未来发展方向,以期为临床治疗决策提供参考依据,推动该领域研究迈向新高度。

[关键词] 局部晚期口咽癌; 口咽癌; 治疗; 生存率

中图分类号: R45 文献标识码: A

A review of the treatment status and research progress of locally advanced oropharyngeal cancer

Xiaodan Wei¹ Zhijian Xu^{2*}

1 Shantou University Medical College 2 Huizhou Central People's Hospital

[Abstract] Oropharyngeal cancer, as one of the common malignant tumors in the head and neck region, has shown a certain upward trend in incidence in recent years. Early stage oropharyngeal cancer lacks typical clinical symptoms, and more than 90% of clinical oropharyngeal cancer is squamous cell carcinoma with a high degree of malignancy. In the late stage, it is prone to invade surrounding structures and deep muscles. With the continuous development of clinical medical technology, there have been a series of changes in the treatment of oropharyngeal cancer, and the expansion of surgical indications has improved the survival rate and quality of life of locally advanced oropharyngeal patients. In addition, with the increasing emphasis on organ and function preservation in the treatment of malignant tumors in clinical practice, the treatment of locally advanced oropharyngeal cancer requires a balance between tumor cure and quality of life. Therefore, this article reviews the current treatment status of locally advanced oropharyngeal cancer and explores the current research hotspots and future development directions, in order to provide reference for clinical treatment decisions and promote research in this field to new heights.

[Key words] locally advanced oropharyngeal cancer; Oropharyngeal cancer; treatment; survival rate

引言

口咽癌(oropharyngealcancer, OPC)是指发生于舌根、扁桃体、软腭、咽侧壁与咽后壁等部位的恶性肿瘤,近年来研究发现OPC发病人数呈急剧上升趋势,已成为一个全球性的公共卫生问题^[1]。援引相关流行病学调查显示,亚洲地区的OPC占全球疾病负担的42%,占相关死亡的50%以上,其中烟草、槟榔果、酒精和人乳头瘤病毒(HPV)感染是OPC发病率上升的主要危险因素^[2]。OPC病程早期缺乏典型临床症状,且OPC病理90%以上为鳞状细胞癌,因此口咽鳞癌分化较差,恶性程度高,大部分患者在发现时已是局部晚期,导致口咽癌的治疗极具挑战性^[3]。受限于

口咽部位复杂的生理解剖结构,并且涉及吞咽、言语、呼吸等关键生理功能,因此临床的治疗需要平衡肿瘤的根治与患者器官功能和生活质量间的平衡。

过去几十年来OPC的治疗发生了一系列变化,既往主要采用的放射治疗导致晚期OPC患者生存率较低,预后相对较差。而随着头颈外科修复技术的发展和皮瓣的广泛应用,因此OPC手术适应证得以扩大。伴随外科手术联合术后辅助治疗的广泛应用,晚期OPC患者的生存率和生活质量得到显著提升^[4]。为改善患者预后,深入了解其治疗现状及前沿进展至关重要,故本文对局部晚期OPC的治疗现状及研究进展进行综述,以期为临床提供参考。

1 治疗现状及进展

目前OPC的治疗方案包括手术、放疗、化疗及免疫治疗的单模式或多模式疗法。然而,不同国家及地区可能受限于技术/人力资源及本地常规临床实践经验而在治疗方案的具体选择方面存在差异。基于全球视野,尽管不同国家及地区间存在明显不平等,但发达国家与发展中国家针对OPC的推荐治疗方案较为相似,以兼顾肿瘤治愈和器官保存为主要治疗目标^[5]。

1.1 手术治疗

1.1.1 传统开放手术

自二十世纪六十年代以来,放射治疗被认为是OPC患者的治疗标准方案,而随着医疗技术的进步,如今对于HPV非相关性OPC患者手术治疗已成为首选治疗方案^[6-7]。根据国内最新指南^[7]推荐,局部晚期患者常规采取手术及术后辅助治疗。但基于现有临床证据表明,HPV相关性OPC患者接受手术治疗与接受根治性放疗(和化疗)的临床疗效相同。根据Baude^[8]等人的一项多中心临床研究表明,I-III期HPV阳性口咽鳞状细胞癌(HPV-OPSCC)患者采取非微创手术或根治性放疗±化疗,手术组与非手术组在2年无进展生存率(PFS)和总生存率(OS)方面未见统计学差异,且在随访24个月内两组患者均为观察到晚期III级毒性;但不同治疗策略下患者生活质量负面特征存在一定区别,手术组患者临床报告中更见疲劳及食欲减退,而非手术组患者唾液分泌减少、口腔问题及吞咽困难更显著。该项研究结果提示,在治疗I-III期HPV-OPSCC时,非微创手术与放疗±化疗的疗效、医生报告的毒性及患者总体生活质量无显著差异,但不同治疗策略的毒性谱存在特征性区别,需结合患者个体需求制定方案。

