

复发性鼻咽癌外科治疗的研究进展

郑实兴¹, 张焕康¹, 薛 凯¹, 李万鹏¹, 顾 眯², 刘 全¹, 孙希才¹, 余洪猛^{1,3}

(1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科, 上海 200031; 2. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院神经外科, 上海 200031; 3. 中国医学科学院内镜下鼻颅底肿瘤外科治疗技术创新单元, 上海 200003)



余洪猛,教授,主任医师,博士研究生导师。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院副院长,中国医学科学院内镜下鼻颅底肿瘤外科治疗技术创新单元主任,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科学组副组长,中国医师协会耳鼻咽喉科医师分会常委兼任鼻科学组组长,中国中西医结合学会耳鼻咽喉专业委员会主任委员,中国人体健康科技促进会鼻咽癌专业委员会主任委员。建立复发性鼻咽癌外科治疗创新体系,牵头制定并编撰首个《鼻咽癌外科治疗专家共识》,在国际上提出鼻咽癌的内镜手术新分型,率先采用颈内动脉栓塞、覆膜支架和DSA 护航技术,创新使用颞肌瓣、颈下瓣等鼻颅底修复技术,并在大量晚期复发性鼻咽癌患者中推广应用。主持中国医学科学院创新单元、国家自然科学基金面上项目、上海市青年科技启明星人才计划、上海市重大临床创新项目等多项课题。在 *Nature cancer*、*Developmental cell*、*eClinicalMedicine* 等期刊发表论文 90 余篇,主编出版鼻咽癌相关专著 4 部。获得“全国民族团结进步模范个人”“上海工匠”等荣誉称号。

摘要 调强放疗(IMRT)技术的应用显著提高了鼻咽癌(NPC)患者的总体生存率和局部控制率,但仍有10%左右的局部复发率,而再程放疗可能引起严重的并发症。近年来,内镜手术成为复发性NPC的主要外科治疗方案,然而复发性NPC病变部位复杂且危险,尚未形成外科治疗的专家共识,复发性NPC手术仍是鼻颅底外科的重大挑战和重要议题。本文将从内镜手术对复发性NPC的疗效、局部淋巴结复发的手术方式、新的手术T分期和内镜手术分型、术后切缘阳性处理策略、颈内动脉处理方案、颅底修复手段、可切除标准的重新定义、放射性鼻颅底坏死的治疗以及原发性NPC外科治疗的思考等方面作一综述,并对NPC外科治疗的发展方向进行展望。

关键词 鼻咽癌; 外科治疗; 颈内动脉; 颅底重建

中图分类号:R739.63 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)09-1316-09

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.012

Research progress in surgical treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma

ZHENG Shixing¹, ZHANG Huankang¹, XUE Kai¹, LI Wanpeng¹, GU Ye², LIU Quan¹, SUN Xicai¹, YU Hongmeng^{1,3}. (1. Department of Otolaryngology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China; 2. Department of Neurosurgery, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China; 3. Research Units of New Technologies of Endoscopic Surgery in Skull Base Tumor, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200003, China)

Abstract The application of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) has significantly improved the overall survival and local control rates for patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). However, there remains a local recurrence rate of approximately 10%, with salvage radiation therapy potentially leading to severe complications. In recent years, endoscopic surgery has become the primary surgical treatment for recurrent NPC. Nonethe-

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(No.2019-I2M-5-003);上海市科学技术委员会科技创新行动计划临床医学项目资助(No.19411950600);上海市卫生健康委员会面上项目资助(No.201940143);上海市科学技术委员会生物医药处西医引导项目资助(No.20Y11902000)

[通信作者] 余洪猛, E-mail: hongmengyush@163.com

[收稿日期] 2024-08-24

less, the lesion sites of recurrent NPC are complex and risky, and there has yet to be an established expert consensus on surgical treatment strategies. Surgery for recurrent NPC continues to present significant challenges and is a critical topic within skull base surgery. This article will review several aspects of surgical treatment for NPC, including the efficacy of endoscopic surgery for recurrent NPC, surgical approaches for local lymph node recurrence, new surgical T staging and endoscopic surgery classification, strategies for managing positive surgical margins post-operation, internal carotid artery management protocols, skull base reconstruction methods, the redefinition of criteria for resectability, the treatment of radiation-induced necrosis of the skull base, and reflections on the surgical treatment of primary NPC. Additionally, it will provide insights into the future directions of surgical treatment for NPC.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; surgical treatment; internal carotid artery; reconstruction of skull base

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽部鳞状上皮的恶性肿瘤,在中国南方及东南亚地区尤为高发^[1]。据统计,2020年全球新发NPC病例约为13.3万例,相关死亡人数约为8万例,中国的新发病例和死亡人数均占50%左右^[2],并且在未来的20年,中国的NPC新增病例数将增加14.6%,相关死亡人数将增加31.1%^[2]。

