

·治疗指南·

Treatment Guideline

口腔及口咽癌新版 TNM 分期与 NCCN 诊治指南部分解读

尚伟^{1,2*}, 郑家伟^{3*}

(1.青岛大学附属医院 口腔颌面外科, 山东 青岛 266003; 2.青岛大学口腔医学院, 山东 青岛 266003; 3.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科, 上海 200011)

[摘要] 美国癌症联合委员会《AJCC 肿瘤分期手册》与美国国立综合癌症网(NCCN)肿瘤学临床实践指南已广泛用于临床实践中。NCCN 肿瘤诊治指南与 TNM 分期密切相关, 指南为不同 TNM 分期的肿瘤制定了较为详细的诊治标准, 作为依据指导临床应用。2017 年第 8 版口腔及口咽癌 TNM 分期新增了较多内容, 如侵袭深度(DOI)、淋巴结外扩展(ENE)、人乳头瘤病毒(HPV)等指标用于新的分期中, 并且为 HPV 相关的口咽癌制定了一个新的 TNM 分期。2018 年版 NCCN 口腔及口咽癌指南及时反映了第 8 版口腔及口咽癌 TNM 分期中新的变化, 同时亦为 HPV 相关的口咽癌制定了相应的诊治指南。新的 TNM 分期及 NCCN 诊治指南对口腔及口咽癌患者诊疗策略的制定及治疗方案的选择具有较大的指导意义。为了临床工作的需要, 本文结合两者的变化进行了部分解读。

[关键词] AJCC; TNM 分期; NCCN; 治疗指南; 口腔癌; 口咽癌

[文献标志码] R739.8

[中图分类号] A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2018.06.010

Interpretation of the new TNM classification and the NCCN guidelines for cancers of the oral cavity and oropharynx SHANG Wei^{1,2}, ZHENG Jia-wei³. (1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003; 2. School of Stomatology, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province; 3. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

[Summary] The AJCC Cancer Staging Manual and the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology are widely used in clinical practice. NCCN diagnosis and treatment guidelines are closely related to TNM staging, and the guidelines provide more detailed diagnostic and therapeutic criteria for cancers with different TNM staging as a basis for guiding clinical application. The 8th edition TNM staging system for cancers of the oral cavity and oropharynx introduced a number of significant changes, such as depth of invasion (DOI), extranodal extension (ENE), human papillomavirus (HPV) and other indicators were used in the new stage, and a new chapter describing the staging of HPV-associated oropharyngeal cancers had been added. The 2018 NCCN guidelines for cancers of the oral cavity and oropharynx timely reflected the new changes in the 8th edition TNM staging, and the panel also created separate algorithms for HPV-associated (p16-positive) oropharyngeal cancer. The new TNM staging and NCCN guidelines are of great guiding significance in the treatment strategies and plans for patients with cancers of the oral cavity and oropharynx. The treatment recommendations were provided and the interpretation was made for the needs of clinical practice in this paper.

[Key words] AJCC; TNM classification; NCCN; Treatment guideline; Oral cavity cancer; Oropharyngeal; Cancer

China J Oral Maxillofac Surg, 2018, 16(6):533-546.

美国癌症联合委员会(American Joint Committee on cancer, AJCC)的《AJCC 肿瘤分期手册》(简称“手册”)与美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤学临床实践指南(简称

“指南”)已被广大临床医师认可, 并被广泛用于临床实践中。肿瘤 NCCN 诊治指南与 TNM 分期密切相关, 指南为不同 TNM 分期的肿瘤制定了较为详细的诊治标准, 作为依据指导临床应用。

自从 1953 年国际抗癌联盟(Union Internationale Contre Le Cancer, UICC)第一次公布了应用 TNM 分期系统对乳腺癌和喉癌进行临床分期后, UICC 和 AJCC 多次合作, 对 TNM 分期系统进行了扩大、修订

[收稿日期] 2018-08-10; [修回日期] 2018-09-08

[作者简介] 尚伟(1963-), 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师

[通信作者] 尚伟, E-mail: liweishang@126.com; 郑家伟,

E-mail: davidzhengjw@hotmail.com。* 共同通信作者

©2018 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

和完善。1987 年出版了全身肿瘤的 TNM 分期标准,成为肿瘤临床工作的指导性标准。2002 年第 6 版 AJCC 手册与 UICC 的内容合并统一,手册中对头颈肿瘤的 TNM 分期制定得更为翔实。2010 年第 7 版手册中的口腔和口咽癌内容更新较少。2017 年第 8 版手册出版,其中口腔及口咽癌 TNM 分期改动较大,新增了许多内容,如侵袭深度(depth of invasion, DOI)、淋巴结外扩展(extranodal extension, ENE)、人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)等指标用于了新的分期中^[1]。新的 TNM 分期标准对 NCCN 诊治指南中口腔与口咽癌患者诊疗策略的制定及治疗方案的选择具有较大的指导意义。

NCCN 从 1995 年开始制定了一系列针对恶性肿瘤的诊断、治疗和护理等指南。NCCN 头颈肿瘤诊治指南,20 年来几乎每年都进行 1~2 次修订和更新,肿瘤基础和临床研究取得的新成果是每次指南修改与更新的依据。作为临床诊治指南,NCCN 每年都有更新,甚至一年修改 1~2 次,使临床医师很难跟上其变化节奏。但是 2018 年版 NCCN 口腔与口咽癌指南反映了第 8 版头颈肿瘤 TNM 分期中较多新的变化^[2]。为临床工作需要,有必要结合两者的变化精要进行部分解读。

1 口腔及口咽癌第 8 版 TNM 分期和 2018 年 NCCN 指南的重要指标

1.1 侵袭深度(depth of invasion, DOI)

DOI 是评估口腔肿瘤侵袭力的指标,用于口腔癌的 T 分期,以 mm 标记。临床 DOI 评估主要依靠触诊和影像学检查;病理 DOI 是指与肿瘤最邻近的正常口腔黏膜鳞状上皮的基底膜处,确立一个水平线,从水平线至肿瘤浸润最深处的垂直距离^[3-4]。DOI ≤ 5 mm 为轻度浅表侵袭性癌, >5 mm 至 ≤ 10 mm 为中等深度侵袭性癌, >10 mm 为深部侵袭性癌。

肿瘤厚度(tumor thickness)与肿瘤预后有一定的关联性,但有许多文献指出 DOI 用于评价肿瘤的预后更加精确,肿瘤厚度的概念也就逐渐被 DOI 取代了。外生型肿瘤 DOI 不应包括肿瘤的外生部分,DOI 小于肿瘤厚度,溃疡型肿瘤的 DOI 则大于肿瘤厚度,这一概念自第 6 版手册就开始提出了,而且要求在口腔肿瘤特征中加以描述记录,但是并未要求将 DOI 纳入口腔癌 T 分期中。第 8 版手册中,口腔癌 T 分期则明确要求纳入 DOI 指标,这也是头颈部

肿瘤中唯一使用 DOI 指标的 T 分期。手册中强调,无论在临床还是病理评价中如存在疑问,应采取较低(或深度较浅)的 T 分期,以免分期过度。

1.2 淋巴结外扩展(extranodal extension, ENE)

ENE 是指淋巴结转移性肿瘤的进一步扩展,局限在淋巴结内的肿瘤,穿透淋巴结包膜侵犯周围结缔组织,伴或不伴间质反应。为了 TNM 临床和病理分期的需要,ENE 分为临床 ENE 与病理 ENE^[5-7]。

临床 ENE 的评估是依据临床症状和影像学的检查确定的。当淋巴结内的转移肿瘤侵犯表面皮肤、邻近软组织、颅神经、臂丛神经、交感神经干、膈神经等引起相应症状时,临床上可诊断为 ENE(+). CT、MR 影像学检查,淋巴结边界模糊、淋巴结包膜不规则强化,特别是淋巴结相邻的脂肪或肌肉受浸润是 ENE(+)最具特征性的表现。如特征性不强、存有疑问,则应判定为 ENE(-),以避免分期过度。

病理 ENE 是根据术后标本的组织学改变,通过直接肉眼观察和显微镜下观察,确定肿瘤是否穿透淋巴结包膜。如镜下 ENE ≤ 2 mm,则定义为 ENEmi (microscopic ENE);如肉眼观察到明显的淋巴结外侵犯或镜下 ENE > 2 mm,则定义为 ENEma (macroscopic ENE),只有 ENEma 才被定义为病理学上的 ENE (+)淋巴结。但是这些 ENE 的定义只是为数据收集制定标准,用于未来研究分析的目的,而不是用于病理 N 分期,当进行病理 N 分期时,ENEmi 和 ENEma 则均定义为 ENE(+)。

头颈部肿瘤的 N 分期中,除人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关的口咽癌和 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)相关的鼻咽癌外,其他肿瘤的 N 分期均要求纳入 ENE 指标。

