

引用本文:郭茹燕,翟宋玉,温树信.经口机器人手术在口咽癌治疗中的研究进展[J].安徽医药,2023,27(9):1732-1735.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.008.



◇ 综述 ◇

经口机器人手术在口咽癌治疗中的研究进展

郭茹燕¹,翟宋玉¹,温树信²

作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030000;²山西白求恩医院、

山西医科大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科,山西 太原 030000

通信作者:温树信,男,主任医师,教授,博士生导师,研究方向为头颈肿瘤,Email:wenssx@163.com

摘要: 经口机器人手术(TORS)是指以口腔为手术通路的机器人手术。作为一种新的手术方式,TORS的安全性和可行性已被初步证实,并且于2009年被美国食品和药物管理局(FDA)批准使用达芬奇外科系统治疗T1~T2期口咽癌。TORS治疗口咽癌一直是头颈外科领域研究的热点,随着人们对TORS经验的积累及探索,TORS也逐渐应用于晚期口咽癌的治疗和口咽癌的挽救性治疗。尽管TORS越来越多地影响着口咽癌的临床治疗,但其尚有一定的局限性,目前评价TORS发挥的具体作用尚为时过早。

关键词: 口咽肿瘤; 经口机器人手术; 手术; 综合治疗

Advances of transoral robotic surgery in the treatment of oropharyngeal cancer

GUO Ruyan¹,ZHAI Songyu¹,WEN Shuxin²

Author Affiliations:¹The First Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China;

²Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Shanxi Bethune Hospital,

The Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: Transoral robotic surgery (TORS) refers to the robotic surgery that takes the oral cavity as the surgical pathway. As a new surgical method, TORS has been preliminarily proved to be safe and feasible, and was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 2009 to use Leonardo da Vinci surgical system for the treatment of stage T1-T2 oropharyngeal cancer. The use of TORS in the treatment of oropharyngeal cancer has always been a hot topic in the field of head and neck surgery. With the accumulation and exploration of TORS experience, it has been gradually used in the treatment of advanced oropharyngeal cancer and salvage treatment of oropharyngeal cancer. Although TORS increasingly affects the clinical treatment of oropharyngeal cancer, it still has some limitations. Therefore, it is too early to evaluate the specific role of TORS in the treatment of oropharyngeal cancer.

Key words: Oropharyngeal neoplasms; Transoral robotic surgery; Surgery; Comprehensive treatment

口咽癌是指发生于软腭悬雍垂、腭扁桃体、舌根及口咽侧壁和后壁等部位的恶性肿瘤,其中以扁桃体癌及舌根癌最常见,病理类型90%以上为鳞状细胞癌。据统计,2020年全球口咽癌新增98 412例,死亡48 143例,并且男性年龄标准化发病率(1.8/100 000)及病死率(0.9/100 000)均高于女性(发病率:0.4/100 000,病死率:0.2/100 000)^[1]。吸烟、饮酒、人乳头状瘤病毒(HPV)感染是口咽癌发生的重要危险因素。大量研究表明HPV阳性的口咽癌具有更好的生物学行为、预后和治疗效果,并促使2017年第8版AJCC手册^[2]将HPV相关性口咽癌和非相关性口咽癌进行单独分期,但目前两者的治疗方法基本上一致^[3]。早期口咽癌可以选择放疗或者手术的单一模式治疗,而晚期口咽癌则采用同步放化疗或者手术加放疗/放化疗的综合治疗模式^[3-4]。

传统上,由于原发肿瘤部位的进入和暴露受限于口咽部独特的解剖结构,除少数范围小的肿瘤可直接经口切除,为确保肿瘤结果,开放手术是口咽癌外科治疗的主要方式。但开放手术入路常需切开面部皮肤,甚至截断下颌骨,极大地破坏了颌面部的美观,并影响病人言语、吞咽及呼吸功能;而放化疗带来的口干症、咽部慢性黏膜损伤和组织纤维化、味觉下降及放射性骨坏死等并发症对病人的生存质量影响巨大。随着微创外科手术的进步和机器人手术的发展,以及人们对于治疗后生存质量的逐渐重视,经口机器人手术(transoral robotic surgery, TORS)作为一种新型微创手术方式对提高病人的生存和生活质量有着重要的意义,目前,其初步的安全性、可行性已被证实,为了更好地认识TORS在口咽癌治疗中发挥的作用,本研究就TORS在口咽癌

