

中华肿瘤临床诊治系列丛书

鼻咽癌

BIYANAI

名誉主编 闵华庆

主 编 洪明晃 郭 翔

中国医药科技出版社

中华肿瘤临床诊治系列丛书

鼻咽癌

主 编 洪明晃 郭 翔
名誉主编 闵华庆
副 主 编 马 骏 潘建基
 胡超苏 钱朝南
主编助理 李宁炜

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书为鼻咽癌学术专著，共 25 章。全书系统、全面地介绍了鼻咽癌的病因、流行规律、早期诊断、各种治疗方法及其综合治疗原则、预后及预后因素等方面的内容，总结了国内外鼻咽癌的防治经验和研究成果，特别是近些年来的一些新的进展。同时，也指出了目前鼻咽癌防治工作中存在的问题与不足，并提出了进一步的研究方向。全书内容丰富，资料翔实，图文并茂，重点突出。

本书可供从事鼻咽癌医疗、科研和教学相关的专业人员，从事肿瘤学基础研究和临床工作的人员以及医药院校的师生参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

鼻咽癌/洪明晃, 郭翔主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2003.10

(中华肿瘤临床诊治系列丛书)

ISBN 7-5067-2810-9

I. 鼻… II. ①洪… ②郭… III. 鼻咽肿瘤—诊疗 IV. R739.63

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 086922 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)
北京市平谷县早立印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm 1/16 印张 25 1/2
字数 609 千字 印数 1-4000

2003 年 12 月第 1 版 2003 年 12 月第 1 次印刷

定价：65.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换（电话：62244206）

编写者及单位

(以姓氏笔画为序)

马 骏	中山大学肿瘤防治中心
邓满泉	中山大学肿瘤防治中心
卢泰祥	中山大学肿瘤防治中心
邱 枋	中山大学肿瘤防治中心
汪慧民	中山大学肿瘤防治中心
闵华庆	中山大学肿瘤防治中心
李宁炜	中山大学肿瘤防治中心
麦海强	中山大学肿瘤防治中心
吴君心	福建省肿瘤医院
吴燕萍	中山大学肿瘤防治中心
肖锡宾	中山大学肿瘤防治中心
何 侠	江苏省肿瘤医院
陈龙华	第一军医大学南方医院
陈德林	Institute of Cancer Genetics, Columbia University, USA
张昌卿	中山大学肿瘤防治中心
张 蓓	中山大学肿瘤防治中心
张锦明	中山大学肿瘤防治中心
邵建永	中山大学肿瘤防治中心
郑小康	第一军医大学南方医院
林少俊	福建省肿瘤医院
杨容甫	中山大学肿瘤防治中心
罗 伟	中山大学肿瘤防治中心
洪明晃	中山大学肿瘤防治中心
胡超苏	复旦大学肿瘤医院
贾卫华	中山大学肿瘤防治中心
梁祖兰	中山大学肿瘤防治中心

梁碧玲	中山大学孙逸仙纪念医院
郭 灵	广东省人民医院
郭 翔	中山大学肿瘤防治中心
莫浩元	中山大学肿瘤防治中心
钱朝南	Laboratory of Cancer Genetics, Van Andel Research Institute, USA
钱剑扬	中山大学肿瘤防治中心
黄晓明	中山大学孙逸仙纪念医院
崔念基	中山大学肿瘤防治中心
曾益新	中山大学肿瘤防治中心
谢传森	中山大学肿瘤防治中心
曹卡加	中山大学肿瘤防治中心
曹素梅	中山大学肿瘤防治中心
曹新平	中山大学肿瘤防治中心
鄢 践	中山大学肿瘤防治中心
管迅行	中山大学肿瘤防治中心
潘建基	福建省肿瘤医院
樊 卫	中山大学肿瘤防治中心

序

鼻咽，系人体相对隐蔽之部位。迄至 1859 年 Dzermak 介绍后鼻镜之使用后始对其活体之“庐山真面目”有粗略之认知。近百余年来虽世界各地陆续有鼻咽癌病例报道，但全方位的研讨则始于 20 世纪之中叶。我国南方乃鼻咽癌最高发地区，东南亚次之。此外，格陵兰岛之爱斯基摩人（属蒙古人种）与北非的突尼斯、阿尔及利亚、摩洛哥之阿拉伯人亦较高发，这一耐人寻味的流行病学之谜目前尚无从诠释，实为一亟待深入并有可能取得突破之研究领域。诚望有如尼罗河口处 Rosetta 碑之成功推考、破解埃及古文字，而成为揭示人类多因素肿瘤之金匙。

