

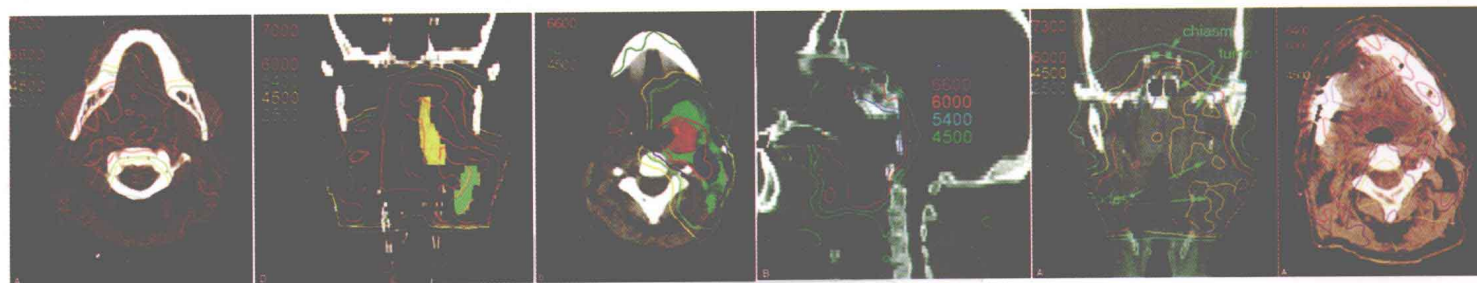
Cancer

头颈部肿瘤

放射治疗:

适应证和技术要点

主编◎ [美] 科安昂 (K.Kian Ang)
[美] 加登 (Adam S.Garden)
译◎ 潘建基 李建成 付杰



图书在版编目(CIP)数据

头颈部肿瘤放射治疗: 适应证和技术要点 / (美)科安昂, (美)加登主编; 潘建基, 李建成, 付杰译. —长春: 吉林科学技术出版社, 2010. 12

ISBN 978-7-5384-5105-4

I. ①头… II. ①科… ②加… ③潘… ④李… ⑤付… III. ①头颈部肿瘤—放射治疗学 IV. ①R739. 91

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第252631号

中文简体字版 © 2011 吉林科学技术出版社出版发行
本书经由美国科威集团威廉姆斯、威尔金斯护理中心出版社授权,
同意经吉林科学技术出版社出版中文简体字版本。
非经书面同意, 不得以任何形式任意重制、转载。
吉林省版权局著作合同登记号:
图字07-2010-2915

本书提供了准确的适应证, 不良反应及药物剂量表, 但是他们都有可能发生改变。希望读者能够审核所涉及药物制造厂家的信息资料。关于本书内容中涉及到的作者, 编者, 出版商或经销商均已说明或提及。由本书所造成的一切有关人员及财产的伤害和/或损害, 本书作者, 编者, 出版商或经销商均不承担任何责任。

头颈部肿瘤放射治疗: 适应证和技术要点

主 编 [美]科安昂(K. Kian Ang) [美]加登(Adam S. Garden)
出 版 人 张瑛琳
翻 译 潘建基 李建成 付 杰
助理翻译 程光惠 姜德福 武 宁 唐 勇 张 千 施 丹
王 红 赵洪福 杨 帆
责任编辑 隋云平 李永百
封面设计 长春美印图文设计有限公司
制 版 长春美印图文设计有限公司
开 本 880mm×1230mm 1/16
字 数 250千字
印 张 13.5
印 数 1—5000册
版 次 2011年4月第1版
印 次 2011年4月第1次印刷

出 版 吉林出版集团
吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话 / 传真 0431-85677817 85635177 85651759
85651628 85600311 85670016
储运部电话 0431-84612872
编辑部电话 0431-85674016 85635186
网 址 www.jlstp.net
印 刷 长春新华印刷集团有限公司

书 号 ISBN 978-7-5384-5105-4
定 价 25.00元

如有印装质量问题可寄出版社调换

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85635185

本书经由美国科威集团威廉姆斯、威尔金斯护理中心(Lippincott Williams & Wilkins)协议出版。本书不得在中华人民共和国境外销售。

头颈部肿瘤

放射治疗:

适应证和技术要点

主编◎ [美]科安昂 (K.Kian Ang)
[美]加登 (Adam S.Garden)

译◎ 潘建基 李建成 付 杰

本书是根据RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCERS: INDICATIONS AND TECHNIQUES, (第3版)翻译。

第三版前言

本书的前两版概述了头颈部肿瘤患者治疗的基本原理以及到2001年为止德克萨斯州立大学安德森肿瘤中心对头颈部肿瘤患者所实施的放疗方案和技术。尽管早在20世纪80年代中期我们就已经开始编撰住院医师训练教材，但众多来我院访问的医生认为这种类型的手册对日常工作有很大的指导价值，促使我们于1993年出版了此书的第一版。自出版以来，我们收到了许多建设性的意见和建议，从中获益匪浅，并导致我们再版此书。