治疗中的研究进展进行讨论, 以期临床诊疗提供参考。

1 TORS治疗口咽癌的发展历史

2005年开始宾夕法尼亚大学的学者发表了一系列里程碑式的论文建立了TORS技术^[5-8]。在经过人体和动物模型的研究后^[5-6], 成功应用TORS进行了舌根癌切除术^[7]、扁桃体切除术^[8]的人体临床研究试验。后不断有学者进行TORS相关探索研究, 直到2009年, 经过多机构回顾性试验研究, 美国食品和药物管理局(FDA)批准了使用达芬奇外科系统治疗T1~T2期口咽肿瘤^[9]。此后TORS技术得以在全世界广泛发展。同时用于TORS手术的机器人系统也不断在升级, 第一代的达芬奇机器人系统虽可应用于TORS, 但其并非为头颈部手术而研发设计, 大型的刚性器械在口咽部操作适应性低, 所以要求设计直径小的、更适用于头颈部的手术系统。以Flex机器人系统为代表的柔性机器人系统应运而生。2015年, 专为TORS开发的Flex机器人系统获得FDA批准, 相对于达芬奇系统更灵活、易于操作, 对咽部狭小的解剖区域更适应, 且提供触觉反馈^[10]。最新一代的单端口的达芬奇SP系统, 允许3个灵活的机械臂及1个立体双目摄像头由1个直径2.5 cm的单端口进入手术区域, 相对以往2个机械臂的TORS, 更方便进行口咽手术, 对喉部也更易接近^[11]。虽然目前Flex机器人系统未广泛应用, 达芬奇SP系统也处于临床测试阶段, 但新的系统的出现也为TORS的发展提供了更好的硬件支持。

2 TORS应用于治疗口咽癌的适应证

TORS作为一种经口腔入路的机器人手术, 其成功进行的关键在于肿瘤的暴露情况, 良好的暴露情况主要与肿瘤因素与病人因素相关, 选择合适的病人是成功治疗的关键。现阶段关于可接受TORS的病人选择上尚缺乏具体规范, 主要来源于经验指导。2014年, Weinstein等^[12]为促进肿瘤标准化的整体切除, 确保病人获得最有利的结果, 提出TORS的禁忌证可分为血管性、功能性、肿瘤性和非肿瘤性四类, 为TORS的应用提供了可参考的标准。但Weinstein等^[12]的研究更多的是考虑与肿瘤的位置及其与周围解剖结构相关的禁忌证, 对于病人自身影响经口暴露的解剖因素考虑较少。目前认为, 2009年, Rich等^[13]确定的在经口激光显微手术(TLM)中获得足够的内窥镜检查需要考虑8T标准: 牙齿(teeth); 张口度(trismus); 下颌骨横向尺寸(transverse mandibular dimensions); 下颌骨环(tori); 舌(tongue); 后仰程度(tilt); 既往放疗史(treatment); 肿瘤(tumor), 许多同样的原则也适用于TORS。其

他的术前排除标准包括病态肥胖(身体质量指数 $>40\text{ kg/m}^2$)、小颌畸形、小口畸形和颅面异常等^[14]。根据Arora等^[15]的研究结果, 下颌体高、舌骨-颏骨长度和颈围也是决定病人是否适合TORS的因素。

3 TORS治疗口咽癌的临床可行性探索

虽然目前仅T1~T2期口咽癌被FDA批准使用达芬奇外科系统治疗^[9], 但随着人们对TORS经验的积累, 不断有学者探索应用TORS进行晚期口咽癌的治疗和口咽癌的挽救性治疗, 期望能发现其在肿瘤结果和功能结果上的优势, 扩大TORS的应用范围。