1.3 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与 p16

自 1990 年以来,高危型 HPV (high-risk HPV HR-HPV)相关的扁桃体和舌根癌发病率呈快速上升趋势,而 HPV16/18 是最常检测到的,具有转录活性的 HR-HPV 类型。HR-HPV 相关的口咽癌多发生于年轻患者、不吸烟或很少吸烟的身体较为健康的患者,往往治疗效果及预后较好。第 7 版手册制定的口咽癌分期,主要是针对与烟草和酒精相关的口咽癌,并没有对治疗、预后及生物学行为较好的 HR-HPV 相关的口咽癌患者进行恰当的描述,因此有必要对 HPV 相关的口咽癌建立一个新的 TNM 分期系统^[8-9]。

p16 是 1994 年发现的新抗癌基因,其基因编码产物是 16 kD 的蛋白,即 P16 蛋白,位于细胞核内,直接参与细胞周期的调控,负责调节细胞增殖及分裂。HPV 持续性感染宿主细胞,会造成细胞异常增殖,导致 p16 过度表达。因此,p16 过度表达可作为 HPV 相关口咽癌检测的标志物。由于免疫组织化学方法容易检测到 p16 表达,所以临床上推荐使用经济、简便、有效的免疫组织化学 p16 检测方法,以判断肿瘤是否伴 HPV 感染。p16 免疫检测应列为口咽鳞癌患者的必查项目,如果不做 p16 检测,就只能按 p16 阴性肿瘤进行分期^[10]。

2 口腔癌的 TNM 分期(第 8 版)

2.1 TNM 分期变化

2.1.1 原发肿瘤 临床和病理 T1-3 分期标准保留了肿瘤大小(2 cm 和 4 cm)指标外,又增加了 DOI 指标。当肿瘤 ≤ 2 cm 时,DOI ≤ 5 mm 才属于 T1,如 5 mm $<$ DOI ≤ 10 mm 则属于 T2;当肿瘤 2 cm $<$ 肿瘤 ≤ 4 cm 时,5 mm $<$ DOI ≤ 10 mm 才属于 T2,如 > 10 mm 则属于 T3。T4a 中等晚期局部疾病中,“肿瘤侵犯邻近结构[如穿透骨皮质(下颌骨或上颌骨)至舌的深部(外部)肌肉(颏舌肌、舌骨舌肌、舌腭肌和茎突舌肌),上颌窦,面部皮肤]”,修改为“肿瘤只侵犯邻近结构(如穿透下颌骨或上颌骨骨皮质,或侵犯上颌窦或面部皮肤)”,这是因为有了 DOI 指标,所以删除了舌外肌受侵犯的描述^[2],参见其后 NCCN 口腔癌治疗指南中“有关口腔癌 T 分期 2018 年 NCCN 指南与第 8 版 AJCC 手册的变化”的详述。

2.1.2 区域淋巴结转移 HPV 相关性和非相关性肿瘤分别制定了不同的 N 分期,所有 HPV 非相关性肿瘤的 N 分期均引入了 ENE 指标。口腔癌患者 N 分期的 ENE 指标:进行临床 N 分期(cN)时,要具有明显临床特征的 ENE 才能确定为 ENE(+). ENEmi(≤ 2 mm)和 ENEma(> 2 mm)是为病理学定义的,只是为数据收集制定标准,用于未来分析研究数据,不能作为病理 N 分期的指标;当进行病理分期(pN)时,两者应均认定为 ENE(+). 临床 N 分期中,以往版手册 N3 期标准为转移淋巴结最大径 > 6 cm,而且亦未再分亚型;新版则分成了 N3a 和 N3b 二个亚型,其中转移淋巴结最大径 > 6 cm 并且 ENE(-)者为 N3a,所有转移淋巴结中只要有一个出现临床明显的 ENE(+)者均为 N3b。前版临床和病理 N

分期的相关指标参数是一致的,但新版临床和病理 N 分期指标参数略有不同,主要是将临床 cN3b 任何淋巴结转移和临床明显的 ENE(+)的患者,术后病理如为单个同侧或对侧颈淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(+)者归于 pN2a;如为单个同侧淋巴结最大径 > 3 cm 的 ENE(+),或多个同侧、对侧或双侧颈淋巴结转移 ENE(+)者归入 pN3b。明确规定了此分期只适用于口腔上皮和小唾液腺癌^[3-6]。

肿瘤 TNM 分期对患者的治疗、生存及预后影响极大。此外,临床上还应关注:①ENE;②DOI;③切缘:切缘取材理想的方式是术中从切除的标本上评估边缘,在交接标本时,外科医师与病理医师应直接讨论,确定标本边缘,要由病理医师涂色、标记标本的边缘,应垂直切开标本,5~10 mm 间隔取材,切缘至癌的距离以 mm 记录^[11-12];④最差侵袭方式(worst pattern of invasion,WPOI):WPOI 与 DOI 一样是评估口腔癌局部区域性复发非常重要的预后指标,WPOI 分为 WPOI-1 推进式边缘,WPOI-2 指状生长,WPOI-3 分散大巢、每巢 > 15 个细胞,WPOI-4 小巢、每巢 ≤ 15 个细胞,WPOI-5 肿瘤卫星灶、距主巢或其他卫星灶 > 1 mm。肿瘤卫星灶被认为是口腔癌高危侵袭方式,当预后分期为 / (T1-2 N0 M0) 的早期口腔癌伴有 WPOI-5 时,则被认为是低分期高危型口腔癌,术后应当辅助放疗^[13-14];⑤神经周围受侵(perineural invasion PNI):PNI 指肿瘤侵犯包绕了神经周围,如肿瘤仅仅是碰触到神经不应算是神经周围受侵。PNI 分为了肿瘤内或肿瘤外的神经受侵,神经受侵又分成局灶性或多灶性神经周受侵,多灶性神经周受侵往往发生在肿瘤外受侵的神经。知名神经受侵应报告注明,多灶性肿瘤外神经周受侵时要报告受累神经的最大径^[15];⑥淋巴血管受侵(lymphovascular invasion):分为肿瘤内或肿瘤外淋巴血管受侵,局灶性或多灶性淋巴血管受侵;⑦全身健康状况;⑧伴随疾病;⑨不良生活方式;⑩吸烟史^[1]。

2.2 TNM 分期

适用于口腔上皮和小唾液腺癌,不包括非上皮肿瘤,如淋巴组织、软组织、骨和软骨肿瘤、黏膜黑色素瘤和红唇皮肤鳞状细胞癌。

2.2.1 原发肿瘤(T) TX:原发肿瘤不能评估。Tis:原位癌。T1:肿瘤 ≤ 2 cm,DOI ≤ 5 mm。T2:肿瘤 ≤ 2 cm,5 mm $<$ DOI ≤ 10 mm;或 2 cm $<$ 肿瘤 ≤ 4 cm,DOI ≤ 10 mm。T3:肿瘤 > 4 cm;或 DOI > 10 mm。T4:中等晚

期或非常晚期局部疾病,包括 T4a(中等晚期局部疾病)—肿瘤只侵犯邻近结构(如穿透下颌骨或上颌骨骨皮质,或侵犯上颌窦或面部皮肤)和 T4b(非常晚期局部疾病)—肿瘤侵犯咀嚼肌间隙、翼板、或颅底和(或)包绕颈内动脉。注意:原发于牙龈的肿瘤仅侵犯浅表的骨、牙槽窝,不足以分为 T4。

2.2.2 区域淋巴结(N)

(1)临床 N(cN)。NX:区域淋巴结不能评估。N0:无区域淋巴结转移。N1:同侧单个淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(-)。N2:同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N2 包括以下 3 种情况。N2a—同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2b—同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2c—双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N3:转移淋巴结最大径 >6 cm,且 ENE(-);或任何淋巴结转移和临床明显的 ENE(+). N3 包括以下 2 种情况。N3a—转移淋巴结最大径 >6 cm,且 ENE(-); N3b—任何淋巴结转移和临床明显的 ENE(+).

(2)病理 N(pN)。NX:区域淋巴结不能评估。N0:无区域淋巴结转移。N1:同侧单个淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(-)。N2:同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或同侧多个淋

巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N2 包括以下 3 种情况。N2a—单个同侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(+);或同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2b—同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2c—双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N3:转移淋巴结最大径 >6 cm,且 ENE(-);同侧单个淋巴结最大径 >3 cm,且 ENE(+);或者多个同侧、对侧或双侧淋巴结转移,伴 ENE(+). N3 包括以下 2 种情况。N3a—转移淋巴结最大径 >6 cm,且 ENE(-); N3b—同侧单个淋巴结最大径 >3 cm,且 ENE(+);或者多个同侧、对侧或双侧淋巴结转移,伴 ENE(+).