20世纪90年代设计并完成了许多用来验证基于放射生物学的非常规分割放疗方案及放化综合治疗作用的随机临床试验。到了20世纪90年代后期，随着重要临床实验结果的相继出现，治疗方法也有所改变。因此，有必要更新手册内容，并于2001年下半年出版了此书的第二版。

放射治疗计划和治疗技术计算机化的革新促进了头颈肿瘤放射治疗策略和实践的发展。应用调强放疗新技术可使不规则靶区获得较高剂量的照射而最大限度地保护临近未受累的正常组织，并有望减少诸如口干等放疗并发症。该技术的发展使得针对不同区域给予不同的照射剂量成为可能，而不是根据体表及骨性标志勾画出较大的首程靶区，然后再进行逐步缩野加量。因此，需要采用新的术语来描述这种治疗方法。放射治疗的实践由每次均匀照射一定次数后减小靶区再照射的方式改为根据肿瘤受累情况确定不同靶区，并分别予以不同的分割剂量及总剂量。准确地确定靶区对安全实施治疗和获益于该精准治疗是非常必要的。头颈解剖知识，头颈专业的检查手段（包括内镜检查），病灶扩散方式和头颈影像读片技能对准确确定肿瘤靶区至关重要。

尽管靶区勾画和技术仍在不断发展，令人可喜的一些单中心研究结果还是促使头颈部肿瘤IMRT应用步伐不断加快。因此第三版将对IMRT的治疗原则、术语及在我中心接受IMRT的病例做更详尽的阐述。

第二版前言

此书的第一版概述了1992年以前德克萨斯州立大学的安德森肿瘤中心头颈肿瘤患者治疗实践的原理和放疗技术。许多住院医师及肿瘤放射治疗医师发现此手册在培训及日常工作中很实用。自出版以来，我们收到了许多有建设性的意见和建议并从中受益匪浅，因此我们再版此书。

过去的10年中，我们目睹了令人振奋的头颈肿瘤研究成就。为了检验非常规分割方案及放化疗综合治疗价值，我们设计并完成了许多基于放射生物学指导的重要临床随机试验，这些试验结果已经改变了许多头颈肿瘤的治疗标准。分子生物学方法和概念令人震惊的发展及各种新资料和数据的出现提高了我们对肿瘤的致癌因素及多数头颈肿瘤生物学行为的理解；这些都作为发展多学科综合治疗新策略的基础。许多新治疗方法正在进行临床前期研究，已有部分进入I、II期临床试验。物理学、剂量学，以及照射技术的革新，使得全面地研究适形放疗和精确放疗变得更为积极，以提高患者的疗效和/或减少放疗所致的并发症的两个方面的价值。

这些都可改善患者生存质量。

自本书第一版问世以来，不同部位及分期的许多肿瘤治疗原则和技术得到了不断的改进。几年前我们就认为有必要更新该手册，但该任务的艰巨使得它推迟至现在。应许多同行和学员的要求，本书也加入常规处方剂量，常规支持治疗指南、剂量学原则和实例。

第一版前言

原发头颈肿瘤发生率相对较低。除头颈皮肤癌外，每年新发病例数估计约4.2万例，占美国年确诊肿瘤总数的4%~5%。尽管大多数头颈部肿瘤源自上皮组织，不同部位的疾病自然病程差异很大。这与其特殊局部解剖结构有关，它影响肿瘤直接侵犯的模式和淋巴转移的规律。众多重要的头颈正常组织和器官影响了头颈部肿瘤的局部控制，病灶的范围和损伤后易发生严重功能障碍。因此，局部控制失败是头颈肿瘤患者主要的肿瘤相关死因。

放射治疗是头颈肿瘤非常重要的治疗。早期肿瘤的放射治疗与手术治疗疾病控制效果相当且能更好地保持美观及器官功能，为首选治疗方式。进展期肿瘤，放射治疗作为外科辅助治疗可获得最佳的局部控制。头颈肿瘤各种生物学行为对选择合适的放疗适应证患者至关重要。头颈部的局部解剖、放射治疗技术基础及正常关键组织器官的放疗反应数据的熟练掌握对优化治疗效果非常必要。局部控制率和治疗相关严重并发症的发生率的最佳权衡是勾画靶区及选择剂量的基础。

许多教科书和章节都概述了头颈肿瘤自然病史，常规治疗策略和不同研究机构的疗效。然而，迄今为止还没有关于头颈肿瘤放疗技术细节的手册。此手册可作为头颈部肿瘤放疗的实用参考。我们主要介绍了各种常见头颈肿瘤在德克萨斯州立大学安德森肿瘤中心临床实践中采用的基本概念、放疗适应证及放疗技术，如癌和黑素瘤，而非以百科全书的方式编写所有各种可采用的技术。基于对患者各种治疗方式的失败原因和治疗并发症系统的分析，经过半个世纪不断地改进逐步形成了本手册所介绍的治疗策略，那些治疗方式均是严格地按照同一方法进行。这个基本原则由吉尔伯特H 弗莱彻博士晚年介绍并一直沿用至今。