NPC对放疗敏感,以放疗为主的综合治疗是原发性NPC的首选方案。接受规范调强放疗(IMRT)的NPC患者的5年总生存率(overall survival, OS)可超过80%^[1]。然而,仍有约14%的NPC患者在根治性放疗后出现局部或区域复发^[3]。复发是指在经过根治性放疗后,临床肿瘤完全消失,但在治疗结束6个月后局部或区域再次出现与原发NPC相同病理类型的肿瘤^[4]。放疗后的残留是指患者在根治性治疗6个月后肿瘤仍未完全消失^[4]。放疗后的复发与残留的临床处理原则大致相同^[4]。放疗抵抗是NPC复发的重要原因。虽然复发NPC再程放疗可能仍有效,IMRT的3年局部无复发率(local recurrent-free survival, LRFS)和OS分别为85.1%和46.0%^[1],但再程放疗可引发严重并发症,如脑神经损伤、颞叶脑组织坏死、耳聋、中耳炎、口干、吞咽困难、骨坏死,甚至致命性鼻出血,这些并发症显著影响患者的生活质量,威胁患者的生命^[5]。

近年来,随着鼻颅底外科的发展,内镜手术已成为复发性NPC的首选治疗方案^[4-5]。然而,因NPC的隐蔽发病位置及其复杂的周围解剖结构,尤其晚期复发性NPC累及颅底和颈内动脉等重要结构,复发性NPC手术仍是鼻颅底外科的重大挑战。因此,如何循证、科学、规范地开展NPC的外科治疗仍是耳鼻咽喉头颈外科领域亟待解决的重要问题。

1 内镜手术治疗复发性NPC的疗效

20年前,开放手术是复发性NPC的主要外科手段,5年OS在30%~60%^[6-8]。该术式存在诸多缺点,包括手术创伤大、并发症多、术后恢复慢等问题。近10余年内镜下鼻颅手术得到长足的发展,避免了传统开放手术的以上弊端,目前替代了传统的开放手术成为NPC外科的首选手术方式^[5]。

对于早期复发性NPC(T1期、T2期和中线型T3期),内镜手术阴性切缘率可达79%~89%^[9-10],You等^[11]研究表明,内镜手术的T1期、T2期和累及中线的T3期患者的5年OS分别为90.4%、70.5%和60.6%,显著高于IMRT组。与之结果类似,Liu等^[12]通过随机对照研究发现,对于T1期、T2期和中线型T3期复发NPC患者,内镜手术组患者的5年OS和无病生存率(disease-free survival, DFS)均显著高于IMRT组患者(OS: 73.8% vs. 57.2%, DFS: 50.9% vs. 42.4%)。相比IMRT,内镜手术对早期复发型鼻咽有更好的治疗效果,还避免了再程放疗的不良反应,提高了患者的生活质量^[11-12]。Liu等^[13]研究发现,对于T3期和T4期的复发性NPC患者,内镜手术和IMRT有相近的治疗效果,3年OS分别为68.4%和65.5%,3年LRFS分别为36.6%和45.3%,但是内镜手术产生更低的治疗相关并发症(37.7% vs. 67.9%)和带来更高的生存质量。此外,内镜手术相关的并发症发生率也较低,这进一步支持了内镜手术作为一种更安全的治疗选择。

综上所述,内镜手术在治疗复发性NPC时,在生存率和并发症方面显示一定的优势,特别是早期复发性NPC。在治疗晚期复发性NPC时,需综合考虑患者的具体情况和肿瘤特征,促进多学科合作以

优化治疗方案。未来需要更多研究来验证内镜手术的有效性并制定明确的临床指南。值得注意的是,以上内镜手术治疗晚期复发性NPC需要优良外科团队的专业技能与经验,并非所有医疗中心都具备这专业能力,不能草率实施该手术。

2 复发性NPC的外科手术分期和手术分型

TNM分期系统在判断肿瘤患者的预后和指导治疗策略方面具有重要意义。按照最新第8版UICC/AJCC分期系统统计T1~T4期NPC患者的5年OS分别为94%、89%、88%和77%,相应的5年DFS分别为88%、81%、82%和73%^[14]。可见该分期系统在OS方面仍无法有效区分T2和T3期NPC患者,因此有必要建立新的可指导手术切除范围,并能准确反映预后的分期系统。

咽颅底筋膜(pharyngobasilar fascia, PBF)结构确定了头颈部解剖间隙之间的边界,影响肿瘤浸润程度,应将鼻咽颅底筋膜受累情况纳入改良的手术T分期系统。PBF起源于咽结节,并通过咽上收缩肌纤维相结合,它在维持鼻咽腔完整性、提供支持及定义鼻咽腔结构方面起着至关重要的作用^[15]。根据第8版UICC/AJCC T分期系统,PBF的受累情况作为区分手术T1期和T2期的关键因素。翼间筋膜(IPF)为一层致密的结缔组织,覆盖内侧翼状肌,作为咽旁间隙与颞下窝的分隔。根据第8版的UICC/AJCC分期系统,NPC侵犯翼状突和(或)蝶骨基部被归类为T3期。然而,最新的数据表明,局限于蝶状突和(或)蝶骨基底的NPC与T2期的预后相当。Du等^[16]提出将累及翼突结构的T3期NPC患者重新归类为T2期,以提高预后准确性。因此,IPF是区分复发性NPC的手术T2期和T3期的重要依据。硬脑膜侵犯被视为颅底肿瘤患者预后不良的一个重要因素,因为它可引发脑脊液鼻漏、颅内感染等并发症。手术T3期和T4期之间的区别可由是否累及硬脑膜加以界定。