鼻咽癌除上述地域、人群分布之特征外，在病理分类中其各个类型之比例，以及儿童病例的某些特点在我国与西方之间，甚至我国南北方之间均有一定差异。同时，临床上经对部分患者的终身观察，确认可出现扩展方式大相径庭的上行型与下行型，这一现象在其他癌瘤当属绝无仅有，各家如能致力于此生物学特征的探索，亦有望获得斐然之成果。

20 世纪 70 年代伊始，随着 EB 病毒与易感基因研究之深入发展，已使早诊展现出喜人前景。再者，与患者直接相关的各种治疗手段近 10 年来更是日新月异。有鉴于此，本书特广集各家之长，对鼻咽癌最新动态与经验作出与时俱进之阐述，今历时三载卒赖同人不辞辛劳以底于成。点滴积累集腋成裘，愿与业者共享。值此付梓前夜，一言以为序。

中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会主任委员
闰华庆

2003 年 10 月

前 言

鼻咽癌是最具中国特色的恶性肿瘤，世界上大部分鼻咽癌病例发生在我国，而且主要分布于我国南方的广东、广西、福建、湖南、江西、海南和浙江等省以及香港、澳门特区。对于我们这些从事鼻咽癌防治工作的专业人员来说，总是希望身边有一部大型实用的鼻咽癌参考书，可随时用来备忘、解惑、启迪思路。终于，在中国医药科技出版社和中山大学“211”专著基金的大力支持下，国内外中青年学者积极呼应，倾力奉献，这样一本独具特点的参考书即可摆上案头。

本书作者工作在鼻咽癌防治的第一线，都是单位的骨干甚至学科带头人，他们既有扎实的理论知识又有丰富的实践经验，在各自的岗位上颇有建树，使本书具有较好的权威性和学术价值。他们来自国内外著名的肿瘤防治单位，带来了各地的宝贵经验，使我们在短时间内能接触到各种各样的思想、技术及方法，实用性较好。书中叙述详细、图文并茂，相信开卷后多少会有收益。

本书内容比较齐全，力求全面介绍鼻咽癌的病因、流行规律、早期诊断、各种治疗方法及其综合治疗原则、预后及预后因素等方面，比较系统、全面地总结了国内外鼻咽癌的防治经验和研究成果，特别是近些年来的一些新进展。同时，也指出了目前鼻咽癌防治工作中存在的问题与不足，并提出了进一步的研究方向。

我们希望本书能尽量体现某种风格，但首先强调其科学性和严谨性。作者被要求在阐明观点或下结论时，应有真实、可靠的来自科学研究的证据，或引用公认、权威的资料。然而，作为学术性专著，对一些探索中的问题，只要不违反基本的科学原则，允许作者保留自己的看法，百家争鸣，因此，书中可能出现观点不一致的现象；另外，书中仍有些引用的资料来自论证强度不太高的研究结果，如病例分析、例数较少的观察或非人体研究等，所以，书中涉及的部分内容尚不能作为临床决策或医疗纠纷处理的依据，还有待于进行深入的科学研究。

本书可供从事与鼻咽癌医疗、科研和教学等相关的专业人员，从事肿瘤学基础研究和临床工作的人员，医药院校的师生参考。

尽管我们尽了很大的努力，囿于学识、经验，错漏难免，希望读者谅解并提出宝贵意见。

编者

2003年8月20日

目 录

第一章 鼻咽癌研究概况	(1)
第一节 祖国医学的有关记载	(1)
第二节 回顾与进展	(2)
第三节 难题与挑战	(7)
第四节 中国鼻咽癌大事记	(11)
第二章 流行病学	(16)
第一节 全球的流行情况	(16)
第二节 中国的流行情况	(17)
第三节 高发区的发病与死亡状况	(18)
第四节 移民流行病学	(23)
第五节 危险因素的调查	(25)
第六节 分子流行病学	(26)
第三章 相关基因	(31)
第一节 细胞原癌基因	(31)
第二节 抑癌基因	(34)
第三节 DNA 错配修复基因	(39)
第四节 鼻咽癌相关基因作用机制	(40)
第五节 鼻咽癌易感基因	(41)
第四章 病毒病因	(49)
第一节 概述	(49)
第二节 EB 病毒基因	(50)
第三节 致病机制	(50)
第四节 鼻咽癌内 EB 病毒 DNA 分析	(54)
第五节 EBV 转录物编码蛋白及其作用	(57)
第六节 EB 病毒型的差异性	(60)
第五章 化学病因	(65)
第一节 概论	(65)
第二节 N-亚硝基化合物	(66)