1.1.2 经口机器人手术

然而,传统开放手术入路往往需要行面部皮肤切口,甚至涉及下颌骨截骨,不仅显著影响患者颌面部美观,还可能对言语、吞咽及呼吸功能造成不良影响。由此临床提出了经口机器人手术(transoral robotic surgery, TORS),且在近年来逐渐成为OPC的治疗手段,同时不断有学者提出将TORS应用于局部晚期OPC的可行性和安全性。基于现有临床研究表明,在排除手术禁忌症的情况下,TORS能够提供相较于传统开放手术相当的疾病控制率、存活率以及安全性,TORS在提高局部晚期OPC患者生存质量方面展现出一定优势^[9]。但必须指出的是现有临床相关报道研究有限,TORS与传统开放手术在肿瘤学结局、功能预后及并发症差异仍需通过长期随访对照研究验证。此外,尽管针对局部晚期OPC患者的手术适应证得以扩大,但患者对外科手术治疗的接受度同样是临床需要引起重视的问题。一项基于2004至2017年诊断为OPSCC患者的癌症数据库调查^[10]显示,约74.3%(37306例)患者拒绝接受手术,同时进一步调查显示,亚洲群体在临床讨论中更可能直接拒绝推荐手术。

1.2 放射治疗

目前,调强放射治疗(IMRT)已成为放射治疗的标准方案,其通过高度适形剂量分布,可在提升靶区剂量覆盖的同时,显著降低周围危及器官的受照剂量,最终实现有效提高肿瘤局部控

制率并减少并发症的发生风险^[11]。但IMRT可能导致患者生活质量显著降低并且与晚期毒性相关,临床研究表明HPV阳性OPC患者尽管对放疗表现出高敏感度,但其5年OS率仅为65%^[12]。质子放射治疗(PRT)作为一种新兴的放射治疗技术,通过使用质子束以更精确地控制剂量分布,减少对周围健康组织的辐射暴露,从而降低毒性反应。根据临床报道提示,PRT治疗OPC后2年与3年OS分别为98%和96%,PFS分别为93%和86%,相较于IMRT能够显著降低急性食管使用率(21%vs31%, $P=0.001$)^[13]。研究提示PRT治疗OPC具有较低的毒性负担和良好的生存结局,但仍需随机临床试验进一步验证。

1.3 化疗

同步放化疗曾是局部晚期口咽癌的标准治疗方案,并且联合西妥昔单抗等新型靶向治疗可提高局部区域控制率,同时毒副反应可控。但在新一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合放化疗治疗局部晚期OPC的随机对照研究^[14]显示,联合TKI(吉非替尼或厄洛替尼)与同步放化疗未显著改善DFS及OS,推测其可能与TKI用药周期较短、生物利用度个体差异,以及相较于西妥昔单抗等单克隆抗体缺乏免疫依赖机制有关。未来仍需探索优化TKI给药策略或联合免疫治疗的可能性。在另外一项关于局部晚期下咽癌治疗中根治性手术与同步放化疗的对照研究^[15]表明,针对III-IV期局部晚期下咽鳞状细胞癌患者采取同步放化疗短期内总生存获益优于手术治疗,但该优势随时间推移减弱,其与同步放化疗后期长期不良反应(如吞咽功能损害、气道管理需求增加)更显著相关。