致 谢

首先衷心感谢美国安德森肿瘤中心科安昂教授和加登教授将此书交由我们翻译给国内同道参考。

衷心感谢我们的家庭成员支持我们完成此书，感谢我们的老师对我们的培养并指引我们的学术生涯。

衷心感谢福建省放疗科潘才住、丘素芳医师。福建医科大学赵云辉、刘迪、陈诚、张和平在此书的翻译过程的参与和给予的帮助。

Contents 目 录

第三版前言 / 2

第二版前言 / 3

第一版前言 / 4

致 谢 / 5

第一部分 头颈部放射治疗的一般原则

1 概 述 / 9

2 治疗模式 / 20

3 外照射的临床实践 / 24

4 近距离放射治疗实践 / 45

5 口腔癌放射治疗实践 / 48

6 放疗前和放疗期间的病人护理 / 49

第二部分 头颈各部位的放疗适应证和放疗技术

7 口 腔 / 57

8 鼻咽癌 / 82

9 口咽癌 / 94

10 喉 / 124

11 下咽癌 / 141

12 鼻 腔 / 154

13 鼻窦癌 / 164

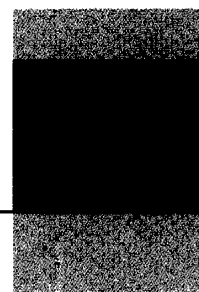
14 唾液腺 / 176

15 甲状腺 / 190

16 皮肤癌 / 196

17 不明原因颈淋巴结转移 / 207

第一部分



头颈部放射治疗的一般原则

头颈部区域包含许多微小的、错综复杂的组织器官，这些器官对基本的生理功能、外观、语言表达和社会交往起着至关重要的作用。虽然头颈部癌症仅约占全身癌症约4%，但多种自然特性不一的肿瘤却发生在这个相对小的身体部位。根据头颈部癌症发生的部位，大小和扩散模式的不同，其对解剖结构的变形、健康、自尊及社会关系等功能障碍可造成不同程度的影响。此外，头颈部肿瘤的治疗可能导致截肢致残及生活质量恶化。这些特性使得头颈部癌症的治疗非常具有挑战性。肿瘤学知识的基本原则、对患者的专业性评估及患者的个体特性对肿瘤分期的确定和治疗方案的选择是至关重要的。外科、放疗科、内科和牙科等肿瘤学家的综合跨学科合作及与肿瘤病理学家、放射科医师、整形外科医师、护士、语言病理学家互动和其他医护人员的相互合作是头颈部癌症患者最佳治疗和康复方面的重要因素。运作良好的综合性协调护理对于最大限度的无并发症治愈率、最大限度的美容效果和功能保护是必不可少的。

放射肿瘤学家、放射剂量师、放射物理师、放射治疗技师及肿瘤方面的护士间的精密合作对于高质量的放射治疗很重要。这本手册的第一部分介绍与头颈部放疗相关的放射肿瘤学基本原则，包括放射治疗期间及放疗后全身支持治疗的指南和案例。

头颈部肿瘤已经成为重要的基础实验和临床研究的领域。现代分子生物技术的迅速发展促进了分子流行病学，遗传易感性研究，肿瘤发生、发展的遗传模型等领域的发展。头颈部肿瘤易于临床评估且全身转移发生率相对低，是验证以改善局部控制率为主要目的新疗法很好的病种。例如在头颈部局部晚期肿瘤中开展了大部分关于改变照射分割方式的临床放射生物学研究。如此的长期癌症研究在某些肿瘤上已经取得了一些成果。美国大部分肿瘤的癌症死亡率在持续上升几十年之后，从1975年以来开始下降。在头颈部肿瘤的生物学行为、疾病发展和治疗的研究方面也取得较大的进展。当然对近期学术进展的详细描述已然超出了本书的范围——本书简要地介绍头颈部肿瘤的一些新的概念和近年来在头颈部肿瘤发病因素、生物学行为和治疗上的进展。

分子生物学与生态遗传学

肿瘤生长的分子模型最初是由弗尔伦和沃格斯坦提出的。这个模型表明致癌基因激活和抑癌基因（TSGs）失活导致肿瘤生长，这些都为细胞克隆提供了增殖优势，同时说明特定的遗传现象发生具有一个明确的顺序（多步骤的癌变），且不同肿瘤其发生顺序不尽相同。卡利法诺和助手把等位基因的缺失与失衡作为致癌基因扩增或抑癌基因失活的分子标志，因此提出了一个初步的头颈部肿瘤生长模型。他们确定p16(9p21)、p53(17p)和Rb(13q)为候选抑癌基因，cyclin D1(11q13)为候选原癌基因。这个研究成果支持结直肠癌生长模型的早期的一些发现，克隆的遗传学改变早于肿瘤发生的组织病理学连续变化。大约1/3的良性鳞状上皮增生存在一些遗传学异常改变的克隆细胞，这些遗传学异常改变和头颈肿瘤的特征性改变同时发生。该早期改变的确定有助于揭示更大程度上的转变和临床侵袭性行为相关的遗传学改变。随着进一步的证实，这些发现有助于制定早期肿瘤筛查策略、早期药物及基因治疗途径。据估计侵袭性肿瘤的表型形成需要十种或更多的遗传学改变，肿瘤筛查策略主要集中在其早期过程。

