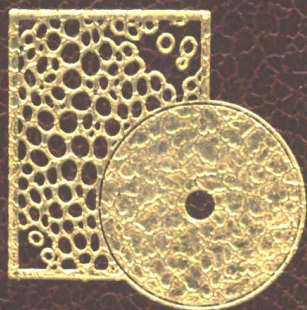




鼻咽癌 临床与 实验研究

李振权 潘启超 陈剑经 主编

——NASOPHARYNGEAL CARCINOMA——
——CLINICAL AND LABORATORY RESEARCHES——

鼻咽癌 临床与 实验研究

李振权
潘启超 主编
陈剑经

广东科技出版社

鼻咽癌临床与实验研究

李振权 潘启超 陈剑经主编

广东科技出版社出版

广东省新华书店发行

广东新华印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 23.5印张 24插图 500,000字

1983年12月第1版 1983年12月第1次印刷

统一书号14182·119 精装本定价6.50元

主 编

李振权 潘启超 陈剑经

编 者

(按姓氏笔划排列):

王尚德 区宝祥 区深明 刘广森

孙振权 李 瑛 李万钧 李孟达

李景廉 陈以慈 陈灼怀 陈效莲

陈爱楣 闵华庆 吴荫棠 张 锋

张恩黑 张锦明 陆献瑜 卓大宏

宗永生 钟会墀 祝家镇 黄 迪

黄铎香 黄家琛 黄腾波 梁培根

曾其祥 程观树 简志翰 廖仿荣

蔡体育 潘丽珍 潘国英

责任编辑

邵水生

装帧设计

曹 磊 曾金城

摄 影

陈志明 孙振权

插 图

朱干文 朱锦柳

前 言

我国南方是鼻咽癌高发区，尤以广东、广西两地的发病率较高。根据广东省的普查结果，鼻咽癌的患病率为39.84/10万人口；中山医学院附属肿瘤医院，在1964年至1982年间，共诊治恶性肿瘤159,396例，其中鼻咽癌51,103例，占全部肿瘤的32.06%，足见其严重性。

清代《医宗金鉴》就记载有与鼻咽癌颈淋巴结转移相类似的“上石疽”。1837年Durand-Fardel首次报告鼻咽癌病例。1958年随着全国肿瘤防治工作的开展，鼻咽癌的基础理论和临床研究也相应发展起来。谢志光等通过总结大宗的鼻咽癌病例，提出临床分期和分型；梁伯强等对鼻咽癌的病理组织分类和生物学特性提出了新的见解。七十年代以来，广东省广泛地进行了鼻咽癌的流行病学和病因学的调查研究，初步摸清了鼻咽癌的流行情况。自从发现Epstein-Barr (EB) 病毒与鼻咽癌的发病有关以后，我国各地都相应地将EB病毒血清学应用于临床实践。同时，在遗传、微量元素、化学致癌和EB病毒DNA酶，以及鼻咽癌早期诊断和治疗等方面进行了研究。我国鼻咽癌的研究成果，曾多次在国际癌症会议上报告，引起了国际上学术界的关注。1980年中山医学院肿瘤研究所被定为世界卫生组织癌症研究协作中

心；1981年12月世界卫生组织西太区办事处在我国（广州）首次召开了国际鼻咽癌研讨会；1982年9月第四届国际鼻咽癌会议在吉隆坡召开。一个国际范围的鼻咽癌协作研究正在开展。

本书主要根据中山医学院附属肿瘤医院和肿瘤研究所近二十年来基础理论和临床实践的研究成果编写。目的在于，总结过去，推动临床实践和基础理论研究进一步提高。

全书共九章，分别介绍了鼻咽癌流行病学、发病学、组织胚胎学、病理学以及临床等方面的研究情况，其中部分章节尚属探索性资料。由于我们的水平所限，可能有错误和遗漏，希望同道们指正，以便再版时充实、提高。