1.4 联合治疗

对于局部晚期OPC,单一治疗疗效有限,往往需要根据患者具体情况,进行多学科综合治疗(MDT),对于联合治疗方案,仍在进一步探索中。张冬^[16]的研究结果显示,IMRT放疗联合多西他赛+顺铂(TP化疗)方案能够提高总有效率,且相较于常规放疗联合TP化疗方案,皮肤反应、胃肠道反应、白细胞计数下降发生率更低。接受外科手术治疗局部晚期HPV阳性口咽鳞状细胞癌(HPV+ OPSCC)患者,术后仍需要接受辅助治疗以提高临床疗效。Thorstad^[17]等人报道了一项基于病理特征选择术后辅助治疗方案的临床研究,对于手术切除的局部晚期HPV+OPSCC患者,高风险病理组(切缘阳性及/或结外侵犯)接受单周期顺铂联合42Gy放疗、中风险病理组(淋巴管/神经周围侵犯、≥2个区域淋巴结受累、单个受累淋巴结>3cm、和/或T3/N2分期)接受单纯42Gy放疗后,4年PFS与OS均表现优异。该项研究结果提示降阶梯辅助方案在降低治疗强度的同时维持了良好的生存结局,提示其可作为此类患者的潜在优化策略,但未来需扩大样本量并开展随机对照研究以进一步验证。新辅助化疗(NAC)后实施TORS是治疗晚期OPC的一种潜在治疗策略,可减少辅助治疗的应用率。Sampieri^[18]等人的研究结果显示,对于局部晚期OPC,新辅助化疗后行TORS的生存结局不劣于直接手术,且在p16阳性人群中可显著减少辅助治疗需求。这一策略为优化治疗强度提供了新思路。此外,随着免疫治疗在复发、转移性头颈部鳞状细胞癌

中的临床益处使得临床重新审视了免疫检查点抑制剂和其他新免疫为基础的新辅助策略对头颈部患者的临床效果。在国内报道的一项回顾性研究中,新辅助治疗能够在术前缩小肿瘤体积,相较于手术优先治疗患者,新辅助治疗后患者手术范围减小(以避免气管切开和组织皮瓣修复)并且能够保留更多器官(下颌骨、舌),从而改善患者手术时长、术中出血量,对降低患者医疗成本有积极作用,但该项研究作为回顾性小样本量研究,达到随访期终点的患者样本量较小,因此在不同治疗方案下两组患者的总生存期和无病生存期未见统计学差异^[19]。国外一项报道同样报道了PD-1抑制剂联合新辅助化疗对局部晚期下咽癌及口咽癌患者术前的影响。研究指出,该方案在提高喉保留率方面展现出重要临床价值,且并未增加术后严重并发症风险,具有显著的安全性^[20]。而在Sadeghi^[21]等人的报道中,新辅助化疗联合经口机器人手术与标准治疗方案同步放化疗相比能够降低III期和IVa期HPV-OPSCC患者远处转移风险和远处复发风险,并且在降低治疗相关毒性方面展现出一定前景。

2 未来展望

随着人工智能在医学领域中的应用,能够在降低成本的同时提高癌症分期的效率和准确性。有学者^[22]提出使用人工智能引擎的算法从OPC患者的医疗记录中提取关键信息,并根据美国癌症联合委员会第八版指南来确定肿瘤、淋巴结和转移分期,从而指导临床治疗方案的确定,减少毒性暴露,对改善患者预后有重要意义,此外还能够降低成本,实现医疗资源的高效利用。另外,金属有机骨架材料作为一种新型的纳米材料也在用于OPC治疗中展现出一定潜在应用价值^[23]。

3 结论

局部晚期OPC治疗已取得长足进步,多种治疗手段并存且协同发展,从传统手术、放化疗向精准化、个体化的免疫、靶向治疗及多学科综合治疗模式转变。然而,诸多挑战依然存在,如优化新辅助治疗方案、降低放疗远期毒性等。未来,需开展更多大规模、多中心临床试验,深入基础研究,加强跨学科合作,以攻克这些难题,最终改善局部晚期OPC患者的生存率与生活质量。

[参考文献]

- [1]李建成,陈传俊,薛浩伟,等.2015—2020年安徽皖北地区口咽癌发病与死亡分析[J].中华全科医学,2022,20(8):1411-1414,1422.
- [2]Singhavi R H,Chaturvedi P,Nair D.The Human Papillomavirus Enigma:A Narrative Review of Global Variations in Oropharyngeal Cancer Epidemiology and Prognosis.[J].Indian journal of public health,2024,68(2):268-275.
- [3]K A C,D N F,C C A.The Evolving Epidemiology of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers.[J].Cancer research,2022,82(16):2821-2823.
- [4]Sampieri C,Ciocoloni E,Costantino A,et al.Neoadjuvant chemotherapy followed by transoral robotic surgery versus upfront surgery for locoregionally advanced oropharyngeal

carcinoma: A propensity score matched analysis.[J].Head & neck,2024,47(1):175-188.

