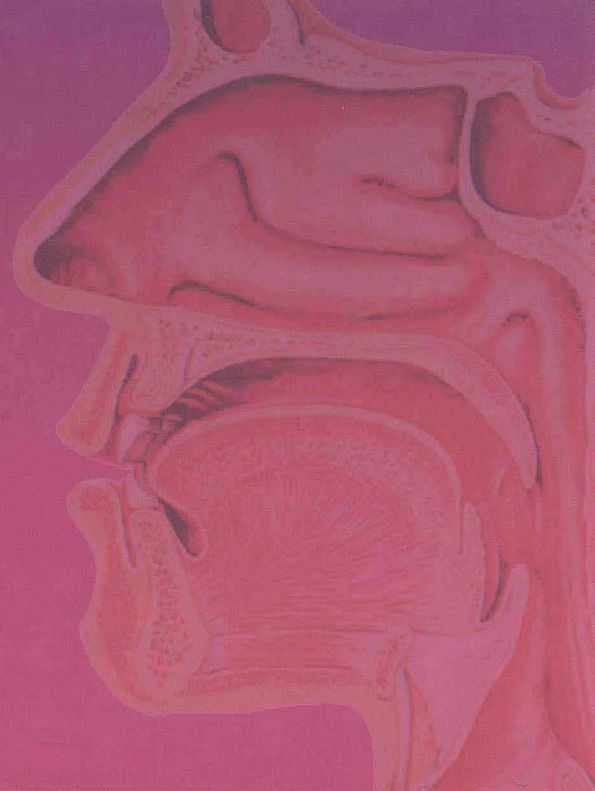




鼻咽癌

诊断和治疗

主 编 王跃建

副 主 编 邓燕明 虞幼军 杨 光 陈伟雄



人民卫生出版社

鼻咽癌诊断和治疗

主 编 王跃进
副主编 邓燕明 虞幼军
杨 光 陈伟雄

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

鼻咽癌诊断和治疗/王跃建主编. —北京:人民卫生出版社,
2013

ISBN 978-7-117-16988-2

I. ①鼻… II. ①王… III. ①鼻咽癌-诊疗 IV. ①R739.63

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第049809号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

鼻咽癌诊断和治疗

主 编: 王跃建

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31

字 数: 754千字

版 次: 2013年5月第1版 2013年5月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16988-2/R·16989

定 价: 190.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|--------------------|
| 王玉凯 | 中山大学附属佛山医院 |
| 王跃建 | 中山大学附属佛山医院 |
| | 佛山市听觉与平衡医学工程技术研究中心 |
| 邓燕明 | 中山大学附属佛山医院 |
| 卢秋霞 | 中山大学附属佛山医院 |
| 卢瑞梁 | 中山大学附属佛山医院 |
| 朱肇峰 | 中山大学附属佛山医院 |
| 任 丽 | 佛山禅城区中心医院 |
| 刘 振 | 中山大学附属佛山医院 |
| | 佛山市听觉与平衡医学工程技术研究中心 |
| 刘悦胜 | 中山大学附属佛山医院 |
| 李凤萍 | 中山大学附属佛山医院 |
| 李洁华 | 中山大学附属佛山医院 |
| 李嘉朋 | 中山大学附属佛山医院 |
| 苏敏谊 | 中山大学附属佛山医院 |
| 杨 光 | 中山大学附属佛山医院 |
| 吴奕珊 | 中山大学肿瘤防治中心 |
| | 华南肿瘤学国家重点实验室 |
| 何少丽 | 中山大学附属佛山医院 |
| 张 宁 | 中山大学附属佛山医院 |
| 张 莉 | 中山大学附属佛山医院 |
| 张国义 | 中山大学附属佛山医院 |
| 张细顺 | 中山大学附属佛山医院 |
| 张剑利 | 中山大学附属佛山医院 |
| 陈伟雄 | 中山大学附属佛山医院 |
| | 佛山市听觉与平衡医学工程技术研究中心 |