在本书编写过程中，中山医学院附属肿瘤医院、肿瘤研究所有关科室、中山县肿瘤研究所以及四会县卫生局等单位提供宝贵资料，林浩皋、何平樱、陆彝芬、曹弃元、罗惠玲、张万团、范顺发、何友兼、吴宝、简少文、卢泰祥、陈成钦、黎德珠、潘甜美、夏月英、朱兰才、张振农、凌启南等同志参加了部分编书工作，特此致谢。

李振权

1983年夏

目 录

第一章	鼻咽癌防治研究概况	1
第一节	历史回顾	1
第二节	研究现状	3
第二章	鼻咽癌的流行病学	12
第一节	鼻咽癌在世界的流行情况	12
第二节	鼻咽癌在中国的流行情况	26
第三节	鼻咽癌在广东的流行情况	42
第四节	高发区鼻咽癌发病动态	47
第五节	鼻咽癌发病因素分析	57
第六节	鼻咽癌普查	67
【附】	广东部分地区486,786人肿瘤普查的结果	68
第三章	鼻咽部的解剖学、组织学与发生学	75
第一节	鼻咽部的解剖学	75
【附】	颅底和脑神经解剖概要	82
第二节	鼻咽部组织学与发生学	83
第三节	鼻咽上皮细胞和淋巴细胞的相互关系及作用	92
第四章	鼻咽癌病因学研究	98
第一节	概述	98
第二节	Epstein-Barr病毒与鼻咽癌	99
第三节	EB病毒血清流行病学	108
第四节	EB病毒的抗原表达	111
第五节	EB病毒特异性DNA酶的研究	118
第六节	鼻咽癌病因学的动物实验研究	121
【附】	动物自发性鼻咽癌	126
第七节	微量元素与鼻咽癌	128
第八节	鼻咽癌与遗传易感性	131
第五章	鼻咽部的增生与化生性病变	148
第一节	鼻咽癌的早期发现与鼻咽增生性病变	143
第二节	鼻咽增生性病变患者VCA抗体水平的分析	144
第三节	鼻咽粘膜增生性病变患者EBNA抗体水平的分析	146

20519 — 6.502
82/7/26 — 9801/20

第四节	鼻咽部的化生性病变·····	149
第六章	鼻咽癌病理学和细胞生物学特征·····	154
第一节	鼻咽癌病理分型的历史、现状与评价·····	154
第二节	鼻咽癌的组织学类型·····	159
第三节	鼻咽部癌变过程的形态发生学·····	168
【附】	追踪11年的典型病例·····	169
第四节	其他鼻咽部肿瘤的病理组织学·····	170
第五节	鼻咽癌脱落细胞学·····	177
第六节	鼻咽癌的细胞生物学特性·····	188
第七章	鼻咽癌的临床表现和诊断·····	199
第一节	临床表现·····	199
【附】	儿童鼻咽恶性肿瘤·····	209
第二节	临床诊断·····	211
第三节	临床分期与分型·····	285
第四节	鉴别诊断·····	244
第八章	鼻咽癌的治疗·····	258
第一节	放射治疗·····	258
第二节	化学治疗·····	271
第三节	手术治疗·····	297
第四节	免疫状态及免疫治疗·····	312
第五节	中西医结合及其他治疗探讨·····	327
第九章	鼻咽癌的预后、护理和康复·····	344
第一节	预后·····	344
第二节	护理·····	361
第三节	康复·····	371

第一章 鼻咽癌防治研究概况

第一节 历史回顾

鼻咽癌在我国是一种常见的癌瘤,在广东省的发病率尤高,曾有“广东瘤”之称。人类很早就有患鼻咽部恶性肿瘤的历史。据报告,在公元前3000~3500年间,在东北非和中东人的颅骨标本中,曾看到有鼻咽部受恶性肿瘤侵犯的迹象⁽¹⁾。经后来考证,其中一个古罗马埃及人可能曾患鼻咽癌⁽²⁾⁽⁸⁾。Durand-Fardel (1837)⁽⁴⁾最早报告这种病例。Michaux⁽⁵⁾首次作出病理证实。到1901年, Jackson⁽⁶⁾收集世界文献仅得18例。1911年, Trotter⁽⁷⁾描述鼻咽癌引起的Trotter氏三主征(包括听力障碍、软腭运动障碍和三叉神经痛等)。直到1921年,法国的Regaud和德国的Schmincke⁽⁸⁾各自报告病例,描述所谓淋巴上皮癌的病理结构,并将其与癌和肉瘤鉴别。其后,相继报告者甚多。