此外,在第8版UICC/AJCC T分期系统中,鼻窦的受累情况被归类为T3期。一项研究确立了一类T3期NPC亚型,即仅侵犯以下任一部位:翼突、蝶骨基部、岩尖、斜坡和破裂孔^[17]。结果显示,该T3期NPC亚型在OS、无复发生存率(RRFS)及无远处转移生存率(DMFS)方面与T1期NPC无显著差异^[17]。此外,由于手术可及性,鼻窦受累应当被归类

为手术分期的T1期。

与手术T分期对应的是NPC内镜手术分型。余洪猛等^[5]在2022年提出新的经鼻内镜下鼻咽切除术(transnasal endoscopic nasopharyngectomy, TEN)分型:I型TEN:切除鼻咽、蝶窦、筛窦、鼻腔和(或)口咽。II型TEN:外侧延伸至咽旁间隙和翼状结构。III型TEN:外侧涉及岩斜区、颞下窝、中颅窝(硬膜外)、眶及眶上裂、海绵窦和颅外段颅神经。IV型TEN:涉及颅外颈动脉(ICA)和(或)其他颅内结构。应用这一新的手术分型,I型、II型、III型和IV型复发性NPC患者2年OS分别为79.8%、100%、68.0%和100%^[18]。

综上所述,基于传统的TNM分期(第8版UICC/AJCC T分期系统和2008年版中国分期系统),结合解剖学根据,制定新的NPC手术T分期系统尤为重要,这将有助于选择相应手术T分期的内镜手术类型,更准确地判断预后。

3 局部淋巴结复发的手术治疗

85%的NPC患者首诊时存在局部淋巴结转移,最常见的受累区域为II区颈淋巴结(70%)和咽后淋巴结(69%)^[19]。III、IV和II级淋巴结受累的概率分别为45%、11%和27%,而锁骨上、I A/I B和VI级淋巴结以及腮腺淋巴结受累风险较低^[19]。复发性NPC局部淋巴结转移的规律与首诊NPC相似,II区淋巴结最易受累^[20]。

颈部淋巴结清扫术是治疗颈部淋巴结复发的首选方案。根治性颈部清扫术(RND)涉及切除I~V级淋巴结、胸锁乳突肌、颈内静脉及副神经。改良RND(MRND)在切除I~V级淋巴结的同时,至少保留了一个非淋巴结构,从而减少了手术并发症。选择性颈部清扫术(SND)则只切除最有可能出现癌转移的淋巴结。研究表明,对于仅有颈部复发的NPC患者而言,尽管解剖范围较小,SND的疗效与RND和MRND相当,且术后并发症更少,患者生存质量更高^[21]。颈部清扫术的关键在于实现肿瘤的完全切除,建议尽可能选择微创手术^[21~22]。

咽后淋巴结(retropharyngeal lymph nodes, RPLN)转移与复发性NPC患者的OS和DMFS呈显著负相关关系^[23]。RPLN清扫术的挑战在于对复发淋巴结的精确定位和完全切除,同时保护ICA。RPLN清扫术的手术入路包括开放入路^[24]、经口内镜入路^[25]、经口机器人入路^[26]和经颈内镜入路^[27]。

开放入路 RPLN 清扫术虽然提供了足够的术野,但创伤大,并发症多,目前已很少开展。经口机器人 RPLN 清扫术尚不成熟,因为达芬奇机器人的机械臂在空间狭小的口腔区域灵活性不足,而且操作者缺乏触感反馈,难以感受力度。经颈内镜入路作为一种微创手术,降低了开放入路的并发症,借助内镜亦提高了手术中血管和神经的可见性。经口内镜入路切除 RPLN 具有一定的优越性^[25],包括较短的手术路径、更快速暴露颈动脉鞘及咽淋巴结、更好地保护颈内动脉、最小的组织创伤、保存正常组织结构和生理功能、无需磨骨缩短了手术时间、借助内窥镜实现清晰的解剖结构。未来应深入研究 RPLN 的全方位解剖与优化手术路径,以提高复发性 NPC 及其局部淋巴结转移的治疗效果。

4 内镜手术后阳性切缘的处理策略

阴性切缘在挽救性肿瘤手术中至关重要,意味着更小概率的复发及更好的预后。研究表明,内镜手术治疗的复发性 NPC 患者中,T1~T2 期患者的阴性切缘率为 79%~89%,而 T3~T4 期患者的阴性切缘率下降至 60%^[9-10, 28]。T3~T4 期患者手术阴性切缘率的下降凸显了对局部晚期复发性 NPC 患者手术的复杂性、进一步优化手术方式的必要性以及多学科协助的重要性。