陈社安 中山大学附属佛山医院
周晓妮 中山大学附属佛山医院
佛山市听觉与平衡医学工程技术研究开发中心
庞志明 中山大学附属佛山医院
胡维维 中山大学附属佛山医院
钟艳萍 佛山市中医院
袁建伟 中山大学附属佛山医院
徐 韬 中山大学附属佛山医院
唐 隽 中山大学附属佛山医院
陶金华 中山大学附属佛山医院
黄 智 中山大学附属佛山医院
黄伟俊 中山大学附属佛山医院
黄泽黎 中山大学附属佛山医院
崔金环 中山大学附属佛山医院
章成国 中山大学附属佛山医院
虞幼军 中山大学附属佛山医院
佛山市听觉与平衡医学工程技术研究开发中心
魏伟宏 中山大学附属佛山医院

主编简介

王跃建,主任医师、医学博士、教授。佛山市第一人民医院院长,中山大学硕士研究生导师、广东医学院硕士研究生导师、中山医科大学博士后流动站耳鼻喉专业博士后协作导师。获省劳动模范称号,享受国务院政府特殊津贴专家。中国康复医学会听力康复专业委员会常务委员、中国抗癌协会头颈肿瘤外科专业委员会委员、中国残疾人康复协会无喉者康复专业委员会委员、广东省康复医学会常务理事、广东省康复医学会听力及言语康复委员会主任委员、广东省医学会耳鼻咽喉科分会副主任委员、广东省抗癌协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员、广东省医学实验动物管理委员会委员、佛山市医学会副会长、佛山市医学会耳鼻咽喉分会主任委员、《中华耳鼻咽喉-头颈外科》通讯编委、《中华耳科学》编委、《中国耳鼻咽喉-头颈外科》编委、《听力及言语疾病杂志》编委、《广东医学》编委。从事耳鼻咽喉头颈外科专业医、教、研工作 30 余年,曾在专业医学杂志上发表论文 96 篇,主编及参与编写《耳内镜外科学》、《钟世镇现代临床解剖学全集——耳鼻咽喉头颈外科临床解剖学》、《喉科手术学》、《耳鼻咽喉创伤学》、《耳鼻咽喉-头颈外科手术图谱》、《立体颞骨解剖和手术图谱》、《实用微创外科手册》专著 7 部。负责主持及参与了国家、省、厅级科研课题 17 项,先后获得中国博士后科研基金、广东省自然科学基金、广东省科技计划项目、广东省名医工程和佛山市科技专项发展基金等 9 项基金资助。近年获省级成果获奖 2 项、市科技成果一等奖 2 项、二等奖 4 项,获发明专利和实用新型专利 4 项。



序 一

鼻咽癌是我国长江以南及东南亚地区多发恶性肿瘤。鼻咽癌原发部位隐蔽,加之恶性程度高,早期即出现颈部淋巴结转移,严重危害大众健康。随着科学进步、医学基础与临床诊疗和影像学技术不断发展,尤其是调强放疗技术广泛开展,以及内镜微创诊疗手段不断创新,提高了鼻咽癌疗效,已使鼻咽癌诊断与治疗达到新的发展阶段。

值此时刻,王跃建教授组织多位中山大学附属佛山医院专家及中青年骨干编写了《鼻咽癌诊断和治疗》。王跃建教授是享受国务院政府津贴专家,广东省重点学科带头人,在国内率先将耳鼻咽喉与鼻咽癌科统一建科管理,为跨学科规范鼻咽癌的临床诊治起到了示范带头作用。其团队在本研究领域积累了丰富的临床经验,取得了可喜的成绩。本书共 10 章,图片 240 余幅,从临床角度全面总结了当今鼻咽癌诊断、治疗的新技术、新方法,实用性强。鼻咽癌诊疗规范、并发症的预防和治疗、耳鼻咽喉科与鼻咽癌专科跨学科建设是本书特点。本书是一本很好的鼻咽癌科研、临床治疗实用的专业书籍,将为推进我国鼻咽癌诊疗水平的提高发挥作用,对从事头颈肿瘤和耳鼻咽喉科专业医务人员全面了解鼻咽癌临床专业知识大有帮助。祝愿我国鼻咽癌治疗研究不断取得新进展,早日攻克鼻咽癌。