在我国,二千年前的《内经》已有肿瘤的记载,且历代医籍中都有与鼻咽癌病状相似的论述。如《难经》与华佗《中藏经》中说:“肝气逆则头痛、耳聋、颊赤”;“入连在脑者,则名曰真头痛”。这与鼻咽癌的头痛症状相似。“胆移热于脑,则鼻渊”,“鼻渊者,浊涕下不止也”,“传为衄蔑,瞑目(目暗也)故得之气厥也”。这些描述,特别是说鼻渊可有鼻衄,最后目暗,与鼻咽癌的颅神经侵犯很符合。

1923年, Thomson⁽⁹⁾在广州博济医院(即现在中山医学院附属第二医院),收集颈部淋巴肉瘤90例报告。推想其大部分都是颈淋巴结转移癌,并可能来自鼻咽部。自程玉馨⁽¹⁰⁾(1935)和秦光煜⁽¹¹⁾(1940)报告经活检证实的鼻咽癌病例后,全国许多省市相继有鼻咽癌病例报告。梁伯强著文中指出:1965年为止,全国已有23个省包括49个城市报告了鼻咽癌12,000例以上⁽¹²⁾。中山医学院附属肿瘤医院⁽¹³⁾1964~1982年共诊治恶性肿瘤159,396例,鼻咽癌占51,103例(占32.06%)。

1958年,中山医学院曾在广东西部五个县普查了20岁以上居民44万余,发现鼻咽癌的发病率在各地区有所不同,可相差4~5倍。该院又在广州市和电白县的水东镇,对8,600余居民作了较详细的检查,发现鼻咽癌的患病率约为1.2%。广西选点细查的结果,居民中鼻咽癌的发病率也与广州市和水东镇相近。这样就初步摸索了鼻咽癌的发病情况⁽¹⁴⁾,从而使鼻咽癌研究从临床分析转入流行病学的调查研究。

1961年4月,在中山医学院召开了第一届全国鼻咽癌研究专题讨论会,梁伯强、谢志光、金显宅等肿瘤专家参加了这次会议,并对下列八个专题进行了讨论:1.正常鼻咽的解剖学、组织学和组织发生学;2.鼻咽癌的组织学类型;3.鼻咽癌的临床病理分析;4.

鼻咽癌的临床分型；5.鼻咽癌免疫、生物化学和组织化学；6.复制鼻咽癌模型和建立鼻咽癌瘤株；7.鼻咽癌的诊断；8.鼻咽癌的治疗。梁伯强等⁽¹⁵⁾还根据50例鼻咽癌尸检，500例活检和对100例放射治疗病人追查的研究结果，提出一个较全面、按组织分化程度去划分的分类法，并把鼻咽癌分为三大类，六个型，这为我国鼻咽癌病理分类奠定了基础。谢志光等⁽¹⁶⁾根据100例晚期鼻咽癌的临床观察，将晚期鼻咽癌分为颅神经型（N型）、颈淋巴结广泛转移型（L型）和颈淋巴结局限性转移合并颅神经型（LN型）。他们还根据临床观察所得到的资料，阐明鼻咽癌的生物特性，为鼻咽癌的临床分型提出了依据。