第三节 饮食因素	(68)
第四节 不良生活嗜好	(69)
第五节 镍、硒	(72)
第六章 早期发现、早期诊断	(80)
第一节 预防	(80)
第二节 筛查	(87)
第七章 临床表现、诊断与鉴别诊断	(92)
第一节 临床表现	(92)
第二节 头颈部临床检查	(100)
第三节 间接鼻咽镜检查	(101)
第四节 内窥镜检查	(101)
第五节 鉴别诊断	(110)
第八章 病理学	(115)
第一节 组织学分类	(115)
第二节 分子病理学的研究进展	(122)
第三节 分子病理学的临床意义	(132)
第九章 影像学	(139)
第一节 CT 与 MRI	(139)
第二节 ECT	(157)
第十章 相关的生物学标记物	(162)
第一节 常用的生物学标记物	(162)
第二节 生物学标记物在临床中的应用	(164)
第十一章 临床分期	(174)
第一节 分期的意义	(174)
第二节 关于分期的一些说明	(174)
第三节 国内外有代表性的临床分期	(176)
第四节 临床分型	(183)
第五节 分期中存在的问题	(184)
第十二章 外照射治疗	(186)
第一节 外照射方案设计与实施	(186)
第二节 低熔点铅挡块技术	(191)

第三节	外照射方案剂量学验证·····	(193)
第十三章	近距离放射治疗·····	(199)
第一节	腔内后装治疗·····	(199)
第二节	组织间插植放射治疗·····	(206)
第十四章	非常规放射治疗·····	(217)
第一节	超分割放射治疗·····	(217)
第二节	加速超分割放射治疗·····	(218)
第三节	非常规分割放疗的正常组织反应·····	(221)
第十五章	适形放射治疗·····	(224)
第一节	立体定向聚焦式放射治疗·····	(224)
第二节	三维适形放射治疗·····	(229)
第三节	调强适形放射治疗·····	(232)
第四节	适形放射治疗临床应用·····	(235)
第十六章	放射反应与损伤·····	(242)
第一节	急性放射反应·····	(246)
第二节	慢性放射反应与损伤·····	(250)
第十七章	化学治疗·····	(261)
第一节	化学治疗的必要性·····	(261)
第二节	常用的抗癌药物·····	(261)
第三节	常用的化疗方案·····	(264)
第四节	化学治疗的策略·····	(266)
第五节	高剂量强度化疗的临床研究·····	(269)
第六节	时辰化疗·····	(272)
第十八章	手术治疗·····	(279)
第一节	原发灶的外科治疗·····	(279)
第二节	颈淋巴结的外科治疗·····	(291)
第三节	放射性并发症的外科治疗·····	(293)
第十九章	辅助及探索中的治疗方法·····	(297)
第一节	中医治疗·····	(297)
第二节	生物治疗·····	(305)
第三节	基因治疗·····	(307)

第四节 抗血管生成治疗	(308)
第二十章 复发性与转移性鼻咽癌的诊治	(313)
第一节 复发性鼻咽癌的诊治	(313)
第二节 转移性鼻咽癌的诊治	(323)
第二十一章 治疗决策	(337)
第一节 早期治疗	(337)
第二节 综合治疗	(337)
第三节 分层综合治疗	(338)
第四节 治疗决策	(342)
第五节 个体化综合治疗	(344)
第六节 存在的问题与对策	(344)
第二十二章 急症处理	(346)
第一节 鼻咽大出血的诊治	(346)
第二节 前后鼻孔填塞法	(347)
第三节 颈外动脉结扎术	(348)
第四节 气管切开术	(350)
第二十三章 特殊类型的鼻咽肿瘤	(352)
第一节 鼻咽恶性淋巴瘤	(352)
第二节 儿童、妊娠哺乳期鼻咽癌	(354)
第三节 鼻咽腺样囊性癌	(357)
第四节 鼻咽癌合并皮肤炎	(358)
第二十四章 护理与康复	(363)
第一节 护理	(363)
第二节 康复	(373)
第二十五章 预后与预后因素	(379)
第一节 生存情况	(379)
第二节 复发	(381)
第三节 转移	(382)
第四节 预后因素	(383)