早已发现烟草和乙醇摄入是头颈部癌症的主要危险因素。据估计在美国烟酒摄入与近3/4的口腔和咽部癌症有关，然而仅一小部分摄入者发病。这个奇怪的现象让人们注意到遗传易感性或易患体质及其他辅助因素对致癌的影响（辅助因素的例子见“病毒病因学”）。可能的途径包括影响环境致癌物质吸收和解毒的基因多态性，致癌物诱发基因型改变的个体敏感性等。近几年分子生物学概念和检测方法的进步使得这些假说可以得到更全面的检验。例如对易患癌症的高危吸烟者的识别能力有重要的临床意义，可选择这些高危人群进行积极的肿瘤筛查或者特别的化学预防试验。（参看后续部分）

病毒病因学

鼻咽癌（NPC）是一个很好的研究人类肿瘤病毒病因学的模型。尽管认识Epstein-Barr病毒（EBV）与鼻咽癌相关已经40余年，但是近年才取得重要的研究进展。例如发现了EBV基因组特征序列，这是一条线形双链172-kbDNA，它有五个独立序列，被四个内在重复片段和两个末端重复片段分隔。在被感染的细胞核中，该DNA在末端重复片段随机位点同源重组成环状。因此，对于感染的细胞其终端重复片段的长度是特异的，这是克隆分析的基础。这有助于确定不明原因淋巴转移患者可能的原发灶部位。该基因组可编码数种蛋白质家族，如早期抗原（EAs），Epstein-Barr核抗原（EBNAs）以及潜伏膜蛋白（LMP）。许多这些蛋白控制病毒活动、影响细胞增殖的调节机制、在细胞转化、癌变中起重要的作用，并影响肿瘤对治疗的反应。EBNA-1在细胞分裂过程中调节病毒基因复制，诱导未感染EBV的鼻咽癌细胞生长与去分化。LMP-1可改变上皮细胞的生长并诱导人类转染上皮细胞成为高分化鳞状细胞癌，同时与肿瘤bcl-2表达相关。

已有很多NPC分子遗传学研究。许多NPC被发现3p和9p号染色体存在短臂缺失或短臂部分缺失，表明这些部位可能存在抑癌基因。如最近研究显示香港华南人群（鼻咽癌高危人群）正常鼻咽上皮细胞中3p/9p染色体（包含p16和RASSF1A）共同缺失率高达82.6%，而在低危人群发生率仅为20%。相反，EBV潜在感染仅发生在严重鼻咽上皮增生不良或是NPC中。因此，推测3p和9p染色体的基因改变使鼻咽部上皮细胞易于发生EBV潜在感染，各种原因共同促进癌变的级联反应。

目前已证实人乳头瘤病毒（HPV）和某些人类肿瘤，特别是子宫颈癌存在因果关系。几乎所有子宫颈癌细胞都整合了HPV-DNA、高危HPV-16和HPV-18n。细胞学研究表明高危HPV能转化和永生化宫颈，包皮和口腔上皮细胞。相反，与良性疾病更相关的HPV-6和HPV-11不具备这种能力。HPV-16或HPV-18基因组开放阅读框E6和E7的表达满足永生化是充分的。

最近，更多的研究兴趣集中在头颈部癌变中HPV的潜在作用。较多的扁桃体、舌、口底癌存在HPV-DNA。大部分疣状瘤（一种少见的局部浸润性乳头状癌）也伴有HPV感染。喉部疣状癌主要发现了HPV-6、HPV-11、HPV-16或者是相关的DNA。越来越多证据表明扁桃腺癌变中HPV的作用，因为这些肿瘤不仅大部分细胞中含有HPV-DNA，而且翻译的HPV-RNA已达到可被检出的水平。Gillison及同事在253个患者中检测到25%感染HPV，其中90%为HPV-16。HPV最常出现在无烟酒史的口咽肿瘤患者，这些患者为无TP53突变的基底细胞亚型。实验室数据显示整合入口腔癌细胞系HPV-16 DNA的转录活性明显不同于原发肿瘤灶，有力地证实了癌变中HPV的重要作用。

HPV病因学知识和HPV致癌机制对于制定预防HPV感染和阻止与病毒相关癌变的措施是非常关键的，例如阻断E6和E7蛋白的表达。

相对晚期肿瘤的治疗

外科切除和重建水平的提高，以及放射治疗计划和照射技术的进步，改善了多数早期头颈部肿瘤的疗效。然而手术、术前或术后放疗的综合治疗未能提高局部晚期肿瘤的局部控制和/或器官功能的保留。因此促使我们不懈地研究以寻找更好的治疗方式。这些理念及其头颈部肿瘤易于临床评估和独特的复发方式使得头颈部肿瘤成为检验新的治疗观念与模式有效性的理想模型。例如大部分临床放射生物研究已在头颈部肿瘤患者中开展。