中国科学院院士、北京协和医学院

2012 年 10 月 18 日于北京



序 二

前几天接到王跃建教授让我为这本著作写序的邀请,未加思索就欣然接受。但是当我把这本著作大概浏览一遍之后才发现,写这个序对我来说真的有些艰难。我在鼻咽癌高发的广东省工作了三十年,但是实际上对鼻咽癌知之甚少,特别是近些年鼻咽癌的临床诊疗技术发生了日新月异的变化,从这部著作中我开始重新了解鼻咽癌临床诊疗方面的进展,大有先睹为快的感觉。

我认识王跃建教授是在 1995 年前后,那时他师从我国著名耳鼻咽喉-头颈外科专家王天铎教授,刚刚博士毕业不久就从遥远的北方来到佛山市第一人民医院,由于他的导师和我的导师曾经是同行密友,所以我们很自然地成为朋友。以后的这些年,我们在学术上相互切磋、相互支持,我也曾先后多次参加王跃建教授的成果评审,无论是下咽癌切除后结肠或胃代食管、长段气管切除后重建,还是鼻咽癌放疗后复杂并发症的处理这些临床难题都达到了国内领先水平,可以说我见证了他在学术上迅速成长的每一步,目睹了他领导下的学科发展成为广东省乃至整个华南地区规模最大、设备最先进、技术力量雄厚的省级重点学科和一流学术团队的整个历程。两年前,他充分考虑到广东省鼻咽癌高发的特征,考虑到为了方便患者就医以及有利于耳鼻咽喉科医师与肿瘤放化疗医师的密切合作,在耳鼻咽喉科设置了集鼻咽癌诊断、放化疗与综合性治疗于一体的三级专科,这是医学界的一大创新性举措,我想这也是他能够有资格、有能力来完成《鼻咽癌诊断和治疗》的基本原因。

鼻咽癌是危及人类生命的一类重要的恶性肿瘤,这些年来,放射治疗、化学治疗、生物治疗、鼻内镜外科微创技术、中医药治疗等辅助治疗手段都取得了较大发展。但是目前我们仍然缺少一部以反映现代临床诊疗为主要内容的工具书,为此王跃建教授组织了肿瘤科、耳鼻咽喉头颈外科、神经内科、眼科、口腔科以及护理、检验、影像、病理等各相关领域技术骨干,在参考国外先进技术的基础上,结合自身丰富的临床经验和研究结果,历经一年余完成了这部著作。本书 70 余万字、240 余幅珍贵图片,系统阐述了鼻咽癌相关的检查、诊断、治疗和并发症的处理技术的最新进展,真实地反映了当代鼻咽癌临床诊疗技术的全貌,为临床实践提

供了先进、可靠、适用的诊疗技术和经验。字里行间我能够体会到王跃建教授带领的学术团队为此所付出的艰辛,但更多的是期盼,这部著作必定会成为指导临床工作的重要工具书,也必将为鼻咽癌患者带来更好的生活。

中山大学附属第一医院
2012年9月13日于广州

许迪

前言

近年来,随着对鼻咽癌认识的不断深入,其检查手段和综合治疗方法也日渐完善,同时,PET-CT、MRI、内镜技术等诊断技术以及化学治疗、生物治疗、外科微创技术、中医药治疗等辅助治疗手段也取得了快速发展,特别是调强三维适形放射治疗技术的出现,推动了鼻咽癌放射治疗的发展,诊疗效果明显提高。随着鼻咽癌疗效提高,患者生存期的延长,治疗后的生存质量越来越引起社会和医师的关注,早期诊断和治疗后并发症的预防、处理也成为鼻咽癌诊疗领域的研究热点。

目前,鼻咽癌诊疗技术的发展日新月异,临床医务人员急需一本反映当代鼻咽癌诊疗现状的工具书。为了更好地总结、介绍国内外鼻咽癌诊断与治疗实用性的新进展,我们组织了具有治疗鼻咽癌丰富临床经验的肿瘤科、耳鼻咽喉头颈外科、神经内科、眼科、口腔科以及护理、检验、影像、病理等各相关领域学者、专家,历经一年余,结合各自专业多年临床工作中鼻咽癌诊疗经验,在繁忙的临床工作之余查阅大量资料,编著成书。本书共70余万字、240余幅临床资料图片,通过系统阐述鼻咽癌症状学、诊断与鉴别诊断、治疗和并发症的预防治疗,较全面反映本领域临床技术新进展,将为临床医务人员和医学专业学生了解鼻咽癌的诊断与治疗提供参考和帮助。由于时间紧,编者学识有限,不足之处在所难免,敬请广大读者批评指正。

在本书出版之际,对编写过程中给予指导、帮助的专家,医院领导和教科科的同志,以及全体编写人员的辛勤努力,表示诚挚感谢!