如果阳性切缘局限在再次手术可及范围内,且患者全身状态允许再次手术,可考虑再次手术以彻底清除残余肿瘤。此外,还可以考虑给予辅助化疗和免疫治疗^[29]。免疫检查点抑制剂联合顺铂/吉西他滨方案被认为是治疗复发性和转移性 NPC 的一线治疗方案^[4, 30-32]。目前已有多项临床试验(如 NCT05011227、NCT05092217、NCT04778956、NCT05350891)拟揭示将免疫治疗作为复发性 NPC 内镜切除术的诱导和(或)辅助治疗的效果。对于切缘阳性的患者,不论接受后续治疗与否,都应安排定期的影像学检查(如 MRI 或 CT 扫描),以监测任何局部复发的迹象或肿瘤进展的情况。

为了实现阴性切缘,尤其是在局部晚期复发性 NPC 内镜手术中,应遵循以下原则^[29]:术前基于多种影像检查形成清晰的肿瘤浸润范围评估;术中充分的暴露肿瘤;尽量整块切除;确保肿瘤切除的边缘充分;术中常规进行冷冻切片检查。肿瘤整体切除原则主要适用于复发早期 T1 期和部分 T2 期病例。如难以实现肿瘤整块切除,也可分段切除,充分采

用上述原则,尽量实现阴性切缘,提高手术效果,改善患者的生活质量。

5 颅底重建策略

晚期复发 NPC 和严重鼻咽颅底坏死的外科治疗充满挑战,不仅表现在对局部病灶的切除难度大,还涉及到鼻颅底重建的复杂性。良好的颅底重建可以降低术后并发症的发生率,尤其是术后感染、脑脊液鼻漏和 ICA 爆裂等^[31]。因此,针对颅底缺损的重建亟需选择合适的皮瓣,预防严重并发症的发生。

鼻咽重建的皮瓣主要包括鼻腔游离黏膜瓣^[33-34]、带蒂鼻中隔黏膜瓣^[34-35]、颞肌瓣^[36-38]和颏下瓣^[39]。

鼻腔游离黏膜瓣有多种选择,如下鼻甲黏膜瓣、中鼻甲黏膜瓣、鼻腔外侧壁瓣和鼻底黏骨瓣。这些黏膜瓣也可制作成带蒂黏膜瓣,只不过剥离黏膜瓣需要精细操作,难度大,且供血动脉不稳定。以上鼻腔游离黏膜瓣可用于 T1 期和 T3 期复发性 NPC 的手术重建。

带蒂鼻中隔黏膜瓣是修复颅底缺损的常用选择,其优势在于创伤小、取瓣简单、瓣膜大小合适、供血动脉(鼻后中隔动脉)稳定可靠,特别适用于 T2 期、旁中线 T3 期和 T4 期复发性 NPC 的手术重建。但同侧有蝶窦手术史,同侧病变更累及蝶窦前下壁,该侧鼻后中隔动脉可能已被破坏或者无法保留,同侧的鼻中隔黏膜瓣无法使用,此时可选择对侧鼻中隔黏膜瓣。

颞肌瓣在 T3 期和 T4 期复发 NPC 术后重建中尤为重要,不仅可以覆盖较大面积的缺损,还能显著降低相关并发症发生率。颞肌瓣的优势在于组织量丰富,供血动脉(颞深前和颞深后动脉)稳定可靠,成活率高达 98% 以上^[36]。缺点是组织量大引起后鼻孔狭窄或闭锁、创伤大、需要额外的头皮切口、手术时间长、头面部局部凹陷和张口困难的并发症。虽然制作颞肌瓣采取发际线前额正中切口靠近面神经额支,只要按解剖层次从颞深筋膜浅层分离至颤弓,可有效避免面神经额支麻痹。张口受限经过康复训练可逐渐恢复^[37]。因为组织量大,顺应性差,若贴合不紧密,可造成死腔,是术后感染的隐患。

颏下瓣也常用于颅底缺损的重建,其最大优势在于切口位于颏下,切口隐蔽和良好的供血(颏下

动脉)。颏下瓣组织量适中,对咀嚼肌损伤小,因此不造成后鼻孔阻塞和张口受限,对生活质量影响小。并且制备颏下瓣可与颈部淋巴结清扫手术在相同切口取材,方便且损伤较小。需要注意的是,颏下瓣回流静脉存在变异,若损伤回流静脉,将影响颏下瓣的存活。此外,既往做过颈淋巴结清扫术可能已经造成颏下动静脉损伤,尽量避免使用颏下瓣修复。

颅底修复材料的选择应根据病灶部位、组织缺损量和供体部位的可用组织,以及外科医生的偏好和经验进行全面考量。充分了解各种可用组织瓣的特性,有助于进行有效的重建,并降低潜在的血管并发症和感染风险。