第一章 鼻咽癌研究概况

鼻咽癌素有“广州瘤”或“广东瘤 (canton tumor)”之称。字典中，“canton”有译为广州亦有译为广东者。就鼻咽癌而言，又名之为广东瘤似更符合实际情况。在人类众多的恶性肿瘤中鼻咽癌是惟一被冠以地名的，由此可以反映出这一癌瘤的地区特殊性。目前广东省每年的鼻咽癌新发病例约 5000 例。更特殊的是，在广东省鼻咽癌高发区的近 20 多年的长期动态观察中，这一发病情况十分稳定，而同时期内肺癌急剧上升，宫颈癌明显下降。

第一节 祖国医学的有关记载

一、对“鼻咽”的观察

“鼻咽”是现代医学中的解剖名词，古医书中对“鼻”（主要指鼻腔）与“咽”（主要是口咽）有过不少论述。而对“鼻咽”则未见提出过。在下述著作中提及的“颡颥”一词（据中国医学大辞典注释：音“刚赏”）则应该是相当于现代医学的鼻咽部的。

(1)《灵枢经》中经脉篇记有：“肝，是厥阴之脉，起于大指丛毛之际，上循足跗上廉，去内踝一寸，上踝八寸，交出太阴之后，上膈内廉，循股阴，入毛中，过阴器，抵小腹，挟胃，属肝，络胆，布胁肋，循喉咙之后，上入颡颥，连目系，上出额，与督脉会于巅。其支者，从目系下颡里，环唇内。其支复从肝别贯膈，上注肺。”

(2)元朝滑伯仁著的《十四经发挥》中，对“颡颥”一词的校注称：颡颥是软口盖的后部。

现在中医院校出版的书籍，则直接用“鼻咽”代替了“颡颥”。

根据以上记载，可以认为古人曾对鼻咽部作过研究，并明确提出是厥阴肝经通过了这个部位。这里值得注意的是肝经所循的线路：“颡颥”往上走的部位大致相当于穿颅中窝，出眶上裂至额部；往下走的部位则与咽后、颈侧的淋巴结链相合。这前者是鼻咽癌常见的颅内浸润途径，而后者则是常见的淋巴道转移途径。这里是偶然的巧合？还是反映了古人对这个问题的认识水平？

二、关于“鼻咽癌”的类似记载

由于古代没有“鼻咽”这个解剖名词，同时又囿于检查工具而无法窥视鼻咽部，因而不能有鼻咽癌局部体征的描述，这是现在完全可以理解的。但对鼻咽癌的临床现象则可以有所观察、了解。中医既以辨证为主，在诸种症状中，下述两种提法是鼻咽癌的可能性最大：

(1) 失荣 “失荣耳旁及项肩，起如痰核不动坚，皮色如常日见大，忧思怒郁火凝然，

日久气衰形消瘦，愈溃愈硬现紫斑，腐蚀浸淫流血水，疮口翻花治总难。”

(2) 上石疽 “石疽生于颈项旁，坚硬如石色照常，肝郁凝结于经络，溃后法以療疔疮。”

以上均见《医宗金鉴·外科心法》，用现代医学术语来解释，就是这两种病的临床表现主要是在颈侧上方较深部位发生肿块，质硬实，基底固定，早期皮肤可不受累，而晚期则浸润皮肤以致溃破，甚至呈菜花状改变，同时病者日益消瘦，表现出恶液质状态以致死亡。这种情况虽然在头颈部位的某些癌瘤（如舌根、喉咽、扁桃体、上颌窦的肿瘤）也可发生颈侧上方深部的淋巴结转移，而具有上述现象；但一般原发器官的症状会比较明显，作者不会只记述颈部肿块的表现，而忽略另一重要病灶的症状的。但在下行型的鼻咽癌病例中，就可以有部分病者是没有（或仅有极轻微的）局部症状，致使人们只注意颈部表现的。同时，古代医家认为“上石疽”和“失荣”的病因是“肝郁”、“忧思”，这和前述肝经似有一定联系，是值得注意的。

根据以上的了解，我们对 100 例经鼻咽活检确诊的、未经治疗的病例，试行了对各脏腑症状的表现进行辨证：

肝——口苦口干，抑郁、易怒、胁痛、目赤、眩晕。

肾——腰部酸痛，膝软、夜尿、遗精、阳痿。

肺——胸痛，咳嗽、痰稀白或黄稠。

心——心悸、烦躁、失眠。

脾胃——腹胀、腹痛、腹泻、食欲下降、恶心、呕吐、消瘦。

结果如下：与肝有关者 69 例；与肾有关者 8 例；与肝肾均有关者 12 例；与肺、脾及胃有关者各 1 例；另有 6 例无任何症状可供辨证参考。以上 100 例者的舌象未发现特殊情况。同时临床实践提示，仅按此辨证施治只能部分改善症状，对肿瘤并无明显的控制作用，在开展中西医结合治疗时是值得深入研讨的。