中山大学附属佛山医院,佛山市第一人民医院

王耀建



2012年9月2日于佛山

目 录

第一章 概论	1
第一节 鼻咽癌诊疗历史与现状	1
第二节 鼻咽癌病因	6
第三节 流行病学和筛查	10
第二章 鼻咽部及相邻区域解剖	17
第一节 鼻咽部解剖	17
第二节 鼻及鼻窦的解剖	25
第三节 中耳解剖	33
第四节 内耳解剖	41
第五节 口咽部解剖	45
第六节 脑神经及颅底解剖	47
第三章 鼻咽癌症状和专科检查	55
第一节 鼻咽癌症状	55
第二节 耳鼻咽喉科常规检查	61
第三节 耳鼻咽喉科内镜检查	68
第四节 神经内科检查	76
第五节 鼻咽部活检技术	82
第四章 鼻咽癌实验室检查	89
第一节 血清学实验室检查基础知识	89
第二节 鼻咽癌血清学检查	91
第三节 分子生物学基础知识	95
第四节 鼻咽癌分子生物学检测	104
第五章 鼻咽癌影像学检查	113
第一节 X线检查	113

第二节	CT、MRI 检查	117
第三节	超声检查在颈部淋巴结的应用	155
第四节	核医学检查	174
第六章	鼻咽癌病理学	209
第一节	鼻咽癌病理学基础	209
第二节	鼻咽癌组织病理学	217
第三节	鼻咽癌分子病理学	227
第四节	鼻咽癌细胞病理学	236
第五节	鼻咽癌病理诊断	239
第六节	鼻咽癌预后因素	243
第七章	鼻咽癌诊断	249
第一节	鼻咽癌诊断与鉴别诊断	249
第二节	鼻咽癌临床分期	261
第三节	鼻咽癌治疗策略	269
第八章	鼻咽癌治疗	276
第一节	放射治疗基础知识	276
第二节	常规放射治疗	288
第三节	鼻咽癌适形调强治疗	291
第四节	鼻咽癌近距离治疗	307
第五节	肿瘤化学治疗基础知识	310
第六节	鼻咽癌化学治疗	317
第七节	鼻咽癌分子靶向治疗	327
第八节	鼻咽癌中医药治疗	334
第九节	鼻咽癌其他治疗方法	341
第十节	鼻咽癌远处转移诊断和治疗	350
第九章	鼻咽癌放射治疗后残留、复发与并发症的治疗	357
第一节	耳部并发症	357
第二节	鼻部并发症	368
第三节	眼部并发症	382
第四节	口腔并发症	388
第五节	咽喉及颈部并发症	397
第六节	中枢神经系统并发症	413
第七节	周围神经系统并发症	418
第八节	鼻咽癌放射治疗后残留或复发的保守治疗	422
第九节	鼻咽癌放射治疗后残留或复发的手术治疗	427

第十章 鼻咽癌护理	434
第一节 鼻咽癌患者异常心理评估及护理	434
第二节 鼻咽癌放射治疗患者的评估及护理	438
第三节 鼻咽癌化学治疗患者的评估及护理	441
第四节 鼻咽癌患者的康复指导	449
参考文献	454

师 Voigt 在汉堡的医师学会上报道了他们利用 X 射线为一位 89 岁鼻咽癌患者止痛治疗。20 世纪初,随着 200kv-X 线管的产生,放射治疗正式作为鼻咽癌的主要治疗手段,当时报道的鼻咽癌 5 年生存率为 11.4%。20 世纪 50 年代初期,第一台⁶⁰Co 治疗机在加拿大建成并应用于临床,因为其穿透能力强、皮肤表面剂量低、骨和软组织有同等的吸收剂量以及旁向散射小等优点,在鼻咽癌等恶性肿瘤的临床放射治疗中得到了迅速而广泛的应用,即使到了 21 世纪,在一些发展中国家还发挥着重要的作用。随着⁶⁰Co 治疗机的出现,临床上也开始了鼻咽癌颈淋巴结引流区的预防性照射。1963 年 Massachusette General 医院报道的⁶⁰Co 治疗机治疗鼻咽癌 5 年生存率为 48%。