3.1 TORS应用于早期口咽癌的治疗 早期口咽癌的治疗, 目前主要采用放疗或手术(开放或经口手术)的方案^[3-4]。作为一种新的经口手术方式, TORS术后的肿瘤结果和功能结果备受关注。一项关于早期口咽癌经TORS治疗后疗效的系统评价^[16]表明TORS提供了较高的疾病控制率(总局部控制率为96.3%, 总存活率为95.0%, 随访1~51个月, 平均19.9个月)和较低的长期(>12 个月)气管造口管依赖率(0.0%)、胃造口管依赖率(5.0%)。

TORS与放疗相比, 目前研究表明其长期的肿瘤结果与放疗相似(5年总生存率TORS为84.0%, 放疗为81.0%)^[17]。由于缺乏前瞻性、随机对照试验, 已发表的系统评价和荟萃分析对TORS与放疗在功能结果方面(饲管依赖、吞咽结果和气道保护)的比较存在争议^[18-20]。目前仅有的一项多中心随机试验[放射治疗与经口机器人手术和颈部清扫术治疗口咽鳞状细胞癌(ORATOR): 一项开放标签、2期、随机试验]表示TORS与放疗在功能结果和生活质量上无差别^[21]。综上, TORS似乎并不比放疗具有显著优势。

TORS与开放手术相比, 现有的系统评价认为TORS具有更好的功能结果(住院时间更短、拔除气管插管时间更短)^[22-23], 其他优势尚有术中和术后并发症更少^[22]、降低了游离皮瓣重建风险^[23]。但在比较两种技术的肿瘤学结果(存活率)方面, 有学者认为TORS无明显优势^[22]。

3.2 TORS应用于局部晚期口咽癌的治疗 同步放化疗或者手术加放疗/放化疗的综合治疗模式是局部晚期口咽癌的治疗方案^[3-4]。自TORS应用于早期口咽癌治疗并表现出其优势后, 不断有学者探索TORS应用于晚期口咽癌治疗的可行性和安全性, 现有的单一疗效的研究表明, 在没有手术技术禁忌的情况下, TORS可以提供与标准治疗相称的疾病控制率、存活率 and 安全性^[24-25]。Weinstein等^[24]对47例经TORS治疗的晚期口咽癌病人平均随访了26.6

个月,发现局部复发1例(2.0%),区域复发2例(4.0%),远处复发4例(9.0%);疾病特异性生存率1年为98.0%(46例病人中45例),2年为90.0%(30例病人中27例)。另一项由Park等^[25]发表的研究显示5年总生存率为88.8%,疾病特异性生存率为89.9%,无复发生存率为78.3%。

放化疗带来的急性和慢性的并发症严重影响病人的生活质量,我们期望通过TORS治疗能最大限度保留功能,减少放化疗带来的影响,提高病人生活和生存质量。但Kaffenberger等^[26]最新发表了一项关于晚期口咽癌放疗和TORS术后的生活质量的回顾性研究,通过分析放化疗组($n=44$, 60.3%)和TORS+辅助放化疗组($n=29$, 39.7%)的主观功能(焦虑、抑郁、颈部残疾、整体生活质量和吞咽困难)问卷调查报告结果,发现两组病人之间没有生活质量的差异。但目前的小样本量研究发现TORS可能在功能保护上具有一定潜力^[27-28]。Moore等^[27]对45例口咽癌病人(12例T3~T4期病人)进行了TORS+单侧或双侧颈部清扫,发现TORS手术病人在功能结果上有优势(气管造口管平均使用时间7.0 d、胃造口管平均使用时间140.3 d)。More等^[28]进行了一项前瞻性非随机临床试验,将40例晚期口咽癌(37例)和声门上癌(3例)病人分为TORS组与初次放化疗组,对两组病人的功能性吞咽结果进行随访,发现TORS组病人在治疗后6个月($P=0.004$)和12个月($P=0.006$)的随访中表现更好。

此外,对于术后仍需放化疗辅助治疗的病人,根据TORS提供的准确的病理分级分期信息(N分类、HPV状态、包膜外扩散、神经周围浸润和切缘阳性),一方面具有减少放射剂量^[26]或避免化疗的优势^[24,29],另一方面可以加强特定病人的治疗^[29]。