在1962年第8届国际肿瘤会议上，由梁伯强提出有关鼻咽癌病理分型研究的报告。

1964年在广州建立了以鼻咽癌防治为重点的华南肿瘤医院（即现在的中山医学院附属肿瘤医院）和中山医学院肿瘤研究所，为鼻咽癌的防治研究，提供了较良好的条件。1964年，华南肿瘤医院用暂时阻断下半身血循环，并静脉注射氮芥的疗法（简称半身化疗），治疗晚期鼻咽癌，获得了较好的效果⁽¹⁷⁾。1965年，该院召开了半身化疗的现场交流会，为中晚期的鼻咽癌治疗提供了一条比较有效的途径。在此期间，中山医学院附属肿瘤医院改进了分段放射治疗方法，使鼻咽癌放疗后的五年生存率达到49.5%⁽¹⁸⁾。

自从1969年周恩来总理在第三届全国肿瘤工作会议指出“肿瘤是一种常见病、多发病”之后，医务工作者深入基层、农村，开展肿瘤普查工作。中山医学院附属肿瘤医院和肿瘤研究所在1970~1972年间，开展了以鼻咽癌为主的肿瘤普查，初步摸清了广东省鼻咽癌发病情况和规律，发现广东以珠江三角洲和沿西江的各县鼻咽癌发病率尤高。国内其他省份（如广西壮族自治区），海边地区高于其他地区；湖南省则在邻近广东省的地区高于其他地区⁽¹⁹⁾。李振权⁽²⁰⁾在肿瘤普查中，发现鼻咽粘膜增生病变，并认为鼻咽粘膜增生病变可能为鼻咽癌的癌前病变。这为鼻咽癌防治的研究提出了新课题。中山医学院附属肿瘤医院、中山医学院肿瘤研究所和广州中医学院，先后在中山县和四会县建立了以防治鼻咽癌为重点的肿瘤防治点。同时在中山市内，建立了我国第一个鼻咽癌病区，使鼻咽癌的防治研究逐步深入开展，并取得了一定成果。这些成果曾先后在1962年第八届国际癌症会议、1974年第十一届国际癌症会议、1975年亚太地区肿瘤工作会议、1978年第十二届国际癌症会议和1980年在纽约举行的中美科学家癌症联合会上报告。

自从1964年Epstein和Barr⁽²¹⁾发现一种新型的人类疱疹病毒（后定名为EB病毒）、1966年Old⁽²²⁾等检测鼻咽癌病人血清中存在EB病毒抗体和de-Thé等⁽²³⁾（1969）从鼻咽活检组织培养携带EB病毒的类淋巴母细胞之后，对鼻咽癌进行EB病毒血清流行病学研究便广泛地展开，从而使鼻咽癌防治研究上出现崭新面貌。1980年，中山医学院肿瘤研究所被世界卫生组织指定为世界卫生组织癌症研究协作中心之一，主要从事鼻咽癌的防治研究。1981年12月，世界卫生组织西太区办事处在广州召开国际鼻咽癌学术讨论会，我国的李振权被选为会议主席。大会讨论内容涉及鼻咽癌流行病学、病因学、早期发现、普查、病理、临床分型、治疗等。会议对鼻咽癌的病理分型和临床分期方法取得了比较一致的意见。这次会议展示了亚太地区开展鼻咽癌防治研究协作的良好前景。1982年9月，第四届国际鼻咽癌讨论会在吉隆坡召开，曾毅、李振权代表我国出席会议。

此外,全国还建立了鼻咽癌协作组,由广东省任组长,广西、湖南、福建任副组长,并先后二次在广州、一次在长沙召开鼻咽癌研究协作组交流会。同时,又先后在福州、南宁召开鼻咽癌专题研究会议,对鼻咽癌的研究起到了一定的推动作用。

第二节 研究现状

一、流行病学

多年的临床实践证明,鼻咽癌的发病率,往往因地区、种族和年龄的不同而异。中国的南方,特别是广东省的中部和西部(肇庆、佛山和广州地区),是鼻咽癌的高发地区。其中尤以四会县最高,男性为25.29/10万人口,女性为12.17/10万人口(1971~1980);中山县次之,男性为20.45/10万人口,女性为8.88/10万人口(1970~1979)。在香港,男性为24.8/10万人口,女性为10.2/10万人口。在新加坡的广州人,男性为29.1/10万人口,女性为11.0/10万人口。在加利福尼亚的中国人,男性为14.6/10万人口,女性为7.7/10万人口。欧美的白种人,鼻咽癌的发病率很低,一般在1/10万人口以下^[13]。