2.2.3 远处转移(M) M0:无远处转移。M1:有远处转移。

2.2.4 预后分期(图 1) 期:T1 N0 M0; 期:T2 N0 M0; 期:T3 N0 M0,T1-3 N1 M0; A 期:T4a N0-1 M0,T1-4a N2 M0; B 期:任何 T N3 M0,T4b 任何 N M0; C 期:任何 T 任何 N M1。

2.2.5 组织学分级(G) GX:级别无法评估;G1:高分化;G2:中分化;G3:低分化;G4:未分化。

3 口咽癌(p16-)的 TNM 分期(第 8 版)

3.1 TNM 分期变化

明确分期适用于 p16 阴性(p16-)口咽鳞癌、未

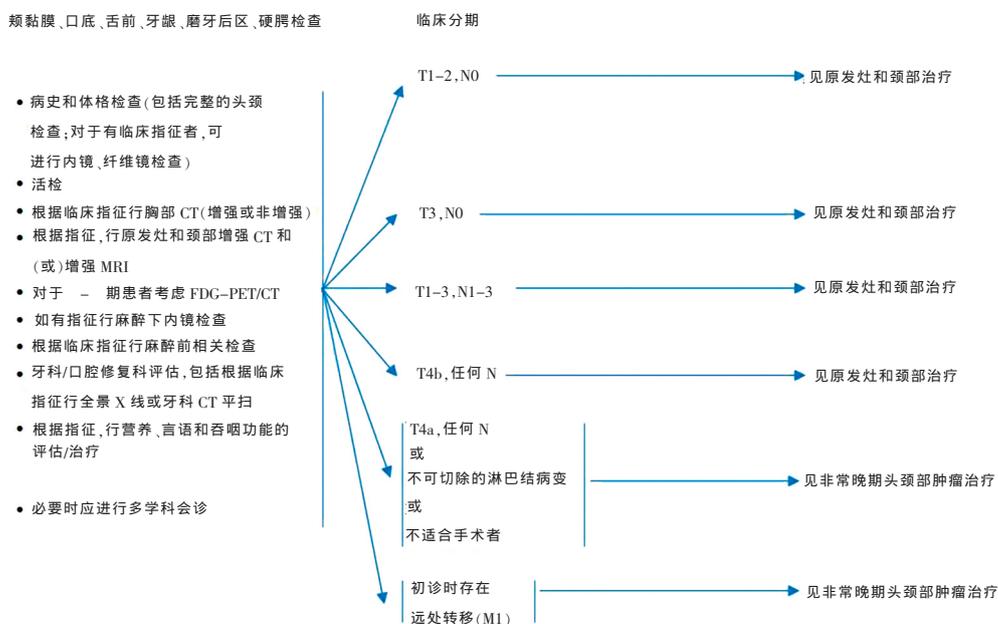


图 1 口腔癌检查和临床分期

Figure 1 Examinations and clinical staging of oral cancer

做 p16 免疫标记的口咽癌、所有下咽癌,以及口咽和下咽的小唾液腺癌和神经内分泌癌,p16 只用于鳞癌评估,典型性 p16 阴性口咽鳞癌是有角化的。

区域淋巴结转移,同口腔癌。p16 应列为口咽鳞癌患者的必查项目,如果不做 p16 检测,只能按 p16 阴性口咽癌进行分期^[10]。p16 阴性口咽癌的 T 分期未纳入 DOI 指标,与第 7 版口咽癌 T 分期相同。N 分期则纳入了 ENE 指标,与第 7 版的 N 分期略有不同,其标准与口腔癌的变化一致。临床上应需进一步关注:①ENE 分级;②全身健康状态;③伴随疾病;④不良生活方式;⑤吸烟史^[11]。

3.2 TNM 分期系统

适用于 p16 阴性(p16-)口咽鳞癌、未做 p16 免疫标记的口咽癌、所有下咽癌,以及口咽和下咽的小唾液腺癌和神经内分泌癌。

3.2.1 原发肿瘤(T) TX:原发肿瘤不能评估。Tis:原位癌。T1:肿瘤最大径 ≤ 2 cm。T2:2 cm<肿瘤最大径 ≤ 4 cm。T3:肿瘤最大径 > 4 cm,或侵犯会厌的舌面。T4:中等晚期或非常晚期局部疾病,包括 T4a—中等晚期局部疾病(肿瘤侵犯喉、舌的外部肌肉、翼内肌、硬腭或下颌骨);T4b—非常晚期局部疾病(肿瘤侵犯翼外肌、翼板、鼻咽侧壁、或颅底或包绕颈动脉)。注意:舌根或会厌谷的原发肿瘤侵犯至会厌舌面黏膜并不意味着侵犯喉。

3.2.2 区域淋巴结(N)

(1)临床 N(cN)。NX:区域淋巴结不能评估。N0:无区域淋巴结转移。N1:同侧单个淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(-)。N2:同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N2 包括以下 3 种情况。N2a—同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2b—同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2c—双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N3:转移淋巴结最大径 > 6 cm,且 ENE(-);或任何淋巴结转移和临床明显的 ENE(+). N3 包括以下 2 种情况。

N3a—转移淋巴结最大径 > 6 cm,且 ENE(-);
N3b—任何淋巴结转移和临床明显的 ENE(+).

(2)病理 N(pN)。NX:区域淋巴结不能评估。N0:无区域淋巴结转移。N1:同侧单个淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(-)。N2:同侧单个淋巴结转

移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-);或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N2 包括以下 3 种情况。N2a—单个同侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 3 cm,且 ENE(+);或同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2b—同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-); N2c—双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm,且 ENE(-)。N3:转移淋巴结最大径 > 6 cm,且 ENE(-);同侧单个淋巴结最大径 > 3 cm,且 ENE(+);或者多个同侧、对侧或双侧淋巴结转移,伴 ENE(+).N3 包括以下 2 种情况。N3a—转移淋巴结最大径 > 6 cm,且 ENE(-); N3b—同侧单个淋巴结最大径 > 3 cm,且 ENE(+);或者多个同侧、对侧或双侧淋巴结转移,伴 ENE(+).

3.2.3 预后分期(图 2) 期:T1 N0 M0; 期:T2 N0 M0; 期:T3 N0 M0,T1-3 N1 M0; A 期:T4a N0-1 M0,T1-4a N2 M0; B 期:任何 T N3 M0,T4b 任何 N M0; C 期:任何 T 任何 N M1。

3.2.4 组织学分级(G) GX:级别无法评估;G1:高分化;G2:中分化;G3:低分化;G4:未分化。

4 口咽癌(p16+)TNM 分期(第 8 版)

高危型 HPV(HR-HPV)相关的扁桃体和舌根癌发病率呈快速上升趋势,HPV16/18 是最常见的高危致癌类型。HR-HPV 相关的口咽癌具有独特的生物学行为,多发生于年轻患者、不吸烟或很少吸烟的身体较为健康的患者,其治疗效果及预后较好。第 8 版 AJCC 手册制定头颈癌分期时,针对 HPV 相关的口咽癌(p16+)患者建立了一个新的 TNM 分期系统^[8-9]。

HPV 相关的口咽癌(p16+)TNM 分期是完全独立的,与 HPV 非相关的口咽癌(p16-)比较,有明显的降级。前者原发灶 T 分期中,T1-3 与后者一样;T4 未再分 T4a 与 T4b,且无论侵犯程度均属于中等晚期局部疾病。临床 N 分期只有 N1、N2 和 N3,未再分 a、b 或 c 亚期,也未纳入 ENE 指标,其中原来的 N2a 同侧单个淋巴结转移,3 cm<最大径 ≤ 6 cm 和 N2b 同侧多个淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm 归为 N1;N2 则只保留了原来的 N2c 双侧或对侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm;N3 仍为转移淋巴结最大径 > 6 cm。病理 N 分期则只考虑了淋巴结转移的数目。临床 TNM 分期,将原来 期 T2 N0, 期 T1-2 N2a-b 归于 期; 期 T1-3 N2c 归于 期; 期 T1-3 N3、T4 N1-3 归于 期。

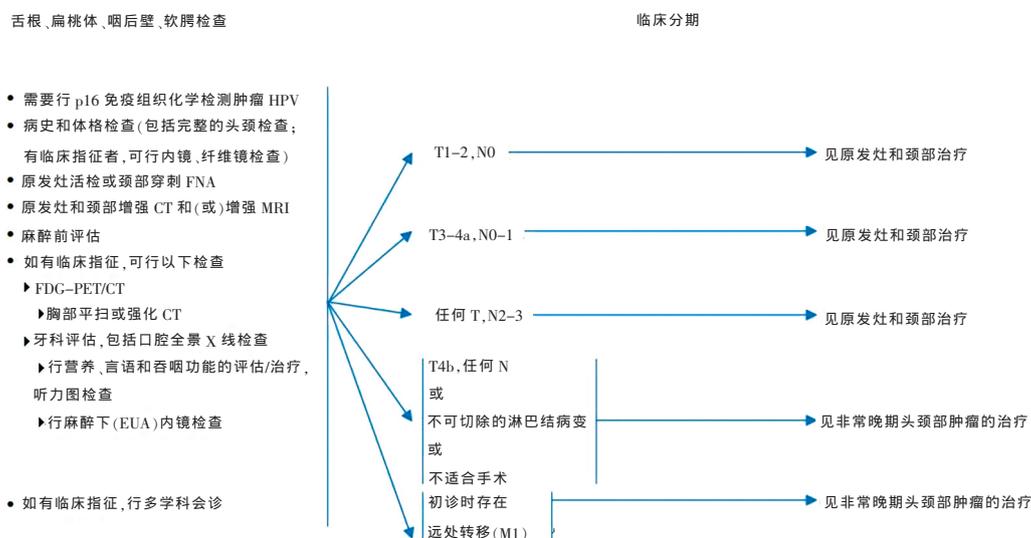


图 2 口咽癌检查和临床分期

Figure 2 Examinations and clinical staging of oropharyngeal cancer

p16 免疫检测应列为口咽鳞癌患者的必查项目,也可通过原位杂交(ISH)检测 HPV。如果不做 p16 免疫检测或 HPV 原位杂交检测,只能按 p16 阴性肿瘤进行分期。此外,临床上还需关注:①全身健康状况;②伴随疾病;③不良生活方式;④吸烟史^[1,10]。