（闵华庆 钱朝南）

第二节 回顾与进展

在国外最早报告这种病例临床表现的是 Durand-Fardel (1837)。Michaux (1845) 则首次作病理组织学的描述，当时称之为“颅底癌”。其后文献中曾陆续有将鼻咽癌误称为内皮瘤 (Trotter, 1911; Gardham, 1929)，淋巴肉瘤 (Thomson, 1923)，网状内皮瘤 (Bonne, 1937) 以及癌肉瘤 (Von Zalka, 1934; Skorpil, 1939) 的报道。1921 年，Regaud 和 Schmincke 分别提出淋巴上皮癌 (Lymphoepithelioma)；1927 年 Quick 和 Culter 提出了移行细胞表皮样癌 (Transitional cell epidermoid carcinoma)，这些名称曾在国内外文献中广泛被采用。我国首先正式报告经病理活检证实为鼻咽癌的则是程玉麟^[1] (1935) 和秦光煜^[2] (1940) 两位教授。其后，虽然国内一些省市陆续报道了鼻咽癌病例，但对这一华南常见肿瘤的全面探索和研究则是在 20 世纪 50 年代中后期才逐步开展起来的。

1957 年夏，中山医学院谢志光教授和梁伯强教授率先邀请了 10 多位国内的耳鼻喉、

放射诊断和病理专家来广州进行了一次有关鼻咽癌问题的研讨会, 尽管这次会上没有论文报告, 但与会专家分别阐述了各自的学术观点和经验体会, 并对今后如何进行鼻咽癌研究表现出浓厚的兴趣, 给其后各方面工作的开展起到了极为重要的启动作用。再者, 由于当时国内除天津市人民医院有一个由金显宅教授领导的肿瘤科外, 还没有一间肿瘤医院; 放射治疗和化学治疗也都尚未起步, 因此这次广州会议上只是作了“呼吁”。令人振奋的是会后不久, 即在 50 年代后期我国便迅速在各地先后筹建了肿瘤医院或肿瘤专科, 鼻咽癌的放疗和化疗也相应地从无到有取得了进展。

1961 年 4 月, 在谢、梁两位教授的倡议下在广州中山医学院召开了首届全国鼻咽癌会议, 与会者有各地从事鼻咽癌临床、放射与病理的专家 33 人。中国医学科学院肿瘤医院吴桓兴院长(放射学专家)、上海第一医学院肿瘤医院顾绥岳院长(病理学专家)、张去病教授(放射学专家)等均出席了会议。并对今后鼻咽癌病理分类的制定、临床特征的分析, 以及有关基础与治疗的研究作了较全面的讨论。

1962 年 11 月, 再次在广州召开了第二届全国鼻咽癌会议, 出席者 50 人, 提交论文 55 篇, 病理学家梁伯强教授传达了第八届国际肿瘤会议(莫斯科)的情况。代表们对以下几个方面进行了讨论: 鼻咽癌解剖学和组织发生学、病理类型、动物模型、临床分型以及放疗和化疗。特别是, 梁伯强教授等根据尸解和活检材料, 并结合对 100 例放疗后病者的追踪复查, 提出了一个按组织分化程度进行的病理分类, 包括三大类、六个型, 对以后的病理分类产生了深远的影响^[3]。肿瘤放射学家谢志光教授等则根据 100 例晚期鼻咽癌的临床观察, 提出鼻咽癌在其自然发展过程中可出现不同的生物学特征, 因而临床上呈现了不同的类型: 颅神经型(上行型、N 型)、颈淋巴结广泛转移型(下行型, L 型)和混合型(上下行型、LN 型)。这一研究为以后生物学行为指标的检测、早诊以及个体化治疗打下了基础^[4]。其后不久, 王衡文报道了应用苯毗原位诱发小鼠的鼻咽癌^[5]。