[5]Aristizabal P L A,Barbosa G C D,Roger A S,et al.Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, and Larynx: A Scoping Review of Treatment Guidelines Worldwide[J].Cancers, 2023,15(17):4405.

[6]Kamal M,Peeler R C,Yepes P, et al.Radiation-Induced Hypothyroidism After Radical Intensity Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Carcinoma[J].Advances in Radiation Oncology,2020,5(1):111-119.

[7]阮敏,韩楠男,安常明,等.口咽癌外科治疗专家共识[J].口腔疾病防治,2024,32(11):821-833.

[8]Baude J,Guigou C,Thibouw D,et al.Definitive radio(chemo)therapy versus upfront surgery in the treatment of HPV-related localized or locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma[J].PloS one,2024,19(7):e0307658.

[9]Park DA, Lee MJ, Kim SH, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of transoral robotic surgery versus open surgery for oropharyngeal cancer:A systematic review and meta-analysis[J].Eur J Surg Oncol.2020;46(4 Pt A):644-649.

[10]M D D,X L Y,O F O, et al.Racial disparities in surgical treatment of oropharyngeal cancer:A Surveillance, Epidemiology, and End Results review.[J].Head & neck,2023,45(9):2313-2322.

[11]黄志刚,文卫平,毛薇,等.头颈肿瘤的综合治疗策略[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(9):673-690.

[12]Youssef I,Yoon J,Mohamed N,et al, Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic oropharyngeal carcinoma treated with intensitymodulated proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy[J/OL]. JAMA Netw Open,2022,5(11):e2241538[2025-03-26].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36367724/>.

[13]Razavian B N,Shenker F R,Smith S, et al.Toxicity and Oncologic Outcomes of Proton Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer:A Systematic Review and Meta-Analysis.[J].Cureus,2025, 17(2):e78849.

[14]Puneet N,U S,Deep P, et al.Comparison of concurrent chemoradiation with daily gefitinib versus daily erlotinib in locally advanced oropharyngeal cancers[J].Clinical Cancer Investigation Journal,2021,10(4):203-208.

[15]H.G,T.Z,M.L,et al.Radical Surgery vs.Definitive Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer[J].International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics,2021,111(3S):e363.

[16]张冬.IMRT放疗联合TP化疗治疗局部晚期口咽癌患者的疗效分析[J].实用中西医结合临床,2020,20(1):49-50.

[17]Thorstad W,Jackson R,Oppelt P,et al.Long-Term Efficacy of Risk-Directed, De-Escalated Post-Operative Adjuvant Therapy for Surgically Resected Locally Advanced, Human Papillomavirus-Positive Oropharynx Squamous-Cell Carcinoma (HPV+OPSCC):A Non-Randomized,Multi-Arm Phase 2 Trial[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2024,118(5):e10.

[18]Sampieri C,Ciocoloni E,Costantino A,et al.Neoadjuvant chemotherapy followed by transoral robotic surgery versus upfront surgery for locoregionally advanced oropharyngeal carcinoma: A propensity score matched analysis.[J].Head & neck,2024,47(1):175-188.

[19]刘乾,张杰.局部晚期口腔及口咽鳞癌新辅助治疗与手术优先治疗对照分析[J].现代口腔医学杂志,2024,38(3):207-211.

[20]Liu Y X,Guan S J H ,Zhang W ,et al.Efficacy of PD-1 inhibitor with neoadjuvant chemotherapy in hypopharyngeal and oropharyngeal cancer[J].Frontiers in Oncology,2024,14: 1450830.

[21]Sadeghi N,Subramaniam T,Richardson K,et al.Neoadjuvant Chemotherapy and Transoral Robotic Surgery for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer.[J].JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.2025,151(2):128-134.

[22]Baran E,Lee M,Aviv S,et al.Oropharyngeal Cancer Staging Health Record Extraction Using Artificial Intelligence [J].JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2024,150(12):1051-1057.

[23]Guo M ,Jian Y ,Chen J , et al.Prospective feasibilities and strategies of MOFs on the treatment of oropharyngeal carcinoma[J].Materials Today Chemistry,2025,45:102627.

作者简介:

韦晓丹(1988--),女,汉族,广东普宁人,本科,主治医师,研究方向:头颈肿瘤。

*通讯作者:

徐志坚(1980--),男,汉族,江西临川人,硕士研究生,主任医师,研究方向:头颈肿瘤。