3.3 TORS应用于口咽癌挽救性手术治疗 当病人在非手术治疗后疾病持续或复发时,挽救性手术通常是唯一的治疗方法。目前一些已发表的研究表明^[30],与传统的口咽癌开放入路的挽救手术相比,TORS具有可接受的肿瘤学结果和更好的功能结果。2013年,White等^[30]发表的一项多机构的回顾性研究最早报道了直接比较TORS和传统开放手术治疗复发性口咽鳞状细胞癌病人的肿瘤学和功能结果,显示在TNM匹配的TORS组气管切开率、饲管使用率、总住院天数、手术时间、出血量、阳性切缘发生率显著低于开放手术组;TORS组的2年无复发生存率显著高于开放手术组(分别为74.0%和43.0%)。随后的一些学者也陆续发表了应用TORS顺利进行口咽癌挽救性治疗的研究,虽然研究样本均较少,但这些研究初步证实了TORS在复发或放

疗后口咽癌挽救性治疗中的可行性、安全性,但同时作者也表明尚需要多中心的大型研究来进一步评价长期功能结果和疾病控制结果^[31-33]。

4 TORS的优势与局限性

TORS的优势一方面体现在经口入路避免了切开颌面部组织带来的损伤,无体表瘢痕,美容效果好;另一方面体现在机器人系统的技术优势^[34]:视觉成像系统提供了放大10倍以上的高清三维立体手术视野;机械臂系统允许比人手更大的灵活性和更多的自由度,同时能够过滤消除术者手部自然震颤,操作稳定精确;提供了仿真手术和利用网络系统进行远程手术的可能。

同时进行TORS的机器人系统也存在一定的局限性^[34]:首先目前广泛应用的达芬奇系统缺乏触觉反馈,术中无法准确判断组织的质地、弹性等性质,主要依靠术者视觉与操作经验来弥补;机器人系统体积庞大占用空间,挤压麻醉师和手术助手;手术前的准备及手术中更换器械等操作耗时较长;机器人系统在初始安装和持续维护方面价格昂贵,限制临床应用。

5 小结与展望

尽管TORS的早期研究,表现出其在肿瘤结果,特别是器官功能保护方面的潜力,越来越多地影响着临床治疗,但口咽癌的治疗是综合治疗模式,TORS仅是其中的一环,同时近几十年,口咽癌相关的研究飞速发展,诱导化疗、放疗、靶向免疫治疗等非手术治疗在口咽癌综合治疗模式中的权重也在不断加重,口咽癌的最佳治疗模式仍在不断的探索中,目前评价TORS在其中发挥的具体作用尚为时过早。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. Chigaco: Springer, 2017.
- [3] 尚伟, 郑家伟. 口腔及口咽癌新版TNM分期与NCCN诊治指南部分解读[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(06): 533-546.
- [4] 周梁. 口咽癌诊断与治疗发展现状[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(11): 582-585.
- [5] WEINSTEIN GS, O'MALLEY BW JR, HOCKSTEIN NG. Transoral robotic surgery: supraglottic laryngectomy in a canine model[J]. Laryngoscope, 2005, 115(7): 1315-1319.
- [6] HOCKSTEIN NG, NOLAN JP, O'MALLEY BW JR, et al. Robotic microlaryngeal surgery: a technical feasibility study using the daVinci surgical robot and an airway mannequin[J]. Laryngoscope, 2005, 115(5): 780-785.