1972 年 8 月第三届全国鼻咽癌会议仍在广州召开。由于自 1970 年起中山医学院肿瘤医院已开始派出肿瘤队伍赴中山、四会两地进行普查, 并与当地肿瘤工作者共同建立了三级防癌网和肿瘤登记制度, 并培训了各级医务人员, 因此这次会议上首次出现了一些发病数字、流行因素调查和鼻咽癌前病变的探索报告, 同时也推动了省内外的流行病学与发病学的研究。这次会议后, 广东省随即决定开展全省肿瘤 3 年死亡回顾调查, 历时约 1 年就基本阐明了鼻咽癌和其他常见癌瘤在广东的分布特征, 并随即组织了包括微生物、植物、化学、地质、人类学等多方面的专家在广东省内进行了综合考察, 为以后开展各项工作提供了重要的数字和依据。

1974 年 10 月在意大利举行的第 11 届国际癌症会议上, 介绍了我国鼻咽癌分段放疗与连续分次放疗的比较^[6]。

1976 年 5 月在广州举行了第四届全国鼻咽癌会议, 时隔 4 年, 鼻咽癌的研究已开始在各个领域普遍开展起来。流行病学调查注意到移民的鼻咽癌和高发家系。新疆、内蒙的医院介绍了当地鼻咽癌的发病情况。病因方面, 会上报道了鼻咽癌染色体的研究, 并首次提出鼻咽癌淋巴母细胞株的标记染色体——t(1:3)(q44:11)^[7]; 第一例鼻咽癌上皮细胞株也建立成功。在化学病因研究中潘世成、姚开泰用二亚硝基哌嗪和亚硝基吗福林成功地诱发了大鼠的鼻腔后部(相当于鼻咽)癌^[8]。在广东鼻咽癌高发区大米和水的微量元素

分析中发现镍的含量与当地居民鼻咽癌死亡率呈正相关。同时,通过各地进行的 EB 病毒补体结合抗体水平调查,以及部分地区的 IgA/VCA 和 IgA/EA 抗体检测,均反映出 EB 病毒与鼻咽癌之间关系密切。此外,对鼻咽癌患者的免疫状态、癌组织的超微结构、脱落细胞状态以及放疗、化疗、中西医结合治疗等各个方面的研究成果均在会上作了报告和交流。继之,1978 年先后在福州、南宁召开的鼻咽癌学术座谈会和病理专业组讨论会上,提出了鼻咽癌组织学的分型草案。1975 年至 1976 年间,广东和广西还分别发现了猪和牛的发良性鼻咽癌,并对其形态、发生学进行了研究。

1978 年中国医科院病毒所曾毅等率先在广西梧州进行了鼻咽癌 EB 病毒血清学的普查^[9]。

1978 年在阿根廷举行的第 12 届国际癌症会议上,介绍了我国鼻咽癌的流行病学调查情况^[10]。

1979 年 11 月第五届全国鼻咽癌会议在长沙举行,本次大会制定了两个方案:一是鼻咽癌临床分期。这一分期是根据 1965 年第二届全国肿瘤会议(上海)时,代表们在参考国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期法所制订的分期基础上,结合各家临床经验提出的新方案。这一“长沙分期”一直沿用至 1992 年。二是病理组织类型的分型,会议中拟出了两个方案在全国试行。

1980 年,中山医学院肿瘤研究所与肿瘤医院被世界卫生组织(WHO)确定为该组织的癌症研究协作中心,并以鼻咽癌为研究的重点。

1981 年世界卫生组织西太区中岛主任在广州主持了西太平洋地区鼻咽癌专题讨论会,与会者有来自日本、新加坡、马来西亚以及国内和香港、澳门的专家多人。会上由香港何鸿超教授提出并经过讨论,制订了“1981 年鼻咽癌广州临床分期”,但这一分期会后未获国内医疗机构的普遍应用。会议期间新加坡大学病理学家 Shanmugaratnam 教授对世界卫生组织的鼻咽癌病理类型作了补充。与会者还对“NPC”这一缩写是否应只限于鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma),即在光镜下有鳞状分化(即使只见于肿瘤的某些部分)的所有鼻咽癌(可按分化程度分为分化好的、中等的和差的),而不包括发生在鼻咽部的其他恶性肿瘤,如腺癌和肉瘤等这一议题,进行了热烈的讨论。在人类白细胞抗原(HLA)的研究中,发现广州方言居民出现 HLA-A9 和 HLA-B17 者与鼻咽癌高风险相关,而 HLA-12 则与低风险相关^[11]。