临床放射生物学

放射生物学来自于二十多年实验和临床研究的结合，并由此产生了头颈肿瘤放射治疗的二种新的分割方式。分别为超分割和加速分割放疗。超分割放疗主要利用肿瘤和正常组织晚期并发症之间敏感性的不同。而加速分割放疗试图减少造成放疗失败的主要原因之一——肿瘤增殖。尽管加速分割放疗也存在许多种不同的组合方式，但按照其他分割参数改变主要可分为两类，即单纯加速分割放疗与混合加速分割放疗。这些根据放射生物理论制定的放疗分割方案已经被广泛用于中晚期头颈部肿瘤尤其是口咽癌的临床研究中。并且一系列临床试验即将得出结论。最近的综述阐述了已完成的Ⅲ期临床试验的结果。后面章节将简要地概述研究结果和结论。

超分割放射治疗

临床试验结果中最值得注意的是欧洲癌症治疗研究组织（EORTC）的临床试验结果，其一致性地表明中等程度的改善了T2-T3，N0-N1口咽癌的局部控制率（10%~15%）。尽管不是非后期毒性反应等效性临床试验，但是小于常规放疗的每次剂量，一天2次，增加了10%~15%总剂量的后期毒性反应的发生率仍在常规放疗的允许耐受范围之内。

加速分割放射治疗

试验结果显示总剂量不减少的情况下，由于黏膜毒性反应的限制，总治疗时间最多减少两周。一周10次的纯加速分割放射治疗（与常规分割相比，不改变或轻微改变总剂量和单次分割剂量）会导致严重的急性黏膜炎（Vancouver实验）。另一项研究表明，每周7次不间断的照射又会导致严重的后期毒性反应，被认为是所谓的“迟发”型（Gliwice实验）。至于混合分割方式，每天3次1.6Gy的照射，6小时左右间隔，不减少总剂量，则增加了晚期毒性反应如软组织纤维化，外周神经损伤，脊髓损伤等（EORTC实验）。基于脊髓和皮肤试验模型以及人类皮肤研究中获得的损伤动力学数据，这些晚期毒性反应至少部分可归于亚致死性损伤细胞的不完全修复。总剂量减少12Gy（如连续加速超分割放疗（CHART））似可足以抵消一天3次照射所引起的细胞损伤不完全修复，因此一些晚期毒性反应程度也会减轻。这些晚期毒性反应包括皮肤毛细血管扩张，黏膜溃疡以及喉头水肿。然而CHART方法不能提高各种晚期头颈部肿瘤的局部控制。这项研究表明通过减少总治疗时间来替代增加放射剂量是可能的，同时间接证明了克隆增殖对放疗局部控制的重要作用。理论上该方法应有益于增殖快的肿瘤。分层分析表明该方法有益于T3、T4高分化喉癌亚组。进一步分析该项研究很有意义。

丹麦头颈肿瘤研究组（DAHANCA7）设计的每周6次照射的单纯加速分割方案和肿瘤放射治疗协作组（RTOG）试验的同期缩野加量混合加速分割放疗提高了晚期头颈肿瘤的局部控制率，没有增加放疗毒性反应。丹麦研究共随机入组1485例患者，接受单纯放疗66~68Gy/33~34次照射，分为每周5次的常规放疗组和每周6次的加速分割组。患者有很好依从性，重度急性黏膜炎和吞咽困难更多发生在加速分割组，而后期水肿和纤维化二组没有差异。1476例患者5年局部控制率（LRC）加速分割组与常规放疗组分别为70%和60%（ $P=0.0005$ ）。加速分割在原发灶局部控制上有优势。

RTOG9003随机试验比较了三种非常规分割方式与常规分割（70Gy/35f/7周）的相对疗效。三种非常规分割方式为：1）超分割放疗（81.6Gy/68次/7周，每次1.2 Gy，每天2次）；2）分段加速分割放疗（67.2Gy/42次/6周，中断2周，每次1.6 Gy，每天2次）；3）同期缩野加量放疗

12 第一部分 头颈部放射治疗的一般原则

(72Gy/42次/6周, 前3.6周: 每次1.8 Gy, 每天1次照射; 后2.4周为加速分割放疗: 每天2次, 第一次1.8 Gy, 另一次缩野加量1.5 Gy, 二次间隔6小时。) 1073例入组患者分析显示与常规分割放疗相比, 同时缩野加量放疗和超分割放疗有更高的局部控制率, 而分段加速分割放疗未能提高局部控制率。非常规分割放疗急性黏膜反应更严重, 但是治疗后随访6, 12, 18, 和24个月时其并发症发生率与常规放疗相比无差异。