4.1 TNM 分期系统

适用于 p16 阳性(p16+)口咽鳞癌。

4.1.1 原发肿瘤(T) T0:无原发肿瘤证据;T1:肿瘤最大径≤2 cm;T2:2 cm<肿瘤最大径≤4 cm;T3:肿瘤最大径>4 cm,或侵犯会厌的舌面;T4:中等晚期局部疾病—肿瘤侵犯喉、舌的外部肌肉、翼内肌、硬腭或下颌骨或超出。注意:舌根或会厌谷的原发肿瘤侵犯至会厌舌面黏膜并不意味着侵犯喉。

4.1.2 区域淋巴结(N)

(1)临床 N(cN)。NX:区域淋巴结不能评估;N0:无区域淋巴结转移;N1:同侧单个或多个淋巴结转移,最大径≤6 cm;N2:双侧或对侧淋巴结转移,最大径≤6 cm;N3:转移淋巴结最大径>6 cm。

(2)病理 N(pN)。NX:区域淋巴结不能评估;pN0:无区域淋巴结转移;pN1:淋巴结转移≤4个;pN2:转移淋巴结>4个。

4.1.3 预后分期

(1)临床分期。期:T0-2 N0-1 M0; 期:T0-2 N2 M0, T3 N0-2 M0; 期:T0-3 N3 M0, T4 N0-3 M0; 期:任何 T 任何 N M1。

(2)病理分期。期:T0-2 N0-1 M0; 期:T0-2 N2 M0; 期:T3-4 N0-2 M0; 期:任何 T 任何 N M1。

4.1.4 组织学分级(G) HPV 介导的口咽肿瘤未进行组织学分级。

5 2018 年 NCCN 口腔癌、口咽癌治疗指南

NCCN 肿瘤诊治指南与 AJCC 肿瘤 TNM 分期手册关系密切,指南是按照肿瘤的 TNM 分期制定的肿瘤临床治疗标准规范,作为指导依据被广泛用于临床。2010 年第 7 版 TNM 手册出版后,2010 年 NCCN 即按照此版手册中的 TNM 标准修订了头颈癌治疗指南;同年 NCCN 头颈癌治疗指南(中国版)发布,其后头颈癌治疗指南(英文版)每年更新 1~2 次,2017 年底前沿用的一直是第 7 版 TNM 手册,这期间头颈癌治疗指南的内容变化不大。2017 年第 8 版 TNM 手册出版,其口腔及口咽癌 TNM 分期改动比较大,新增许多内容,如 DOI、ENE、HPV 等指标用于新的分期中。随即,2018 年 NCCN 头颈癌诊治指南按照新的 TNM 分期标准,制定了口腔与口咽癌患者新的诊疗策略及治疗方案。因此,有必要对新指南中口腔与口咽癌诊疗策略作一介绍,以指导临床应用。

指南中不良特征/危险特征(adverse features/risk features)包括淋巴结包膜外扩展(ENE)、切缘阳性(主要危险特征);原发灶 pT3 或 pT4、淋巴结 N2 或 N3、区或区出现淋巴结转移、神经周受侵、血管内栓塞(次要危险特征)。

文中分类 1 指 NCCN 专家组一致同意,有高水平证据,所推荐治疗适当;分类 2A 指 NCCN 一致同意,所依赖证据水平较低(包括临床经验),所推荐治

疗适当;分类 2B 指 NCCN 存在一定争议(但无较大分歧),所依赖证据水平较低(包括临床经验),所推荐治疗适当;分类 3 指所推荐治疗是否合适在 NCCN 中存在较大争议。

文中全身治疗(systemic therapy)一般指化疗,放疗(radiotherapy, RT)指放射线治疗,同期使用全身治疗及放疗的方法,也作全身治疗/放疗(systemic/RT)。根治性放疗(definitive radiotherapy)是指在所有治疗方法中,以放疗为主要治疗手段,放疗所给的肿瘤量需要达到根治剂量。

NCCN 认为临床试验可向任何癌症患者提供最佳治疗,鼓励患者参加临床试验。

5.1 2018 年 NCCN 口腔癌治疗指南

口腔由以下部分组成,颊黏膜、上或下颌牙龈、磨牙后三角、口底、硬腭及舌前 2/3。口腔淋巴循环丰富,淋巴引流首先至 区、区和 区淋巴结。约 30% 的患者初诊时就存在区域淋巴结转移,但不同部位的转移风险不同。例如原发上颌牙龈和硬腭的肿瘤较少转移,而舌癌患者的隐匿性颈部转移却很常见(50%~60%)。总体来说,所有患者都要行单侧或双侧选择性颈淋巴清扫术;对于 T1-2, N0 患者,如果首选放射治疗,颈部高危淋巴引流区至少给予 50 Gy。

5.1.1 检查 以下检查和处理对口腔癌分期和制定治疗计划非常重要。包括完整的头颈部检查,如有临床指征,进行间接内镜和纤维镜检查;活检;根据临床指征,进行胸部平扫或强化 CT;根据指征,行原发灶和颈部增强 CT 和(或)增强 MRI;对于 期、 期患

者考虑做 FDG-PET/CT;如有临床指征,进行麻醉下内镜检查;根据临床指征,麻醉前相关检查;牙科/口腔修复科评估,包括根据临床指征行口腔全景 X 线片或牙科 CT 平扫;根据临床指征,进行营养、言语和吞咽功能的评价/治疗;必要时进行多学科会诊(图 1)。

5.1.2 临床分期、原发灶和颈部治疗及术后辅助治疗
5.1.2.1 治疗方案 根据临床分期,治疗方案主要分为 2 类:①T1-2、N0,②T3、N0;T1-3、N1-3;T4a、任何 N。

(1)临床分期 T1-2、N0(图 3)。

推荐原发灶切除联合/不联合(±)同侧颈清扫(根据肿瘤厚度定),或双侧颈清扫(根据原发灶位置定)。术后辅助治疗策略如下。①如无淋巴结转移且无不良特征,应密切随访。②如有 1 个淋巴结转移且无不良特征,应考虑放疗。③如有不良特征:ENE±切缘阳性,应选全身治疗/放疗(分类 1);如只是切缘阳性,应再切除(有可行性),或行放疗,或考虑全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或考虑行全身治疗/放疗。

选择原发灶切除+哨位淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检者:①如哨位淋巴结活检鉴定成功,无淋巴结转移 pN0,应密切观察;有淋巴结转移 pN+,应行颈清扫。②如哨位淋巴结活检鉴定失败,应行颈清扫。术后辅助治疗同以上 cN0 选择性颈淋巴清扫术后辅助治疗策略。

选择根治性放疗,以放疗为主要治疗手段,放疗所给的肿瘤量需要达到根治剂量。

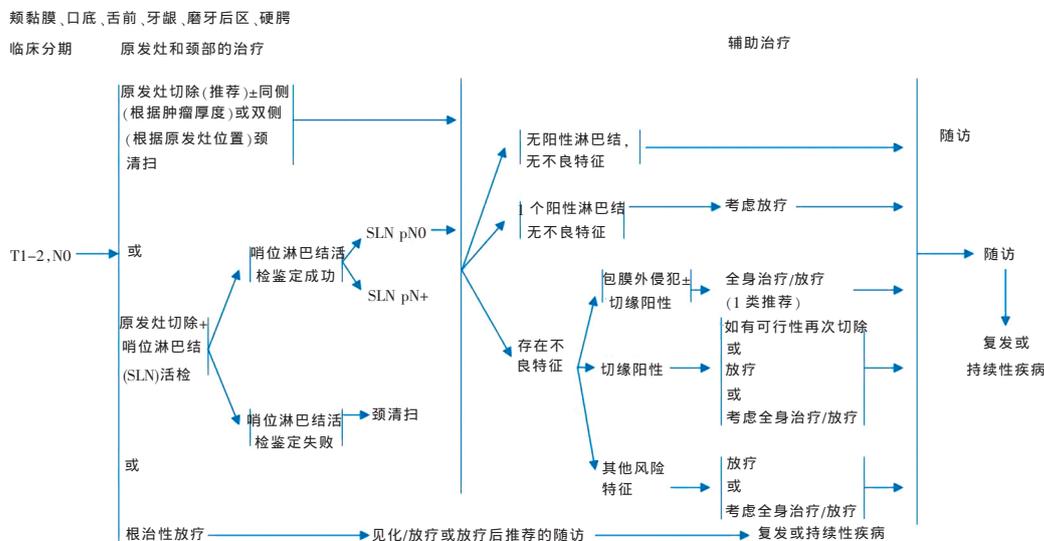


图 3 T1-2, N0 期口腔癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 3 Definite treatment, adjuvant therapy and follow-up of T1-2, N0 oral cancer

(2)临床分期 T3、N0、T1-3、N1-3、T4a、任何 N (图 4)。

N0、N1、N2a-b、N3, 应行原发灶切除, 同侧或双侧颈清扫术; N2c(双侧), 应行原发灶切除和双侧颈清扫术。术后辅助治疗策略如下。①如无不良特征, 应考虑放疗; ②如有不良特征: ENE±切缘阳性, 应全身治疗/放疗(分类 1); 如只是切缘阳性, 应全身治疗/放疗(分类 1), 或再切除(有可行性)和考虑放疗(再切除后切缘阴性), 或直接放疗; 如有其他危险特征, 应行放疗, 或考虑行全身治疗/放疗。