近距离放射治疗鼻咽癌源于 20 世纪初,当时巴黎的镭研究所(后改名为居里研究所)运用含镭管软木塞进行腔内治疗的方法治疗了第一例鼻咽癌患者。此后 1940 年 Crowe 等也采用镭治疗鼻咽癌患者,但当时的治疗是失败的,其原因是鼻咽肿瘤巨大,而镭照射有效距离短,剂量达不到肿瘤基底部。1943 年 Martin 等首先采用 X 射线治疗鼻咽癌,使肿瘤缩小至一定程度后加镭治疗提高照射剂量,使疗效得到了提高。20 世纪 50 年代美国 Henschke 提出后装近距离放射治疗技术并使用高剂量率的¹⁹²Ir,使近距离放射治疗发生了根本的变化,实现了个体化和高精度的治疗。

在国内,香港地区也在 1930 年报道镭治疗的效果,但治疗效果不理想并伴随较为严重的副作用。20 世纪 40 年代上海、北京以及广州成立放射治疗专科采用镭治疗和 X 线照射治疗鼻咽癌,50 年代上海镭锭医院报道 5 年生存率不到 20%,⁶⁰Co 治疗机应用于临床后鼻咽癌 5 年生存率提高到了 54%。1996 年,张恩熙教授提出“面颈联合野”,将原发灶、咽旁间隙和颈部转移淋巴结作为一个连续的靶区,减少了剂量的重叠和遗漏,以此取代之前的耳前野,鼻咽癌的放射治疗方式趋于更科学、更合理。而随后开展的临床试验也进一步验证了这种方法的可行性。

化学治疗用于鼻咽癌约有 30 年的历史,已由单药治疗发展至多药联合化学治疗。在过去的 20 余年中,化学治疗作为一种对鼻咽癌的标准疗法,仅限于对复发或转移癌的姑息治疗。近 10 余年来,化学治疗联合放射治疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究在许多中心进行。放射治疗是鼻咽癌的基本治疗手段,可以取得较高的局部控制率,但由于其生长迅速以及高转移特性,使该病存在着较高的治疗失败率。因此,为进一步提高鼻咽癌的治疗水平,人们一直在研究包括化学治疗在内的综合治疗手段。总的来看,1970 年以前,鼻咽癌的治疗为放射治疗占主导,1970 年后化学治疗方法开始应用,而 1970 年至 1990 年这段时间,报道的化学治疗研究多来自于个别中心入组的小样本、非随机设计的回顾性试验,有些甚至是医师个人的经验总结,且报道之间的结果存在一定矛盾,对临床指导的证据力度并不那么充分。而在给药方式上,也曾经历过半身化学治疗(下行型)和经颞浅动脉或面动脉逆向插管化学治疗(上行型)的阶段,目前局部化学治疗的方式已被淘汰。1990 年后,鼻咽癌的化学治疗才开始走向正轨,这也得益于设计良好的前瞻性临床试验的开展。里程碑式的研究出现在 1998 年,美国 Wayne 州立大学 AL-Sarraf. M 报告 Intergroup 0099 的研究结果,奠定了同期放射化学治疗联合辅助化学治疗在中晚期鼻咽癌中的地位,但研究设计等方面的问题在亚洲高发区的应用证据还存在争议。

二、鼻咽癌诊疗现状

伴随对鼻咽癌生物学行为认识方面的提高以及在临床分期指导下的循证医学证据逐渐充分,鼻咽癌的综合治疗也日渐完善,治疗疗效也有明显的提高。以 MRI 为基础的影像学

检查为临床分期以及靶区勾画提供了更为客观准确的参考标准。目前较为公认的观点认为,对于临床早期鼻咽癌采用单纯放射治疗疗效较好,而局部晚期的患者采用同期化学治疗较单纯放射治疗可以更大程度地提高局部控制率和生存率,成为标准治疗模式,顺铂仍是作用较肯定的药物。对于复发转移的患者,治疗效果仍不够理想,铂类为基础的联合方案化学治疗仍是其主要方法。而生物靶向治疗仍处于临床研究阶段,其临床应用的证据力度还不充分。随着鼻咽癌患者生存时间渐延长,患者的生存质量问题越来越被重视。