6 ICA 处理策略

ICA 处理策略在晚期复发性 NPC 和严重的放射性鼻颅底坏死的治疗中尤为关键,因为这将影响患者的生存预后和生活质量。当前 ICA 处理策略尚未达成共识和形成指南,缺乏标准化的处理方案,因此,治疗晚期复发性 NPC 或放射性鼻颅底坏死累及 ICA 的病例,建议在三级医疗中心进行多学科团队(MDT)的讨论,选择恰当的手术策略,制定详细的术前计划,并由具有经验的外科医生主刀,以提高手术的安全性。

MRA 联合 CTA 是评估 ICA 受累程度的常用手段,能充分了解 ICA 周围软组和骨组织的受累程度。数字减影血管造影(DSA)是评估 ICA 的形态和功能的金标准。DSA 还可以与球囊闭塞试验(BOT)结合使用,以评估在患侧 ICA 栓塞后对侧脑部侧支循环的代偿功能。此项评估对于手术入路的选择和预测潜在并发症至关重要。

据报道,当肿瘤距离 ICA 小于 1.8 mm 时,进行 ICA 栓塞的复发性 NPC 患者其 2 年 OS 和 PFS 明显高于未进行栓塞的患者(OS: 90.5% vs. 53.3%, PFS: 71.3% vs. 33.0%)^[40]。因此在距离 ICA 小于 1.8 mm 的情况下,建议对复发性 NPC 患者行 BOT。BOT 阴性意味着必要时可牺牲患侧 ICA。BOT 阳性意味着若牺牲患侧 ICA,患者可出现脑梗死等风险,此类手术更复杂。若病变可以安全切除或与 ICA 分离,则可考虑在手术前对咽旁段 ICA 进行预暴露和短暂预夹闭,以增加手术安全性。若无法安全切除,则需在肿瘤切除前进行颅外—颅内血管搭桥术或覆膜支架置入术^[41]。颅外—颅内血管搭桥手术旨在

改善脑灌注并恢复脑血流,适用于病灶累及 ICA 但 BOT 阳性、无法行 ICA 闭塞的患者。常用的桥血管有桡动脉和颞浅动脉,将它们与大脑中动脉吻合。桡动脉流量高,创伤大,而颞浅动脉流量小,但创伤小。根据患者颅内血供代偿特点,也可以选择桡动脉联合颞浅动脉搭桥。

ICA 的处理策略在涉及晚期复发性 NPC 和放射性坏死的治疗中至关重要。通过适当的术前影像评估、恰当的 ICA 处理方案和密切的多学科合作,可以有效降低 ICA 损伤和相关并发症的风险,提高晚期复发性 NPC 和严重鼻咽颅底坏死患者的生存率与生活质量。

7 可切除标准的重新定义

在过去 10 年中,复发性 NPC 的诊断和治疗均有了显著进步,促使临床治疗手段不断优化,使得许多以往被视为不可切除的肿瘤能够被成功切除,因此必须实时更新可切除的定义,以推广和指导 NPC 外科手术的开展,为患者提供更多的治疗选项。

微创手术减少了手术创伤,降低了术后并发症的风险,并缩短了患者的恢复时间,使得一些原本不可切除的肿瘤可以通过最小化的干预被成功切除。手术后有效地修复颅底缺损,从而降低术后并发症的发生率,改善患者的生活质量。这些技术为在复杂解剖部位进行肿瘤切除提供了新的可能性,使得更多的患者能够接受手术。即使累及 ICA,也可通过可靠的 ICA 评估手段和精准的介入外科技,使外科医生能够更安全地切除累及 ICA 的肿瘤^[40, 42-43],进一步推动可切除性标准的改进。在此前,肿瘤因其位置或大小而被认为不可切除的患者,如今在新型治疗策略的帮助下得以接受手术干预。比如,靶向治疗和免疫疗法的进步为缩小肿瘤提供了新的途径,这些疗法通过特异性地靶向癌细胞,缩小肿瘤体积,使其得以手术切除。

不可忽视的是,外科医生的专业技能和经验在评估可切除性时占有重要地位。不同外科医生的经验和技术熟练程度将直接影响手术的可行性和治疗效果。不同级别医院和不同水平医生,对可否切除的定义是不同的。

通过综合考虑这些因素,医生们可以根据患者的个体情况,制定出更为精准的治疗方案,从而实现最佳的治疗效果。这种对可切除性标准的重新评估,不仅提升了患者的生存率,也改善了患者的

整体生活质量。

8 放射性骨坏死的手术治疗

在原发性NPC患者中放射性鼻咽部坏死的发生率为1%~10%。然而,复发性NPC患者再程放疗,鼻咽部坏死发生率可高达20%~40%^[7]。由于鼻咽的解剖结构和ICA接近,当坏死累及ICA,可导致致命性的颈内动脉爆裂综合征,死亡率达75%以上。