参加临床试验。T4b, 任何 N, 或不可切除的淋巴结病变, 或不适合手术者, 以及初诊时存在远处转移(M1), 见非常晚期头颈部肿瘤治疗。

5.1.2.2 有关口腔癌 T 分期 2018 年 NCCN 指南与第 8 版 AJCC 手册的变化 第 8 版 AJCC 口腔癌 T 分期, T3 肿瘤最大径 >4 cm, 或 DOI >10 mm; T4a 中等晚期局部疾病, 肿瘤只侵犯邻近结构(如穿透下颌骨或上颌骨骨皮质, 或侵犯上颌窦或面部皮肤)。而 2018 年 NCCN 指南口腔癌 T 分期更加细化了 DOI 的数值, 将 DOI >10 mm 的标准, 又分为 10 mm < DOI ≤ 20 mm 和 DOI >20 mm 2 种情况, 还增加了有关 T4a 舌双侧广泛受累的描述, 即 T3 改为肿瘤最大径 >4 cm, 或 10 mm < DOI ≤ 20 mm; T4a 中等晚期局部疾病改为肿瘤只侵犯邻近结构(如穿透下颌骨或上颌骨骨皮质, 或侵犯上颌窦或面部皮肤), 或舌双侧广泛受累的肿瘤和(或) DOI >20 mm^[2]。

5.1.2.3 关于哨位淋巴结活检 2014 年 NCCN 首次将 SLN 活检纳入到早期 cT1-2、cN0 口腔癌患者

的治疗指南中^[2]。SLN 活检在有能力开展此项工作的中心, 是选择性颈淋巴清扫术的替代选择, 用于识别早期(T1-2)口腔癌患者的隐匿性颈淋巴转移。有报告 SLN 检出率达 95%^[16-17]。哨位淋巴结转移者必须进行全颈清(即治疗性颈清, 清扫所有 5 区淋巴结), 而无淋巴结转移者可以进一步随访观察。哨位淋巴结活检对早期口腔癌的淋巴分期的精确性, 是立即进行颈清扫还是进一步观察随访的参考标准, 已在多个中心进行了广泛临床试验, 总加权灵敏度为 0.92, 阴性预测值在 0.88~1 之间, 但其与选择性颈清的患者生存结局的直接比较还缺乏证据^[17-19]。

SLN 活检是一项要求很高的技术操作。SLN 的检出与隐匿性淋巴转移的判断一样需要有相当的技术和经验。因此, 将 SLN 活检作为选择性颈淋巴清扫术的替代方案时, 必须慎之又慎。口底 SLN 的精确性比舌癌等部位低, 上颌牙龈、硬腭部位 SLN 不易判断, 早期唇癌很少隐匿性转移, 晚期则有意义^[16-17]。

5.1.2.4 关于口腔癌治疗的一般选择 口腔癌治疗临床上较为常用的选择是: ①临床分期为 ~ A 期(包括早期和晚期)的口腔鳞癌均不建议进行术前诱导化疗或同期化放疗。②任何 N 的 T1~T4a 的口腔鳞癌患者均建议先行手术治疗, 其中 cN0 的 T1、T2 病变, 可考虑手术或单纯放射治疗, 但应首选手术治疗。③仅 pT1~2 N0 患者无需术后辅助治疗, 其余均需术后辅助治疗。④对于术前 cN0 的 T1~T2、术后、或 区淋巴结转移的 pN1 采用术后辅助放疗; 对于术前 cN0 的 T3~T4a 患者, 术后即使无危险特征, 也建议采用术后辅助放疗。⑤对于危险特征为

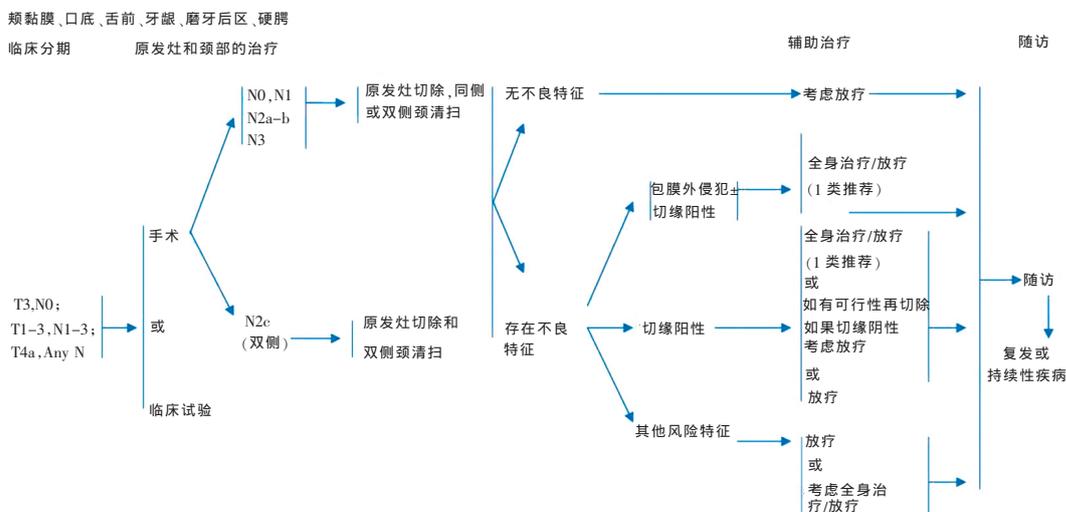


图 4 T3,N0;T1-3,N1-3;T4a,任何 N 期口腔癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 4 Definite treatment, adjuvant therapy and follow-up of oral cancer with T3,N0;T1-3,N1-3;T4a, any N stage

(1-2/7)淋巴结外扩展或切缘阳性的患者,建议采用术后同期化放疗;对于其他危险特征患者(3-7/7),可采用术后放疗或同期化放疗。

指南中,临床 - A 期口腔鳞癌不建议进行术前诱导化疗或同期化放疗,因为术前诱导化疗是否能提高其生存率仍有一定争议。

5.1.3 随访与监控 对经治的口腔癌患者的随访包括定期体检,一般第1年,每1~3个月随访1次;第2年,每2~4个月随访1次;第3~5年,每4~6个月随访1次;第5年后,每6~12个月随访1次。如有临床指征,可行胸片检查。如甲状腺位于放射野,每6~12个月检查TSH水平。必要时可行语音、吞咽功能评价及康复治疗。

5.2 有关2018年NCCN口咽癌治疗指南

口咽包括舌根、扁桃体、软腭及咽后壁。口咽淋巴引流极其丰富,根据肿瘤发病部位的不同,15%~75%的患者发生淋巴结转移。p16-阳性(HPV-介导)口咽癌与p16-阴性口咽癌是两类不同的疾病。HPV相关的口咽癌多发生于年轻患者,治疗效果及预后较好^[8-9]。考虑到这些差异,2017年第8版AJCC肿瘤分期手册颁布了p16-阳性(HPV-介导)口咽癌、p16-阴性口咽癌不同的TNM分期标准。2018年NCCN专家组亦为p16-阳性(HPV-介导)口咽癌制定了相应的治疗指南。

口咽癌HPV检测方法包括p16免疫组织化学染色(IHC)、聚合酶链式反应(PCR)和原位杂交(ISH)等检测方法。IHC和PCR的灵敏度很高,而ISH的特异性最大。有资料显示,IHC的灵敏度为94%~97%,特异性为83%~84%;而ISH则分别为85%~88%和88%~95%。免疫组织化学检测p16的表达比较简便、经济,故推荐作为HPV相关口咽癌检测的标志物,列为患者必查项目。病理取材可以通过细针吸穿刺活检获得,详见美国病理学家学会颁布的HPA检测指南。如果不做p16检测或原位杂交等检测HPV,口咽癌只能按p16阴性进行分期和治疗^[10]。

有关口咽癌的治疗方案,虽然HPV相关性(p16+)相对于HPV非相关性(p16-)口咽癌的生物行为、治疗效果及预后要好,以致p16+口咽癌的TNM分期有较大的降级,但在p16+口咽癌治疗方案中,p16+的每一个分组与p16-相对应的分组的数据内容是一样的,均是按照肿瘤原发灶大小,转移淋巴结大小、数目、位置的数据制定的基本相同的标

准,唯一的差别仅仅是,大小 ≤ 4 cm的cT1-2、同侧单个淋巴结转移 ≤ 3 cm的肿瘤,p16+患者手术后,如有ENE \pm 切缘阳性,除了全身治疗/放疗外,可考虑单纯放疗。说明口咽癌无论与HPV相关或不相关,其治疗方法基本上是一致的,p16+口咽癌TNM分期的降级只表示其生物学行为、治疗效果和预后效果等相对更好^[2]。

5.2.1 检查(图2) 以下检查和处理对口咽癌分期和制定治疗计划非常重要。要求以p16免疫组织化学方法检测肿瘤HPV;完整的头颈部检查,如有临床指征,进行间接内镜和纤维镜检查;原发灶活检,或颈部淋巴结细针吸活检;行原发灶和颈部增强CT和(或)增强MRI;行麻醉前相关检查;如有临床指征,可行以下检查:FDG-PET/CT,胸部平扫或强化CT,牙科评估,包括口腔全景片,进行营养、言语和吞咽功能评价/治疗,听力图检查,麻醉下内镜检查;如有临床指征,应进行多学科会诊。