1. 临床分期 肿瘤分期的目的是通过临床客观检查明确肿瘤的客观范围、指导合理治疗方案的制订、评估疗效及预后,同时又便于不同国家、不同单位间的学术交流。鼻咽癌作为我国最为常见的头颈部恶性肿瘤,其临床分期在不同时期国内外有不同的分期标准,其采用的分期标准与当时的医疗水平、尤其是影像学检查以及对鼻咽癌治疗的临床经验及认识密切相关。国内的鼻咽癌 TNM 分期先后经历了 1959 年天津、1965 年上海、1979 年长沙、1981 年广州分期和 1992 年福州分期,以及 1977 年的香港何氏分期。

国际上最早的鼻咽癌临床 TNM 分期方法由国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)于 1962 年推出。以前欧洲多使用 UICC 分期,而美国则使用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on cancer, AJCC)制订的分期。随着临床资料的积累和现代影像手段的介入,UICC 和 AJCC 分期均分别经历了多次更新,至 1997 年共同建立了 UICC/AJCC 分期第 5 版,2002 年建立了 UICC/AJCC 分期第 6 版。

国内分期进展方面,2008 年 12 月在广州召开的全国肿瘤放射治疗学术会议上,鼻咽癌 2008 分期(08 分期)被提出,相比 92 分期,08 分期采用 MRI 作为影像学基础,对软组织的分辨率有较强优势,更为客观化;评价依据摒弃了部分旧的解剖结构而增加了新的定义如“咀嚼肌间隙”,对旧分期进行了精简,更具实用性;引入美国肿瘤放射治疗协会(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)颈部淋巴结分区标准,为将来与 UICC/AJCC 国际分期接轨提供了依据。而国际上 2010 年 UICC/AJCC 公布了最新第 7 版肿瘤 TNM 分期,在鼻咽癌方面,将咽后淋巴结转移纳入 N_1 并将以往分期划归为 T_2 的鼻腔、口咽侵犯归为 T_1 。

2. 影像学诊断工具 鼻咽癌的准确评估不但需要详细的临床查体,具有不同优势的影像学检查也必不可少,目前对于鼻咽原发灶、颈部淋巴结以及远处转移评价主要依赖于 CT、MRI、胸部 X 线片、B 超、ECT 等影像学手段。MRI 因其特殊的成像原理,具有多参数、多方位成像的优点,对软组织分辨率较 CT 更为清晰,能更准确地判断鼻咽癌局部侵犯的范围,成为判断原发灶的标准影像检查手段。在对区域淋巴结转移的判断方面,MRI 和 CT 类似,主要依赖形态学特征,对病灶良恶性仍难以区分。胸部 X 线片、腹部 B 超和骨扫描,虽然各自具有较大的局限性,但仍然是目前鼻咽癌远处转移检测的主要常规手段。PET-CT 结合了 PET 功能显像和 CT 解剖成像各自的优势,在肺癌及淋巴瘤等肿瘤方面有较高的应用价值,因其通常采用 ^{18}F -葡萄糖为示踪剂,对鼻咽癌的判断方面也存在假阳性和假阴性判断,可作为 MRI 等资料以外的补充参考。

3. EB 病毒为基础的肿瘤指标 EB 病毒与鼻咽癌的发生发展有着密切的联系,其相关的病毒指标如:VCA-IgA, EA-IgA 和 EBV-DNA,成为反映鼻咽癌分期、预后、监测治疗疗效方面的有效肿瘤指标。而近年发现血清/血浆 EBV-DNA 来源于肿瘤细胞,可较好反映体内的肿瘤负荷,较之旧病毒学指标更为灵敏而且具有特异性,其检测方法以荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术应用最为广泛。越来越多的研究显示 EBV-DNA

拷贝数的高低与鼻咽癌复发转移及预后密切相关。中国版 NCCN(National Comprehensive Cancer Network, 国立综合癌症网络)鼻咽癌指南(2009 版)中,新增加了 EBV-DNA 荧光定量法检测指标。而在将来的临床分期、治疗策略制订,对血浆/血清 EB 病毒 DNA 水平进行动态测定将具有更重要的意义。