1982 年,国际鼻咽癌会议在马来西亚召开,曾毅、李振权出席了会议。

1983 年,李振权、潘启超、陈剑经主编《鼻咽癌临床与实验研究》,广东科技出版社出版。

1985 年,区宝祥、曾毅主编《鼻咽癌病因和发病学的研究》,人民卫生出版社出版。

1988 年 12 月中华医学会在广州召开了中日医学交流会——鼻咽癌专题讨论会,宣读论文 36 篇,在病理类型、癌基因、EB 病毒膜蛋白基因、染色体畸变与脆性部位和 SCE(姐妹染色体交换率)等基础研究方面进行了交流。同时对中国与日本的鼻咽癌在流行病学、影像诊断、放疗设计、化疗与免疫治疗等方面开展了较深入的探讨。此外,还对香港、日本和中国的鼻咽癌临床分期进行了对比和讨论。

1990 年,在中国抗癌协会的主持下,闵华庆、潘国英、宗永生负责编写《鼻咽癌诊治规范》一书(属《中国常见恶性肿瘤诊治规范》、第五分册),以及配套的录象带向全国

发行。同年受卫生部全国肿瘤防办委托在广州举办了这一规范的全国学习班。

1992年5月,第六届全国鼻咽癌会议由中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会、广东省抗癌协会和中山医科大学肿瘤防治中心主办在广州召开,来自全国各地、港澳地区以及英国、瑞典的代表共160名,提交论文265篇^[12]。在大会上由8位专家就目前鼻咽癌的研究新进展与热点作了专题报告,与上届会议相比,各方面都有了较大的提高。病因发病学研究已进入分子水平,部分癌基因、促癌基因和肿瘤抑制基因在鼻咽细胞恶性转化的作用已得到初步验证。对EB病毒、遗传易感性、化学致癌物等与鼻咽癌发生之间的关系亦有了进一步的认识。在广东省鼻咽癌高低发区内大规模人群的前瞻性流行病学调查,应用多因素分析方法取得的结果,在癌前病变与早诊研究中具有重要的实用意义。临床方面,代表们均认为1979年制订的“长沙分期”已不能适应当今临床工作的需要。为此,中山医科大学肿瘤中心闵华庆、洪明晃等采用Cox模型和计算机模拟等方法,结合现代影像学检查与临床疗效,在大宗病例前瞻性研究的基础上,提出了鼻咽癌临床分期方案^[13],得到同行们的认可,并在同年11月被中华放射肿瘤学会命名为“鼻咽癌'92分期”,向全国推广使用。在诊疗技术方面,鼻咽光导纤维镜已普遍应用于发现微小病灶和客观疗效的评价。放疗技术的改进、后装、放射增敏以及各种化疗方案与化疗方法的探索也都取得较大的进展。

1998年,由广东省优秀科技专著出版基金推荐与资助,闵华庆主编《鼻咽癌研究》,广东科技出版社出版。

1998年2月,国际抗癌联盟(UICC)主持召开的国际鼻咽癌研讨会(新加坡)特邀我国学者在大会作报告:曾毅——鼻咽癌的血清学筛查;闵华庆——鼻咽癌影响预后因素、临床分期及分层治疗;蔡伟明——对鼻咽癌临床分期的评估;胡超苏——超分割放疗^[14]。

1998年11月,第七届全国鼻咽癌学术会议由中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会、广东省抗癌协会和中山医科大学肿瘤防治中心主办在广州召开。大会收到论文近200篇^[15]。有来自美国、英国、瑞士、新加坡、中国大陆、香港和台湾的100多位专家学者到会。会议研讨、交流了鼻咽癌最新研究进展和经验,以进一步探索鼻咽癌发病机理、提高鼻咽癌早诊率和治疗效果、改善生存质量。

根据各方面资料显示,目前我国鼻咽癌的研究在以下几个方面取得了较大的进展:

(1)在广东省高发区对10万自然人群前瞻性EB病毒血清学筛查的基础上,经过10年随访,建立了鼻咽癌自然史(包括性别、年龄、EB病毒血清抗体水平等协变量)的二阶段Markov随机过程模型,提出适用于鼻咽癌高发区内鼻咽癌高危人群的筛查优化方案^[16]。但今后还需要寻找出敏感性、特异性更高,依从性更好的早诊方法应用于鼻咽癌高危人群的筛查,以发现更多的早期病例。

(2)放射治疗设备有很大改进,治疗水平进一步提高。目前全国有放射治疗单位435个,较10年前增加了1.7倍;从事放疗的人数近万人,为10年前的两倍;模拟机、剂量仪、治疗计划系统大幅度增加。一些新技术如超分割、多叶光栏、适形调强放疗等在临床逐步得到使用。在放疗技术的改进方面,中山医科大学肿瘤医院提出采用综合面颈联合野加面颈分野,并以低熔点铅制成不规则挡块,进行不变体位的等中心照射,使靶区剂量分布更均匀,并更好地保护了大脑、脑干等重要器官,改善了治疗效果^[17]。在对复发病例