5.2.2 p16阴性口咽癌的临床分期、原发灶和颈部治疗及术后辅助治疗 根据临床分期,治疗方案主要分为3类:①T1-2、N0-1;②T3-4a、N0-1;③任何T、N2-3。

5.2.2.1 临床分期T1-2、N0-1(图5)

(1)根治性放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2)经口或开放性手术切除原发灶 \pm 颈清扫。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,密切随访;②如有不良特征—ENE \pm 切缘阳性,应选全身治疗/放疗;如只是切缘阳性,如有可行性应再切除(首选),或行放疗,或全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或行全身治疗/放疗。

(3)仅T1-2、N1可行放疗+全身治疗(全身治疗是分类2B)。

(4)临床试验。

5.2.2.2 临床分期T3-4a、N0-1(图6)

(1)同期全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2)经口或开放性手术切除原发灶和颈部病灶。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,行放疗。②如有不良特征—ENE \pm 切缘阳性,应选全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或行全身治疗/放疗。

(3)诱导化疗(分类3),接着行放疗,或全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

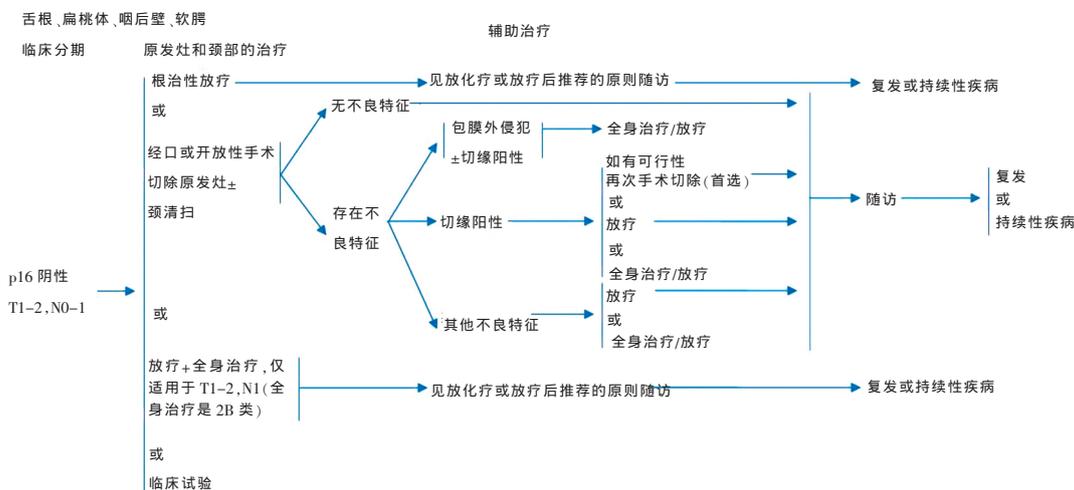


图5 p16 阴性 T1-2,N0-1 期口腔癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 5 Definite therapy, adjunctive therapy and follow-up of oropharyngeal cancer with p16(-), T1-2 and N0-1

(4) 临床试验。

5.2.2.3 任何 T、N2-3(图 7)

(1) 同期全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2) 诱导化疗(分类 3),接着行放疗,或全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(3) 经口或开放性手术切除原发灶和颈部病灶。N2a-b,N3,应行原发灶切除,同侧或双侧颈清扫术;N2c(双侧),应行原发灶切除和双侧颈清扫术。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,随访;②如有不良特征—如是 ENE 和(或)切缘阳性,应选全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或行全身治疗/放疗。

(4) 临床试验。T4b,任何 N,或不可切除的淋巴结病变,或不适合手术者,以及初诊时存在远处转移

(M1),见非常晚期头颈部肿瘤的治疗。

5.2.3 p16 阳性口咽癌的临床分期、原发灶和颈部治疗及术后辅助治疗 根据临床分期,治疗方案主要分为 3 类:①cT1-2、cN0-1(单个淋巴结转移≤3 cm);②cT3-4、cN0-1(单个淋巴结转移≤3 cm);③任何 T、cN1(单个淋巴结转移>3 cm,或 2 个和多个同侧淋巴结转移≤6 cm)、cN2-3。

5.2.3.1 临床分期 cT1-2、cN0-1(单个淋巴结转移≤3 cm)(图 8)

(1) 根治性放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2) 经口或开放性手术切除原发灶±同侧或双侧颈清扫。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,应密切随访。②如有不良特征—ENE±切缘阳性,应选

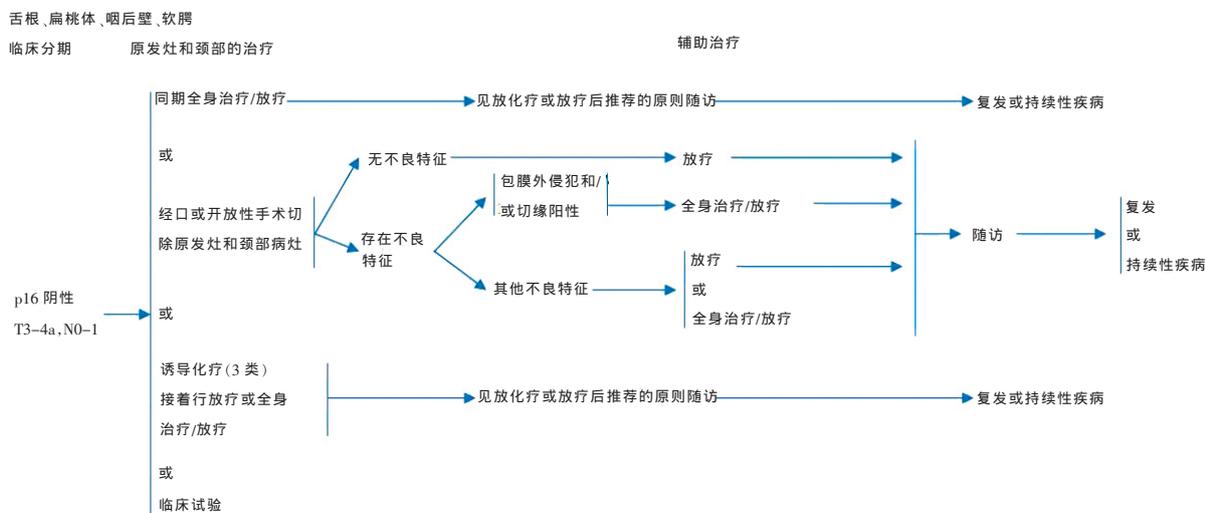


图6 p16 阴性 T3-4a,N0-1 期口咽癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 6 Definite treatment, adjunctive therapy and follow-up of oropharyngeal cancer with p16(-), T3-4a and N0-1

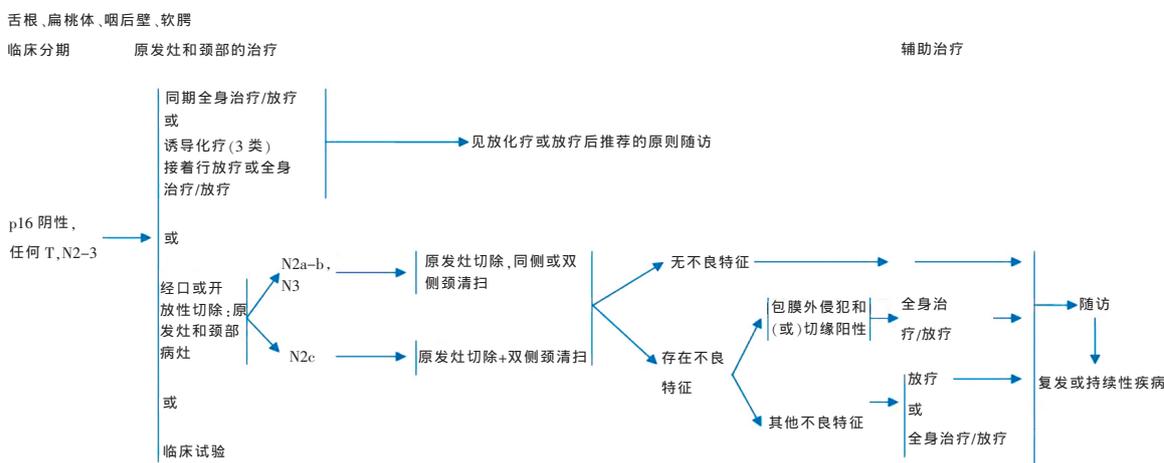


图7 p16 阴性任何 T,N2-3 期口咽癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 7 Definite treatment, adjunctive therapy and follow-up of oropharyngeal cancer with p16(-), any T, N2-3