- [7] O'MALLEY BW JR, WEINSTEIN GS, SNYDER W, et al. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(8): 1465-1472.
- [8] WEINSTEIN GS, O'MALLEY BW JR, SNYDER W, et al. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(12): 1220-1226.
- [9] WEINSTEIN GS, O'MALLEY BW JR, MAGNUSON JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(8): 1701-1707.
- [10] LANG S, MATTHEIS S, HASSKAMP P, et al. A European multicenter study evaluating the flex robotic system in transoral robotic surgery [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): 391-395.
- [11] HOLSINGER FC, MAGNUSON JS, WEINSTEIN GS, et al. A next-generation single-port robotic surgical system for transoral robotic surgery: results from prospective nonrandomized clinical trials [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(11): 1027-1034.
- [12] WEINSTEIN GS, O'MALLEY BW JR, RINALDO A, et al. Understanding contraindications for transoral robotic surgery (TORS) for oropharyngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(7): 1551-1552.
- [13] RICH JT, MILOV S, LEWIS JS JR, et al. Transoral laser microsurgery (TLM) ± adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(9): 1709-1719.
- [14] BASKIN RM, BOYCE BJ, AMDUR R, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 839-846.
- [15] ARORA A, KOTECHEA J, ACHARYA A, et al. Determination of biometric measures to evaluate patient suitability for transoral robotic surgery [J]. *Head Neck*, 2015, 37(9): 1254-1260.
- [16] KELLY K, JOHNSON-OBASEKI S, LUMINGU J, et al. Oncologic, functional and surgical outcomes of primary Transoral Robotic Surgery for early squamous cell cancer of the oropharynx: a systematic review [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(8): 696-703.
- [17] BALIGA S, KABARRITI R, JIANG J, et al. Utilization of transoral robotic surgery (TORS) in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and its impact on survival and use of chemotherapy [J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 75-80.
- [18] DE VIRGILIO A, COSTANTINO A, MERCANTE G, et al. Transoral robotic surgery and intensity-modulated radiotherapy in the treatment of the oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(5): 1321-1335.
- [19] HUTCHESON KA, WARNEKE CL, YAO CMKL, et al. Dysphagia after primary transoral robotic surgery with neck dissection vs nonsurgical therapy in patients with low-to intermediate-risk oropharyngeal cancer [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(11): 1053-1063.
- [20] YEH DH, TAM S, FUNG K, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - a systematic review of the literature [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12): 1603-1614.
- [21] NICHOLS AC, THEURER J, PRISMAN E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): 1349-1359.
- [22] ROSELLÓ À, ALBUQUERQUE R, ROSELLÓ-LLABRÉS X, et al. Transoral robotic surgery vs open surgery in head and neck cancer. A systematic review of the literature [J/OL]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25(5): e599-e607. DOI: 10.4317/med-oral.23632.
- [23] PARK DA, LEE MJ, KIM SH, et al. 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.
- [24] WEINSTEIN GS, O'MALLEY BW JR, COHEN MA, et al. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(11): 1079-1085.
- [25] PARK YM, KIM HR, CHO BC, et al. Transoral robotic surgery-based therapy in patients with stage III-IV oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 75: 16-21.
- [26] KAFFENBERGER TM, PATEL AK, LYU L, et al. Quality of life after radiation and transoral robotic surgery in advanced oropharyngeal cancer [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6(5): 983-990.
- [27] MOORE EJ, OLSEN KD, KASPERBAUER JL. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study of feasibility and functional outcomes [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(11): 2156-2164.
- [28] MORE YI, TSUE TT, GIROD DA, et al. Functional swallowing outcomes following transoral robotic surgery vs primary chemoradiotherapy in patients with advanced-stage oropharynx and supraglottis cancers [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(1): 43-48.
- [29] GILDENER-LEAPMAN N, KIM J, ABBERBOCK S, et al. Utility of up-front transoral robotic surgery in tailoring adjuvant therapy [J]. *Head Neck*, 2016, 38(8): 1201-1207.
- [30] WHITE H, FORD S, BUSH B, et al. Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(8): 773-778.
- [31] DABAS S, DEWAN A, RANJAN R, et al. Salvage transoral robotic surgery for recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma: a single institution experience [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): 7627-7632.
- [32] MEULEMANS J, VANCLOOSTER C, VAUTERIN T, et al. Up-front and salvage transoral robotic surgery for head and neck cancer: a Belgian multicenter retrospective case series [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 15.
- [33] ASAIRINACHAN A, O'DUFFY F, FUA T, et al. Salvage transoral robotic surgery in early-stage oropharyngeal recurrence [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2021, 132(1): 18-25.
- [34] 房居高, 孟令照, 王建宏, 等. 经口机器人切除咽喉肿瘤的可行性及安全性探讨 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(7): 512-518.

(收稿日期: 2022-02-07, 修回日期: 2022-03-22)