4. 精确放射治疗的影响 三维适形放射治疗(3-dimensional radiation therapy, 3DCRT)和适形调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)的出现让肿瘤的放射治疗进入了精确时代,两者都基于 CT 定位后采集断层图像进行虚拟三维结构重建,并根据虚拟重建图像应用 TPS 进行计算机设计。相比 3DCRT 技术,IMRT 首先对靶区进行剂量分布的设定,通过 TPS 进行逆向计算从多个计划中筛选较佳的治疗计划,可以在保护重要器官的同时给予肿瘤组织以致死量的放射治疗,且不需要多次改变照射野。IMRT 减少了野与野之间衔接的重叠(热点)和遗漏(冷点),更好地满足临床放射治疗医师的要求,可明显减少放射并发症和提高患者治疗后的生存质量,尤其是针对临床上晚期病例常常出现肿瘤自身形状比较怪异包绕危及器官的“凹形靶区”的特殊情况。靶区勾画仍然是精确放射治疗无法回避的难题,尽管国内外各治疗中心都报道了 IMRT 靶区勾画的文献,但诸如是否再程计划(replanning)、N₀ 颈淋巴结的照射范围、诱导化学治疗后的靶区勾画以及 IMRT 正常组织限量等方面问题仍需要解决。

5. 化学治疗模式的改变 20 世纪 80 年代初,美国 Wayne 州立大学 Kish. T. A 和 AL-Sarraf. M 报告 DDP 联合氟尿嘧啶(PF)对头颈肿瘤有协同作用,而此联合方案对鼻咽癌仍有较高的有效性,Intergroup 0099 研究在 1998 年报道后奠定了同期放射化学治疗联合辅助化学治疗在中晚期鼻咽癌的地位。高发区的研究者报道的大部分结果以及近年来的 meta 分析都支持同期化学治疗对局部中晚期鼻咽癌的优势。尽管包括了 oxaliplatin 等同期药物被报道,但 cisplatin 是被肯定的药物。辅助化学治疗的临床价值基本被否定,而诱导化学治疗的意义还存在争议。20 世纪 90 年代以来,包括紫杉类的第三代药物在头颈肿瘤方面显示较大优势,2007 年 TAX323 和 TAX324 两项Ⅲ期临床试验验证了 TPF 诱导化学治疗方案可明显提高局部晚期头颈肿瘤的生存率。目前头颈肿瘤的综合治疗模式越来越倾向于有效的诱导化学治疗后再予局部治疗。2009 年香港 Hui 等报道的 TP 方案诱导化学治疗联合同期放射化学治疗与单纯同期放射化学治疗的Ⅱ期临床试验结果对比显示,其 3 年的 PFS 和 OS 分别为 88.2%和 94.1%,且对阳性淋巴结的控制更为优越。但紫杉类联合方案化学治疗在鼻咽癌中Ⅲ期临床试验的效果还需拭目以待。2012 年广州中山大学 chen 等在 Lancet Oncology 上报道的Ⅲ期研究结果否定了辅助化学治疗的作用。

6. 生物治疗 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)因其在头颈肿瘤的表达率高达 80%以上,其与肿瘤细胞的增殖、死亡和分化转移有关,成为近年来研究最热的靶点之一。目前,EGFR 单克隆抗体西妥昔单抗(cetuximab)和帕妥珠单抗(pantuzumab)被批准用于转移性头颈鳞癌的治疗。2006 年,Bonner 等的研究结果给头颈肿瘤的治疗带来了曙光,其研究显示同期 cetuximab 治疗较单纯放射治疗组在中位局部控制时间和中位总生存时间分别延长了 9.5 个月和 19.7 个月。在Ⅱ期临床试验中,EGFR 单克隆抗体尼妥珠单抗(nimotuzumab、h-R3、泰新生)联合放射治疗对局部晚期鼻咽癌有效。2009 版的 NCCN 指南中国版,新增加分子靶向药物尼妥珠单抗(泰新生)作为治疗鼻咽癌的一线药物。而针对 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物吉非替尼