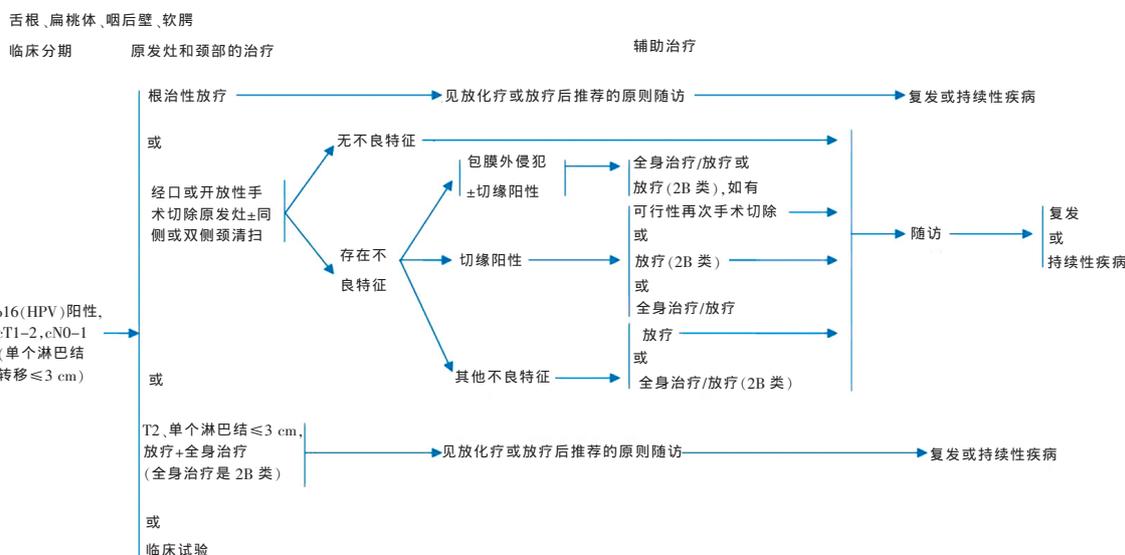


图8 p16(HPV)阳性,cT1-2,cN0-1(单个淋巴结转移≤3 cm)期口咽癌的治疗、辅助治疗和随访

Figure 8 Definite treatment, adjunctive therapy and follow up of oropharyngeal cancer with p16(+), cT1-2 and cN0-1

全身治疗/放疗,或放疗(属于分类2B,此为原发灶和颈部治疗方案中唯一与p16-口咽癌的不同之处);如只是切缘阳性,如有可行性应再切除,或行放疗(2B类),或考虑全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或考虑行全身治疗/放疗(2B类)。

(3)T2、单个淋巴结≤3 cm可行放疗+全身治疗(全身治疗是分类2B)。

(4)临床试验。

5.2.3.2 临床分期cT3-4,cN0-1(单个淋巴结转移≤3 cm)(图9)

(1)同期全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2)经口或开放性手术切除原发灶±同侧或双侧颈清扫。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,行

放疗。②如有不良特征—ENE±切缘阳性,应选全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或行全身治疗/放疗。

(3)诱导化疗(分类3推荐),接着行放疗,或全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(4)临床试验。

5.2.3.3 临床分期任何T,cN1(单个淋巴结转移>3 cm,或2个和多个同侧淋巴结转移≤6 cm)、cN2-3(图10)

(1)同期全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(2)诱导化疗(分类3推荐),接着行放疗,或全身治疗/放疗,按放化疗或放疗后推荐的原则随访。

(3)经口或开放性手术切除原发灶和颈部病灶,

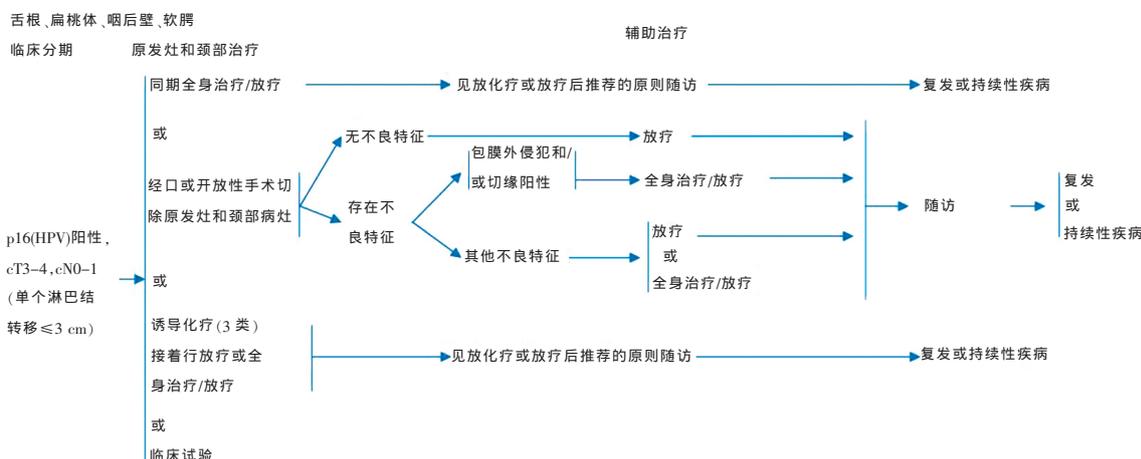


图9 p16(HPV)阳性 T3-4a,N0-1 (单个淋巴结转移≤3 cm)期口咽癌的治疗、辅助治疗和随访
 Figure 9 Definite treatment, adjunctive therapy and follow up of oropharyngeal cancer with p16(+), T3-4a and N0-1

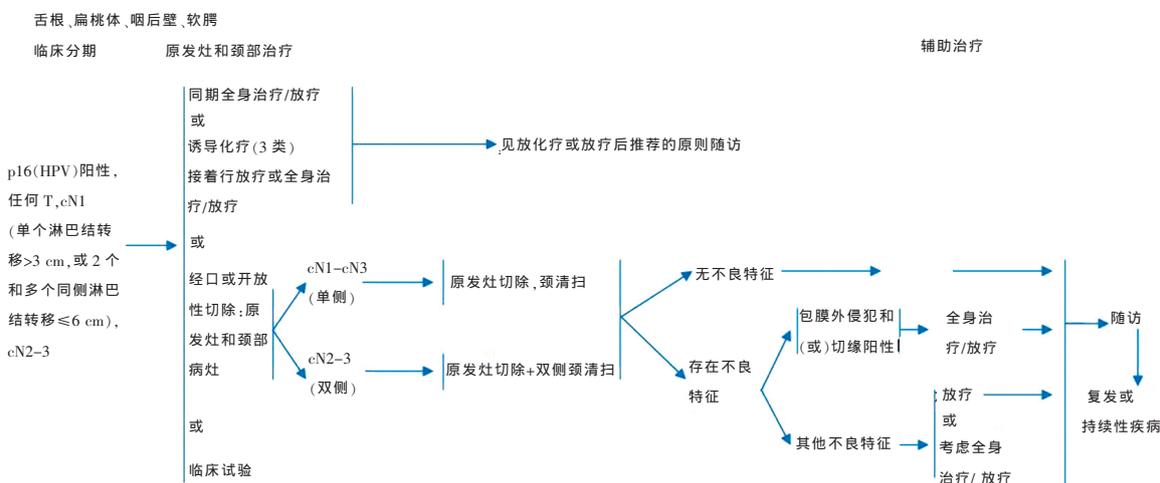


图10 p16(HPV)阳性,任何 T,cN1 (单个淋巴结转移>3cm,或2个和多个同侧淋巴结转移≤6 cm),cN2-3 期口咽癌的治疗、辅助治疗和随访
 Figure 10 Definite treatment, adjunctive therapy and follow up of oropharyngeal cancer with p16(+), any T, cN1 and Cn2-3

cN1-cN3(单侧),应行原发灶切除,颈清扫术;cN2-3(双侧),应行原发灶切除和双侧颈清扫术。术后辅助治疗策略:①如无不良特征,随访;②如有不良特征—ENE和(或)切缘阳性,应选全身治疗/放疗;如有其他危险特征,应行放疗,或考虑行全身治疗/放疗。

注意:p16+口咽癌 cN0-1 (单个淋巴结转移≤3 cm)和 cN1 (单个淋巴结转移>3 cm,或2个和多个同侧淋巴结转移≤6 cm),分别相当于 p16-口咽癌的 cN0-1 和 cN2。

(4) 临床试验。不可切除的病变,或不适合手术者,以及初诊时存在远处转移(M1),见非常晚期头颈部肿瘤的治疗(图11、12)。

5.2.4 随访与监控 口咽癌患者的随访仍然依赖体检。一般为第1年,每1~3个月随访1次;第2年,每2~4个月随访1次;第3~5年,每4~6个月随

访1次;第5年后,每6~12个月随访1次。如临床需要监控第二原发肿瘤,推荐胸片检查。甲状腺位于放射野者,每6~12个月需检测TSH水平。必要时可行语音、吞咽功能评价及康复治疗。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:尚伟负责收集文献,整理、撰写初稿;郑家伟负责核对、终审。

[参考文献]

[1] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th Ed. New York: Springer, 2017.
 [2] The NCCN clinical practice guidelines in oncology, head and neck cancers [M]. Version 2. National Comprehensive Cancer Network Inc., 2018.
 [3] Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, 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.