结论

二十多年来众多的非常规分割放疗的临床研究意义深远, 发现了其重要的临床价值。基于生物学放射治疗的试验显示超分割提高了中晚期头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的局部控制率。尽管没有后期毒性反应等效性临床试验, 但是小于常规放疗每次剂量, 一天2次, 增加了10%~15%总剂量的后期毒性反应的发生率仍在常规放疗的允许的耐受范围之内。

加速分割放射治疗试验结果显示在总剂量不减少的情况下, 由于黏膜的毒性反应限制, 总治疗时间至多减少两周, 尽管不减少总剂量, 但不完全细胞修复却是影响了每天3次1.6Gy的照射的实施。然而与常规分割相比, 一周6次和同时缩野加量放疗的加速放疗显著提高晚期肿瘤的局部控制率而不明显增加并发症。这两种方法原理相似, 都缩短了一周治疗时间而不减少总剂量或中断治疗。

总之, 6000多例患者入组的一系列临床试验检验了各种非常规分割放疗方案的有效性, 这为我们提供了许多重要数据。这些实验结果在放射生物学上证实了头颈部肿瘤和晚反应正常组织对各种分割方式的放射敏感性不同, 同时也证实肿瘤增殖是影响晚期头颈部肿瘤不同分割放疗疗效的一个主要因素。这些试验结果将用于临床上指导局部中、晚期头颈部肿瘤放疗实践的调整。鉴于超分割放射治疗、每周6次分割及同时缩野加量放疗取得的疗效相似, 我们应根据经济和患者具体情况等因素选择新的分割方式。结合费用、应用的设备、患者方便与否等因素, 许多治疗中心采用相对简单的同时缩野加量放疗来作为中期头颈部肿瘤患者和那些非入组临床研究或选择单纯放射治疗的晚期患者的标准放疗模式。最后, 这些成果为进一步提高疗效, 设计非常规分割放疗联合细胞毒药物和/或生物类药物治疗带来了新的研究方向。一些新理念已经或正在临床前研究和临床试验中运用。

放化综合治疗

序贯和同期放化综合治疗

绝大部分放化综合治疗方案是基于抗肿瘤活性药物应用的临床实践, 且已知在单一治疗模式使用的药物剂量和给药顺序的耐受性。来自已有的头颈部肿瘤随机研究的文献分析表明尽管放疗前多药联合化疗(新辅助化疗)早期缓解率高, 但局部控制率和生存率提高不明显。此外, 同期放化疗较单纯放疗生存率提高近10%。但是同期放化疗并发症发生率比单纯放疗更高。

头颈部肿瘤协作组(MACH-NC)开展了一项大规模化疗的文献分析, 该项研究收集了更新后的63个随机试验共10741例患者的数据。分析发现无远处转移的头颈肿瘤患者的化疗研究的入组标准和结果存在很大不一致性, 因此简单地说明化疗的作用是困难的。但是该研究显示, 加用化疗获益的统计学意义较小, 仅可提高4%的2年和5年生存率。这一获益源自同期和交替放化疗, 总计提高8%的生存率。鉴于这些随机临床试验存在的不一致性, 作者认为同期放化疗仍应继续研究, 特别是除了生存率之外, 还应考虑患者的治疗毒性和成本效益。

最近很多Ⅲ期的临床试验报道进一步证实了上述文献分析的结论,即局部晚期头颈肿瘤患者同期放化疗比单纯放疗在局部控制率和生存率上都有提高。此外两项试验认为术后辅助同期放化疗者也有获益。研究最为广泛的同期放化疗方案是常规放疗(70Gy/7周/35次)联合顺铂。早期的临床试验通常在放疗第1,4和第7周应用顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (约1/3患者不能耐受最后一次给药)。这种高剂量间歇的顺铂方案发生了非常严重的全身及黏膜毒性反应。有四项研究改变了顺铂用药方法,且其结果表明这些给药方法提高了局部控制率和/或生存率。具体方法为放疗第1,4和第7周连续5日按每日 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 或连续4日按每日 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 给药;术后放疗在第7到9周按每周 50mg 定量给药;或者第7周,每周5日,每日按 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 给药。

遗憾的是放化综合治疗研究后期并发症的记录与报告不一致且不全面。法国头颈肿瘤放疗协作组(GORTEC)的一项长期结果的全面报告显示放疗同期联合卡铂和氟尿嘧啶化疗后期出现并发症发生率明显高于单纯放疗。由于缺乏足够的报告数据,关于常规放疗联合同期每3周1次 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的顺铂化疗,后期毒性是否高于单纯放疗仍然存在争议。希望将来报告更长期及更完整后期并发症随访数据。尽管存在不确定性,对于适合化疗的患者,许多肿瘤学专家仍把常规放疗联合第1,4,7周顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 化疗作为局部晚期头颈部肿瘤标准方法。