进行的外照射加腔内后装治疗方面亦取得了较显著的疗效^[18]。此外, X线立体定向放疗技术亦已开始放射后鼻咽、颅底复发或残存的病例中得到应用。

(3) 综合治疗受到广泛重视。通过对大宗病例多种治疗方案前瞻性研究的分析比较, 发现按 '92 临床分期 T3、T4 患者的 5 年局部累积复发率为 42%, 而 N2、N3 患者的 5 年累积远处转移率为 30% 和 45%。从而提出按照其生物学特性及 TNM 分层的综合治疗方案^[19]。使鼻咽癌治疗的 5 年生存率达到 I 期 92.4%、II 期 79.6%、III 期 62.3%、IVa 期 40.14%。同时有研究显示缺乏 nm23-H1 蛋白表达的鼻咽癌其淋巴结转移率和远处转移率均高于有 nm23-H1 表达者^[20]。此外还发现, 转移鼻咽癌的微血管数量和密度较高, 且患者血清 VEGF (上调血管生成最强的细胞因子) 的表达也明显升高。动物实验更显示抗血管生成可以抑制低分化和高分化鼻咽癌细胞株在裸鼠体内的生长^[21]。新近, 国内建立了一个人鼻咽癌自发性高淋巴道转移模型^[22], 为今后开展有关转移的治疗提供了重要的基础。

(4) 有研究已显示鼻咽癌发病至少与 Ha-ras, C-myc 和 Tx 三个细胞基因有关, 随着癌基因研究的深入, 在应用比较基因组杂交技术检测鼻咽癌组织中, 发现了与鼻咽癌相关的 7 个 DNA 拷贝高频道增加区和 7 个高频道缺失区, 其中增加最多的是染色体 (1q) 和 (12), 缺失最多的是染色体 1p 和 16。对 16 号染色体进行的微卫星序列分析显示了两个明显异常的区域: 16p12.3 和 16q24.3。由于鼻咽癌也存在高频率的 3 号染色体短臂的等位基因杂合性丢失, 在应用微卫星多态性分析时发现最小公共丢失区位于 3p25.3 ~ 26.2^[23]。这些研究为克隆出特异的鼻咽癌易感基因或相关基因提供了重要的线索。在这一基础上基因诊断和基因治疗将在临床工作中逐步得到广泛的应用, 为攻克鼻咽癌产生深远的影响。

(5) EB 病毒与鼻咽癌的关系研究已深入到分子水平, 检测人体 EB 病毒抗体的手段亦已采用基因工程方法, 且取得了很大的进展, 在原位杂交技术检测鼻咽活检组织不同病理改变的研究中, 显示 EB 病毒 DNA 片段在“鼻咽正常上皮→不同程度异型改变→鼻咽癌”的过程中, 其阳性细胞数及阳性强度有越来越增高的趋势, 同时在 EBERs (可能是 EB 病毒潜伏感染的特异性指标) 的检测中, 发现鼻咽低分化鳞癌的阳性数明显高于其他不同的病理改变阶段。同时有研究显示: 人胚鼻咽黏膜在 EBV、TPA 和正丁酸的协同作用下可诱发淋巴瘤和未分化癌。这些结果提示, EB 病毒在鼻咽癌病因学上所起的作用, 不像仅仅只是“过客”。

1999 年, 闵华庆、张锦明、洪明晃主编《新编常见恶性肿瘤诊治规范鼻咽癌分册》, 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社。同年 10 月在中国抗癌协会主办的全国恶性肿瘤规范学习班 (天津) 进行推介。

2000 年中山医科大学闵华庆、洪明晃等综合 1986 年以来鼻咽癌的研究成果, 包括流行病学、EB 病毒细胞株的建立、早诊、临床分期、分层综合治疗、救援措施以及预后指标等方面, 获国家级科技进步二等奖。

新中国成立以来, 各级领导都将鼻咽癌防治与研究的主要任务安排在广东, 由中山大学作为主要的负责机构, 特别是自 80 年代初起, 中山医科大学肿瘤防治中心连续负责承担了“六五”、“七五”、“八五”、“九五”和“十五”的国家鼻咽癌攻关课题 6 项; 获国家自然科学基金、国家教委、博士点、省科委、省卫生厅基金 44 项, 以及美国的中华