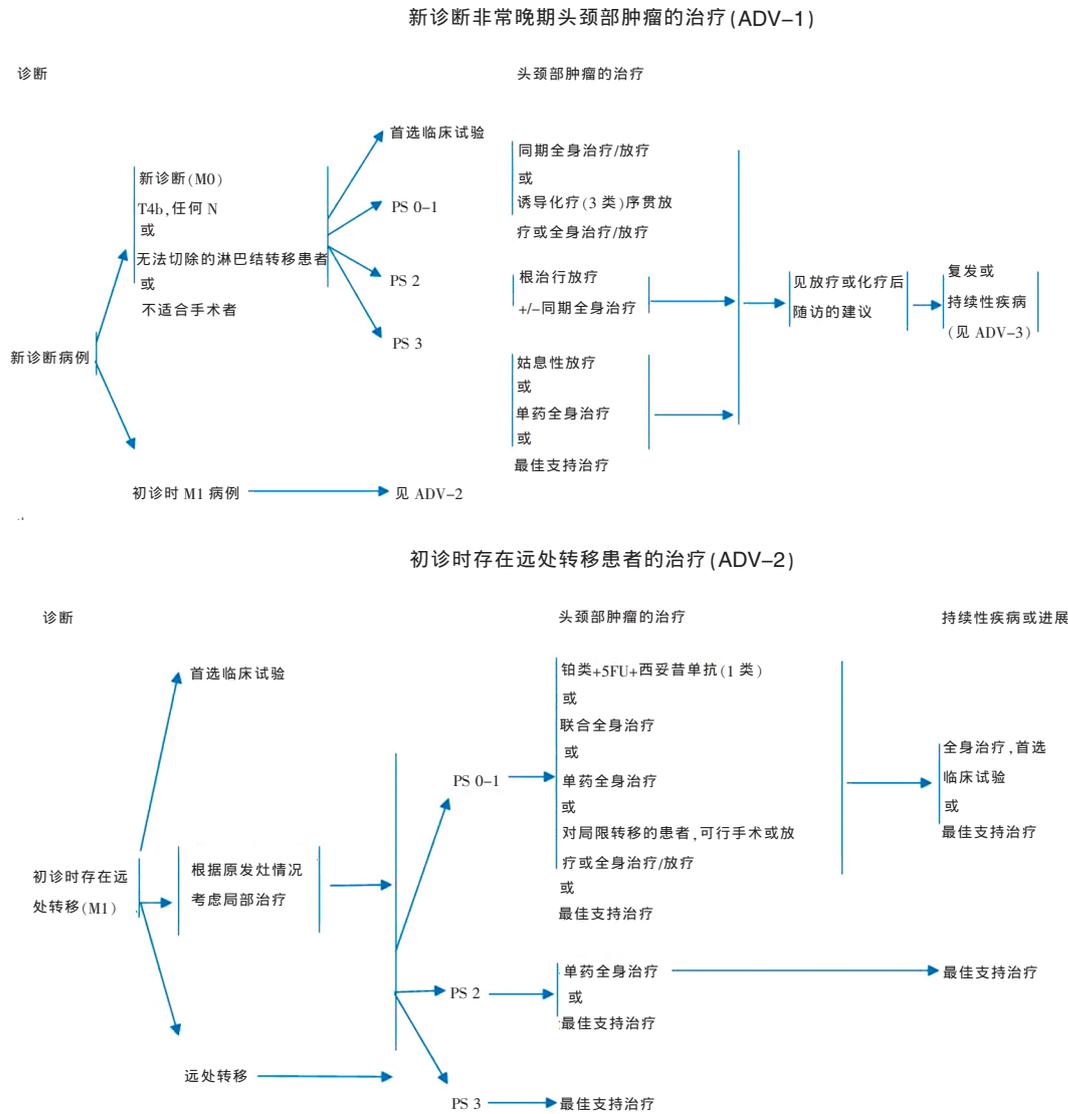


图 11 非常晚期头颈部肿瘤的治疗(ADV1 和 ADV2)
Figure 11 Treatment of very advanced head and neck cancer(ADV1 ,ADV2)

[4] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers –major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 122–137.

[5] Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(9): 3049–3055.

[6] Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, et al. Extent of pathologic extracapsular extension and outcomes in patients with nonoropharyngeal head and neck cancer treated with initial surgical resection [J]. Cancer, 2014, 120(10): 1499–1506.

[7] Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2016, 38(Suppl 1): E1192–1199.

[8] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363(1): 24–35.

[9] Ebrahimi A, Amit M, Yen TC, et al. Comparison of the American Joint Committee on Cancer N1 versus N2a nodal categories for predicting survival and recurrence in patients with oral cancer: Time to acknowledge an arbitrary distinction and modify the system [J]. Head Neck, 2016, 38(1): 135–139.

[10] Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: Guideline from the College of American Pathologists [J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(5): 559–597.

[11] Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein–Gensler MS, et al. Early oral tongue squamous cell carcinoma: sampling of margins from tumor bed and worse local control [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(12): 1104–1110.

[12] Hinni ML, Ferlito A, Brandwein–Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review [J]. Head Neck, 2013, 35(9): 1362–1370.

[13] Brandwein–Gensler M, Smith RV, Wang B, et al. Validation of

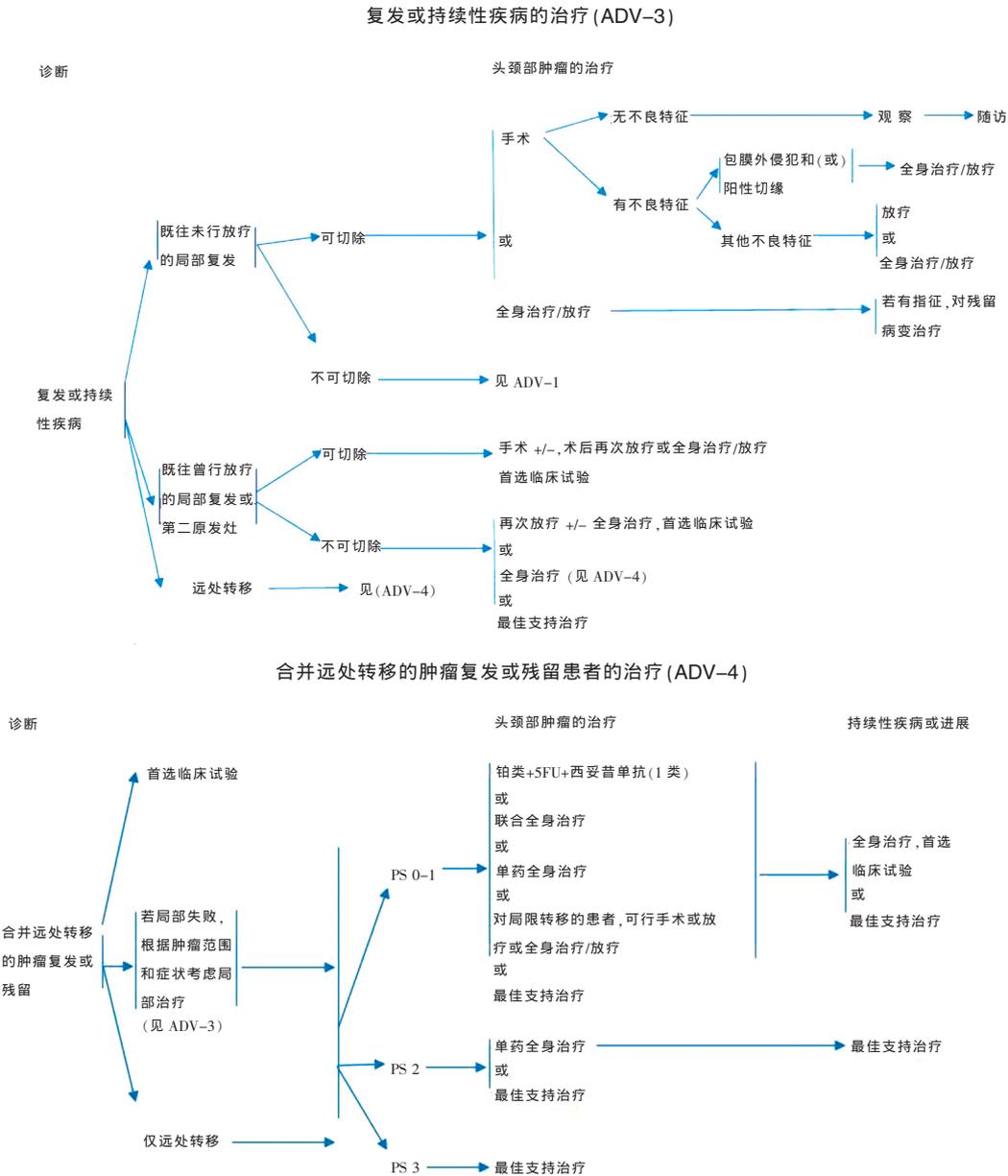


图 12 非常晚期头颈部肿瘤的治疗(ADV3 和 ADV4)
 Figure 12 Treatment of very advanced head and neck cancer(ADV3, ADV4)

the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 676-688.

[14] Li Y, Bai S, Carroll W, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck Pathol*, 2013, 7(3): 211-223.

[15] Chinn SB, Spector ME, Bellile EL, et al. Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(6): 893-899.

[16] Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8): 1395-1400.

[17] Alkureishi LW, Ross GL, Shoab T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2459-2464.

[18] Govers TM, Hannink G, Merks MA, et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis [J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(8): 726-732.

[19] D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(6): 521-529.