Hua等^[44]将放射性鼻咽坏死分为3个阶段:早期阶段主要表现为黏膜损伤。中期阶段累及肌肉、PBF和咽旁间隙。晚期阶段涉及颅底骨坏死,通常伴有难治性头痛。对于放射性坏死和鼻咽溃疡的处理,可以根据溃疡的阶段和坏死的范围选择保守治疗或手术。保守治疗主要包括清创原则下的内窥镜处理,如日常用生理盐水冲洗和使用抗生素^[44-45]。然而,这种保守治疗的治愈率仅为13%~29%^[44, 46]。

鼻咽颅底坏死进展迅猛,病变范围的变化甚至日渐不同,必须引起高度重视。鼻咽颅底坏死常常合并感染,常见的致病菌包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌以及真菌^[47]。大部分鼻咽颅底坏死患者已经反复多次用抗生素,存在细菌耐药风险。应基于微生物学的检查选择有效药物,可以选择传统的细菌培养、厌氧菌培养和药物敏感性试验,对于保守治疗效果不佳,甚至可以选择微生物测序,进一步明确致病微生物和耐药基因,选择有效药物。治疗过程中,若观察到坏死持续进展,需要行MRI和CT检查明确病灶和ICA关系,应及早通过手术治疗,避免致命性颈内动脉爆裂综合征的发生。鼻咽颅底坏死的手术方式、涉及ICA处理策略和鼻颅底修复技术与复发性NPC手术相似。

9 原发性NPC的手术治疗

原发性NPC患者的手术治疗一直存有争议。两个回顾性队列研究发现,对于原发性NPC,手术比放疗有相近甚至更高的OS,且有更好的生活质量^[48-49]。对于I期原发性NPC患者而言,内镜下NPC切除术患者的5年OS为100%,而放疗患者的5年OS为99.1%,并且LRFS、DMFS和RRFS方面无明显差别^[50]。但内镜NPC切除术产生的总体医疗费用较低,患者在生活质量评分也更高^[50]。T1~T2

期的原发性NPC患者,内镜NPC切除术结合低剂量放射治疗的患者,其5年OS、DMFS、LRFS和RRFS与接受IMRT的NPC患者相比无显著差异^[51]。然而,内镜手术联合低剂量放疗组患者的生活质量更优,同时晚期辐射相关后遗症的发生率更低,如听力损失、口干和吞咽困难^[51]。但对于局部晚期NPC的初期治疗,如果手术无法完全切除肿瘤,则仍需要术后进行根治性放化疗。相比直接根治性放疗,是否有优势还需进一步探索。

尽管目前有研究表明,手术在早期原发性NPC的治疗中显示出了良好的结果,但仍需要更多的前瞻性临床试验来验证这一结论。当前,放疗仍是原发性NPC的主要治疗手段^[4-5]。对原发性NPC进行手术应在伦理方案的框架下进行,基于对每位患者个案的综合评估,从而优化治疗效果,确保患者的生存率和生活质量,不可以医生个人喜好和臆断而选择手术治疗。

10 未来NPC外科发展方向

10.1 鼻颅底解剖创新推动内镜NPC手术的不断优化 既往NPC外科治疗手术难度大,甚至部分病例被认为是不可切除,因为缺乏解剖学基础,所以临床没办法开展手术治疗。将来应继续加大鼻颅底的全方位解剖研究,全面认识鼻颅底解剖解构和毗邻关系,探索更佳的手术路径,必将有助于优化内镜NPC切除术的手术路径和手术方式。

10.2 ICA处理和颅底修复技术创新拓宽内镜NPC手术适应证 除了颈内动脉栓塞和覆膜支架置入术的应用,颅内外搭桥术在挽救晚期NPC中的应用值得国内研究团队不断探索和突破,这将是BOT阳性复发性NPC患者和累及双侧ICA的复发性NPC患者的希望。

10.3 基于基础研究突破的综合治疗方案创新将提高手术治疗效果和改善患者生活质量 既往原发NPC的生物学研究进展突飞猛进,然而复发性NPC的生物学研究还有待深入研究。基因组图谱的建立将有助于确定针对性的靶点,使得靶向抑制剂或免疫治疗成为可能。复发性NPC的肿瘤微环境非常复杂,常常伴有坏死,微生物在复发性NPC中的作用值得进一步揭示。这些基础研究都将有助于制定更为有效的新辅助或辅助治疗方案,进一步提高手术治疗效果,降低并发症。

10.4 MDT建设推动个体化治疗 形成一个涵盖

耳鼻喉科、头颈部外科、放射治疗、放射诊断、肿瘤学、病理学以及辅助治疗(如护理、心理治疗、康复和营养支持)的MDT是至关重要的。MDT能够在优化肿瘤分期、制定个性化治疗计划和改善患者预后方面发挥重要作用。不同领域专家的协作确保患者获得全面且个体化的治疗方案,从而提高治疗效果和生活质量。