(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)治疗效果不甚理想。在国内,研究者也关注基因(gene)治疗的疗效。Pan等总结了采用重组人p53腺病毒的基因药物联合放射治疗治疗鼻咽癌的疗效,其研究结果显示联合组在局部控制方面的优势高于单纯放射治疗组,在延长生存时间方面有优势,但其统计学意义不明显。另外,免疫治疗如CIK(cytokine-induced killer,细胞因子诱导的杀伤细胞)等方法的疗效仍停留在半临床研究阶段,EBV特异性的CTL(cytotoxic lymphocyte,细胞毒性T淋巴细胞)治疗初步显示出较好的苗头。

7. 治疗毒性 放射治疗联合化学治疗在带来生存获益的同时也增加了治疗的毒性,这是毋庸置疑的,也必须引起临床医师的高度注意。尽管常规放射治疗时代提出了“面颈联合野”,将原发灶、咽旁间隙和颈部转移淋巴结作为一个连续的靶区,减少了剂量的重叠和遗漏,早期患者可以通过与近距离放射治疗结合的方式减少治疗毒性,但晚期患者需要给予肿瘤区域超过部分正常组织耐受的剂量,引起腮腺损伤、放射性脑损伤等并发症的风险仍然较高。即使采用IMRT,情况会有所好转,但当肿瘤侵犯或靠近危及器官时,治疗计划的取舍仍较为困难。另外,目前IMRT通常采用的SIB给量的模式往往导致肿瘤区的单次剂量超过2Gy/f,而关于放射生物耐受剂量的资料还不完善,晚期的毒性作用还需要长期观察。

临床中绝大部分患者需要放射化学治疗综合治疗,毒性增加也是必然的。Wee的同期放射化学治疗研究中,3度的口腔黏膜炎的发生率达到75%。中国台湾省Lin等采用PF为同期方案,较之单药DDP方案,3~4度的口腔黏膜炎和中性粒细胞减少的发生率增加45.4%和4.3%。Lee在NPC-9901的研究报道中指出同期化学治疗的毒性作用明显高于单纯放射治疗组(83% vs 53%, $P < 0.001$),最大急性毒性中,排在前面的是口腔黏膜炎(61%)和白细胞减少(30%),其中2例死于败血症。

而晚期毒性方面,NPC-9901报道的5年和8年的OS统计学并无意义(68% vs 64%, 64% vs 54%, $P = 0.22$)。两组死亡原因中,治疗相关性(treatment related)死亡在CRT组高于RT组(1.7% vs 0%),而偶然死亡(incidental death)在CRT组也占到一定比例,包括感染(2.9%)、二重癌(2.9%)、自杀(1.2%)等,这些因素也许限制了OS的获益。晚期毒性发生率高达28%,主要包括颈部纤维化、脑神经损伤、中耳毒性等。

8. 复发转移的治疗 虽然大部分中晚期患者可以通过放射治疗或联合化学治疗使得肿瘤得到较好的控制,但仍有15%~58%的患者会因局部失败而不得不面对再次治疗。因分期不同,治疗后出现远处转移率介于10%~30%,其中以骨、肺和肝最为常见。这部分患者一般预后不佳,中位生存时间只有11个月,治疗也比较棘手。局部复发的病灶,无论是中期还是晚期,都可以采用放射治疗,目前随着放射治疗技术的改进,3DCRT、IMRT、立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)、立体定向手术(stereotactic radiosurgery, SRS)以及近距离放射治疗等应用于临床,相比常规放射治疗,一定程度上减少了对周围正常组织的放射损伤,但鼻咽出血坏死以及脑神经损伤仍较难回避。而对于选择性较为局限(T_{1-2})的病灶,近年来术科发展起来的鼻内镜手术可以更为直观微创地切除肿瘤。

以化学治疗为主的综合治疗一直是治疗转移性鼻咽癌的主流,尽管目前国内外报道的资料已较多,但无论是单药还是双药、三药甚至多药联合方案,还是有无联合第三代新的化学治疗药物,绝大部分的研究表明未有明显优势。PF联合化学治疗仍是目前被广泛接受的、疗效较为肯定的化学治疗方案。目前联合cetuximab的综合治疗在转移性头颈肿瘤表现出优势,但在鼻咽癌中的证据还不充分。