放化综合治疗的优化原理

清楚地认识治疗目标对于制定一个合理的综合治疗方案非常重要。肿瘤放化综合治疗的目的是消灭局部治疗开始前已存在的血行微转移灶,提高根除原发灶和/或转移淋巴结的可能性。临床上根据治疗失败的模式需要选择一个或两个治疗目标。很明显主要目标是选择放疗联合的化疗药物及给药时机。如果主要目的是减少转移复发,那应该选择低毒,抗癌活性明确的药物序贯应用,而非同期应用,这样可减少因放化疗直接相互作用而致放射野内较高的毒性反应。此外,如果主要目标是为了提高局部控制率,那应根据药物作用机制选择药物,采用同期放化疗以最大化放化疗的相互作用。这种方法只有在其抗肿瘤作用明显超过其对正常组织的毒性反应时才可获得治疗益处。

对晚期头颈部肿瘤改变分割方案放疗的RTOG9003研究数据分析表明局部复发是治疗失败的主要原因,共入组一千多例患者,60%为Ⅳ期。局部复发率接近50%,而远处转移率不到20%。因此对于晚期头颈部肿瘤,目前来说我们应优先致力于探索提高局部控制率的综合治疗方法。研究发现同期放化疗而非序贯放化疗提高了疗效,这与我们的目标一致,但有待于将来的临床试验验证该结论。

尽管临床研究已开展30多年,但仍有许多放化综合治疗相关问题尚待解决。这些问题包括非常规分割联合顺铂是否有益,新细胞毒药物是否更有效,以及新辅助化疗是否能改善同期放化疗的疗效等。影响放化综合治疗化疗药物选择的因素有:药物与射线的相互作用机制,药物动力学特点以及单一治疗模式的临床疗效。为优化放化综合治疗方案开展了大量实验研究,特别是新型细胞毒和生物类药物方面的研究,例如紫杉醇类药物和生长因子受体信号传导通路抑制剂。

高精度放射治疗

放疗计划与照射技术智能化的进步,使得不规则肿瘤靶区的适形放疗成为可能(适形放疗CRT)。因此可在不影响肿瘤照射剂量的同时,大幅度降低肿瘤周围重要正常组织的照射剂量,

14 第一部分 头颈部放射治疗的一般原则

从而减少治疗并发症。反之，毒性降低可提高肿瘤的照射剂量或联合高强度化疗，二者均被认为有望改善头颈部肿瘤的控制。尽管如此，熟练掌握解剖、影像、肿瘤播散等专业知识对肿瘤精确放疗至关重要。

这种精确放疗是通过一组X线野个体化适形靶区投射形状来实现，被称为三维适形放疗（3-D CRT）。现有技术还可进一步调节射野内射线强度，增加了一个自由度来提高三维方向的剂量分布的适形性，这种技术称为调强放疗（IMRT）。质子放疗可提供更好的正常组织保护，这在某些治疗中更为需要，例如颅底肿瘤和儿童肿瘤的放疗。

许多肿瘤中心正在研究3-D CRT，特别是IMRT，减轻放疗并发症和提高放疗剂量改善头颈鳞癌控制率的作用。结果表明二者均可有效地避免腮腺接受高剂量照射，从而消除部分患者因放疗导致的永久性口干。

鼻咽癌和口咽癌IMRT疗效的单中心研究结果令人兴奋。具体为鼻咽癌单纯IMRT，或局部晚期联合化疗，即放疗同期顺铂化疗再联合顺铂和5-FU辅助化疗。67例患者，中位随访时间31个月，4年局部无复发率、区域无复发率，远处无转移率以及总生存率分别为98%，97%，66%和88%。急性毒性反应1~2度有51例（76%），3度15例（22%），4度1例（2%）。晚期并发症1度20例（30%），2度15例（22%），3度7例（10%），4度1例（2%）。IMRT口干发生少于3-D CRT，且随时间延长而减轻。IMRT治疗3个月后，0度口干8%，1度口干28%，2度口干64%。两年后41例患者接受评估，无口干66%，1度口干32%，2度口干2%。

查奥和同事报道了74例口咽癌患者的治疗效果，其中14例接受单纯IMRT，17例接受IMRT联合顺铂为主的化疗，43例行术后IMRT。中位随访时间33个月，4年局部控制率、无远处转移生存率，无病生存率和总生存率分别为87%，90%，81%和87%。口干1度32例，2度9例。后期皮肤反应3例（1度2例，2度1例）。口腔黏膜炎3例（1度），张口困难3例。

单中心的研究结果令人鼓舞，大量多中心头颈部肿瘤IMRT治疗研究也已开始（例如早期口咽部肿瘤RTOG 0022号试验和鼻咽癌RTOG 0225号试验）。研究的结果将在两到3年之后揭晓。

值得注意的是为使患者全面受益，复杂的精确放疗技术还需进一步发展。有待改进的方面包括更好地确定靶区、改善解剖和生物功能影像、准确判断肿瘤边界、放疗过程中肿瘤和正常组织的变化及运动而导致的每天解剖变化的定量，等等。