10.5 开展NPC外科治疗有效性评估的高质量临床研究推动循证治疗 目前研究发现,在复发性NPC的治疗中,内镜手术相较于IMRT在生存结果和并发症发生率方面可能具有明显优势。少量研究表明,手术在原发性NPC中的治疗效果也令人满意。然而,这些证据有限,且级别较低。未来的研究必须采用更稳健的设计,特别是随机对照试验,以验证这些发现并确定针对这一群体的最佳治疗方法。这将有助于确认内镜手术在实际临床中的有效性和安全性,从而为其推广奠定科学基础。

总之,未来需要鼻颅底同仁同心协力,在多个方面进行深入探索,通过不断地将科学创新与临床实践相结合,持续加强内镜下复发性NPC外科治疗创新体系建设。这些研究和探索将为复发性NPC患者提供更有效的治疗方案、改善患者的生存率和生活质量铺平道路。

参考文献:

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *The lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] AU K H, NGAN R K C, NG A W Y, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in [Hong Kong]: a report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study)[J]. *Oral oncology*, 2018, 77: 16-21.
- [4] 中国临床肿瘤学会(CSCO)鼻咽癌诊疗指南: 2020[M]. 2020, 北京: 人民卫生出版社.
- [5] 余洪猛, 邱前辉, 陈明远, 等. 鼻咽癌外科治疗专家共识[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 466-480.
- [6] HSU M M, HONG R L, TING L L, et al. Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site: experience with 60 cases[J]. *Arch otolaryngol head neck surg*, 2001, 127(7): 798-802.
- [7] FEE W E JR, MOIR M S, CHOI E C, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: a 2- to 17-year follow-up[J]. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 2002, 128(3): 280-284.
- [8] HALL C E J, HARRIS R, A'HERN R, et al. Le Fort I osteotomy and low-dose rate Ir₁₉₂ brachytherapy for treatment of recurrent nasopharyngeal tumours[J]. *Radiotherapy and oncology*, 2003, 66(1): 41-48.
- [9] KO J Y, WANG C P, TING L L, et al. Endoscopic nasopharyngectomy with potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser for early locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head & neck*, 2009, 31(10): 1309-1315.
- [10] VLANTIS A C, LEE D L Y, WONG E W Y, et al. Endoscopic nasopharyngectomy in recurrent nasopharyngeal carcinoma: a case series, literature review, and pooled analysis[J]. *International forum of allergy & rhinology*, 2017, 7(4): 425-432.
- [11] YOU R, ZOU X, HUA Y J, 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]. *Radiotherapy and oncology*, 2015, 115(3): 399-406.
- [12] LIU Y P, WEN Y H, TANG J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multi-centre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *The lancet oncology*, 2021, 22(3): 381-390.
- [13] LIU Y B, HUANG N, GAO J X, et al. Endoscopic surgery versus intensity-modulated radiotherapy in locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multi-center, case-matched comparison[J]. *Journal of otolaryngology head & neck surgery*, 2023, 52(1): 72.
- [14] TANG L L, CHEN Y P, MAO Y P, et al. Validation of the 8th edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma from endemic areas in the intensity-modulated radiotherapy era[J]. *Journal of the national comprehensive cancer network*, 2017, 15(7): 913-919.
- [15] SCHACHTEL M J C, GANDHI M, MIDWINTER M J, et al. Fascial layers encountered in the lateral skull base region: a cadaveric and radiological analysis[J]. *Head & neck*, 2023, 45(5): 1272-1280.
- [16] DU X J, WANG G Y, ZHU X D, et al. Refining the 8th