尽管IMRT和粒子治疗成果喜人，但大部分复发位于高剂量照射范围内说明单纯增加照射剂量只改善了部分患者疗效。为了进一步提高实体肿瘤疗效要通过应用肿瘤生物学新知识来实现，例如作为治疗干预的靶点，表皮生长因子受体（EGFR）在肿瘤发生过程中所起作用的相关转化研究。

生物标志物和分子靶向治疗

对肿瘤早期诊断有效的肿瘤标志物、肿瘤负荷的评估、疗效预测和疾病进展的监测的相关研究进展已经变缓。一个典型的肿瘤标志物就是前列腺特异性抗原（PSA），它对前列腺癌的普查、预后预测、疗效监测都非常有用。但是大部分实体瘤类似相应的肿瘤标志物仍然有待发现。然而近期一些关于头颈肿瘤的研究又看到了希望。

近几年的文献回顾发现p53、EGFR和它的一个配体、转化生长因子- α （TGF- α ）和cyclin D1可能成为头颈肿瘤有预后意义的生物标志物。近来几项研究确定了EGFR的预后价值。例如根

据我们对RTOGⅢ期临床随机研究中头颈肿瘤患者标本的递归分割分类($r:-0.07$ 到 $+0.07$)分析,结果表明EGFR表达与T、N分类和分期无相关性(分期采用美国癌症联合委员会AJCC分期)。然而,通过基于图像分析的免疫组织化学(IA-IHC)检测方法,我们发现EGFR表达中度以上的肿瘤患者局部复发率升高,进而导致无病生存率和总生存率明显降低,而且,多因素分析进一步证实EGFR表达是生存和复发相关性很强的一个独立预测因素。

上述入组患者最近完成的随访研究显示了基于图像分析的免疫组织化学(IA-IHC)检测方法重复性高,EGFR表达确实与肿瘤分期及其他预后因素无相关性($r:-0.20$ 到 $+0.18$)。这些研究发现证实了我们先前的发现,即EGFR高表达预示着生存率,无疾病生存率较低和局部复发率较高,其危险度分别为1.97,2.15和3.12。然而尚无法确定EGFR能否预测肿瘤转移以及可否作为肿瘤克隆性增殖的标志物。

酪氨酸激酶受体ErbB家族参与调节细胞生长、死亡和血管生成的重要发现促使设计出靶向EGFR信号传导的肿瘤新治疗策略。其中两种治疗策略:单克隆抗体(例如西妥昔单抗)和小分子激酶抑制剂(例如吉非替尼和埃罗替尼),它们已被用于多种类型肿瘤,进行了期别不一的临床试验。近来已有大量文献综述总结报道了目前的临床研究(65, 67~69)随机试验表明西妥昔单抗联合伊立替康或顺铂对结直肠腺癌和头颈部肿瘤比单纯化疗有更高的客观缓解率(分别为23%和26%)。然而与单纯治疗相比,综合治疗高客观缓解率并没有转化为高总生存率。此外,两项非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验显示吉非替尼联合顺铂加吉西他滨或联合卡铂加紫杉醇方案也未能提高肿瘤缓解率和生存率。

与EGFR受体抑制剂联合化疗的临床试验结果相比,西妥昔单抗联合放射治疗局部晚期头颈部肿瘤的结果令人振奋。最近完成的一项国际性Ⅲ期临床试验(ImClone Systems Incorporated CP02-9815)显示,与单纯放疗相比,放疗联合西妥昔单抗显著提高局部控制率和总生存率但没有增加黏膜炎和吞咽困难。这些发现证实,靶向肿瘤特征分子信号传导途径的“特殊设计药物”可选择性增强肿瘤反应,从而提高肿瘤的局部控制率。

在确定鼻咽癌预后标志物方面已取得进步。查奥及同事报道一项关于170位病人的研究,显示治疗后血浆的EBV DNA滴度水平与无进展生存率和总生存率密切相关且较治疗前更为显著。例如,治疗后血浆EBV DNA滴度较高的鼻咽癌患者复发相对危险度为11.9(95%的病人可信区间5.53~25.43),而治疗前血浆EBV DNA滴度较高的患者相对危险度仅为2.5(1.14~5.70)。治疗后血浆EBV DNA滴度较高的患者复发的阳性预测值和阴性预测值分别为83%(58%~98%)和98%(76%~89%)。如果这一结果能在进一步研究中证实,将有助于筛选需要强烈治疗和治疗监控的高危患者。

头颈部肿瘤的预防

Slaughter及同事于1953年最早提出“区域癌变”这一概念,而且一直得到大量临床研究数据的证实。这个概念用于说明长时间接触致癌物与个体基因组相互作用导致上皮弥散性亚细胞损伤,通过基因突变逐步累积癌变而形成高危的解剖区域。概念来自于上呼吸道-消化道恶性肿瘤的患者在其生存期间易于在同一解剖区域内发生第二原发肿瘤的现象。区域癌变和多步骤成癌的观点构成了癌症化学预防的理论基础。

较大规模的系列研究结果表明原发头颈肿瘤患者治愈后生存期间发生第二肿瘤的概率预计超