- edition TNM classification for EBV related nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer cell*, 2024, 42(3): 464-473.
- [17] CHEN L, LIU L Z, MAO Y P, et al. Grading of MRI-detected skull-base invasion in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic value[J]. *Head & neck*, 2011, 33(9): 1309-1314.
- [18] LIU Q, SUN X C, LI H, et al. Types of transnasal endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: Shanghai EENT hospital experience[J]. *Frontiers in oncology*, 2020, 10: 555862.
- [19] HO F C, THAM I W, EARNEST A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence[J]. *BMC cancer*, 2012, 12: 98.
- [20] 张增潇, 姜嘉鑫, 姜彦. 鼻咽癌向周围侵犯和发展的规律[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1378-1383.
- [21] CHEPEHA D B, TAYLOR R J, CHEPEHA J C, et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection[J]. *Head & neck*, 2002, 24(5): 432-436.
- [22] KHAFIF A, FERLITO A, TAKES R P, et al. Is it necessary to perform radical neck dissection as a salvage procedure for persistent or recurrent neck disease after chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer?[J]. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European federation of oto-rhino-laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the german society for oto-rhino-laryngology-head and neck surgery*, 2010, 267(7): 997-999.
- [23] MA J, LIU L Z, TANG L L, et al. Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: prognostic value and staging categories[J]. *Clinical cancer research*, 2007, 13(5): 1445-1452.
- [24] CHAN J Y W, CHOW V L Y, WONG S T S, et al. Surgical salvage for recurrent retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head & neck*, 2013, 35(12): 1726-1731.
- [25] 孙希才, 薛凯, 刘强, 等. 内镜经口入路咽后淋巴结切除术[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(2): 81.
- [26] DING X, LIN Q G, ZOU X, et al. Transoral robotic retropharyngeal lymph node dissection in nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph node recurrence[J]. *The laryngoscope*, 2021, 131(6): E1895-E1902.
- [27] LIU Y P, WANG S L, 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.
- [28] WONG E H C, LIEW Y T, ABU BAKAR M Z, et al. A preliminary report on the role of endoscopic endonasal nasopharyngectomy in recurrent rT3 and rT4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2017, 274(1): 275-281.
- [29] LI J S, BLANCHARD P, WONG C H L, et al. International recommendations on postoperative management for potentially resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2024, S0360-S3016(24):2954-2957.
- [30] MAI H Q, CHEN Q Y, CHEN D P, et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: the JUPITER-02 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 1961-1970.
- [31] YANG Y P, QU S, LI J G, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *The lancet oncology*, 2021, 22(8): 1162-1174.
- [32] YANG Y P, PAN J J, WANG H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309) [J]. *Cancer cell*, 2023, 41(6): 1061-1072.
- [33] PATEL M R, TAYLOR R J, HACKMAN T G, et al. Beyond the nasoseptal flap: outcomes and pearls with secondary flaps in endoscopic endonasal skull base reconstruction[J]. *The laryngoscope*, 2014, 124(4): 846-852.
- [34] 高俊潇, 邱前辉. 黏膜瓣在鼻咽癌放疗后鼻内镜手术修复颅底组织缺损中的应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 46-50.
- [35] RYU G, SO Y K, SEO M Y, et al. Using the nasoseptal flap for reconstruction after endoscopic debridement of radionecrosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *American journal of rhinology & allergy*, 2018, 32(1): 61-65.
- [36] 张焕康, 孙希才, 于华鹏, 等. 颞肌瓣在晚期复发性鼻咽癌挽救性手术中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1282-1287.
- [37] 高可雷, 章华, 张俊毅, 等. 颞肌瓣在鼻咽癌放疗后肿瘤或坏死灶切除术后修复重建中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1288-1293.

- [38] 刘全, 孙希才, 王欢, 等. 颞肌瓣鼻颅底区转位的解剖[J]. 解剖学报, 2020, 51(5): 659.
- [39] 张焕康, 张明, 蒋晓文, 等. 颊下瓣在鼻咽癌手术修复中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(7): 506.
- [40] LI W P, LIU Q, WANG H, et al. Innovative application of internal carotid artery embolization in salvage endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a case-matched comparison[J]. International forum of allergy & rhinology, 2022, 12(6): 838-848.
- [41] LIU J, YU H P, SUN X C, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy for local recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience[J]. International journal of clinical oncology, 2017, 22(5): 834-842.
- [42] LI W P, ZHANG H K, LU H Y, et al. Clinical outcomes of salvage endoscopic nasopharyngectomy for patients with advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Frontiers in oncology, 2021, 11: 716729.
- [43] ZHANG H K, SUN X C, YU H P, et al. Assessment of internal carotid artery invasion with the endoscopic endonasal approach: implications of a new grading system and security strategy[J]. Journal of craniofacial surgery, 2020, 32(3): 1006-1009.
- [44] HUA Y J, CHEN M Y, QIAN C N, et al. Postradiation nasopharyngeal necrosis in the patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Head & neck, 2009, 31(6): 807-812.
- [45] HALLAK B, MORRISON M, KOHLER R, et al. Deep radiation-induced ulcer following nasopharyngeal carcinoma: surgical management[J]. BMJ case reports, 2019, 12(11): e230700.
- [46] CHEN M Y, MAI H Q, SUN R, et al. Clinical findings and imaging features of 67 nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation nasopharyngeal necrosis[J]. Chinese journal of cancer, 2013, 32(10): 533-538.
- [47] 华贻军, 陈明远, 洪明晃, 等. 内镜下鼻咽清创术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死 20 例近期疗效[J]. 癌症, 2008, 27(7): 729-733.
- [48] SUN J, HUANG Z Y, HU Z Y, 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]. Journal of translational medicine, 2017, 15(1): 116.
- [49] 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]. International forum of allergy & rhinology, 2022, 12(11): 1350-1361.
- [50] LIU, Y P, LV X, ZOU X, et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer communication, 2019, 39(1): 75.
- [51] ZHANG B J, LI Y L, WENG J J, et al. Efficacy and safety of endoscopic nasopharyngectomy combined with low-dose radiotherapy for primary T1-2 nasopharyngeal carcinoma[J]. Technology in cancer research & treatment, 2021, 20: 15330338211011975.

本文引用格式:

郑实兴, 张焕康, 薛凯, 等. 复发性鼻咽癌外科治疗的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1316-1324. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.012
ZHENG S X, ZHANG H K, XUE K, et al. Research progress in surgical treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(9): 1316-1324. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.012