在中国,鼻咽癌的年平均死亡率,男性为2.49/10万人口,女性为1.27/10万人口。南方五省(广东、广西、湖南、福建和江西)中,鼻咽癌年平均死亡率为4.35/10万人口,各占该省恶性肿瘤死亡率的第三至第七位^[10]。五省中的高发中心位于地域上连成一片的广东中部、广西东部和湖南南部,并由此向四周递减。但亦有与高发中心不相连的高发县(>9/10万人口)。在广东以四会县的鼻咽癌死亡率最高。广东东部的梅县地区最低,男性为5.42/10万人口,女性为1.97/10万人口。其中五华县为全省鼻咽癌死亡率最低发的县,男性为2.89/10万人口,女性为1.11/10万人口^[13]。

从广东全省四种调查资料(死亡率、普查现患率、活检恶性肿瘤构成比和由全省活检计算的最低发病率)以及对中山县防治点的动态观察结果说明,鼻咽癌的发病率和死亡率都相当稳定。美国近30年,鼻咽癌的发病率虽低,但也相当稳定。这说明,鼻咽癌的发病因素可能是相对稳定的。

从上面的统计资料可以看出,不论是高发或低发地区,在性别上,鼻咽癌的发病率男性均为女性的2~3倍。在中国的大陆,鼻咽癌发病率年龄曲线由20岁开始上升,至50~60岁年龄组为最高峰。在香港,45~54岁年龄组为发病最高峰的年龄组,达98/10万人口^[24]。但在鼻咽癌的低、中发病区(如非洲某些地区),发病年龄曲线呈现双峰现象,开始出现的高峰在10~19岁年龄组。这种现象未在中国鼻咽癌病人中出现。

二、病因与发病因素

流行病学的调查提示,鼻咽癌的发生与遗传倾向性和环境致癌因素都可能有关,很可能是由遗传易感性的个体,接受了致癌物的作用而发生的。

(一) 环境致癌因素

中山医学院肿瘤研究所,对广东的外环境调查发现,鼻咽癌高发区的大米、水中微量元素镍的含量较低发区为高。在男性鼻咽癌患者头发中,镍的含量也较高。体外试验表明,镍能诱发染色体畸形,能提高姐妹染色单体交换率。动物实验也表明:镍能促进亚硝胺诱发鼻咽癌,提示镍可能是促癌因素⁽²⁵⁾。许多报告提出,人吸入某些物质(煤油、蚊香、柴草等)燃烧后的烟雾,可能与鼻咽癌有关。这些烟垢含芳香族多环烃化合物,而这些物质在动物实验中又可诱发鼻咽癌。实验证明,用两种杂环亚硝胺-亚硝基吗啉和二亚硝基哌嗪,亦能诱发大鼠鼻咽癌。这两种杂环亚硝胺对鼻咽癌不仅有较高的选择性,而且致癌率也高⁽²⁶⁾。在广东鼻咽癌高发区的四会县、中山县,对鼻咽癌病人的唾液和尿进行亚硝酸盐含量检测,发现鼻咽癌病人的唾液和尿的亚硝酸盐,均高于对照的健康人⁽²⁷⁾。在广东高发人群的传统食物中,咸鱼是自幼年开始惯用的食物。在香港和洛杉矶的病例调查中已经发现,咸鱼与鼻咽癌的发生有密切相关。并且发现咸鱼中含具有诱发癌瘤的二甲基亚硝胺化合物。这是一种有中等度活性的致癌物。同时,也已证实用咸鱼喂大鼠,可以诱发出鼻腔癌和副鼻窦癌⁽²⁸⁾。

伊藤⁽²⁹⁾最近证明,大戟科和瑞香科植物的提出物含有能激活EB病毒的成份,并提出此类物质可能为癌瘤的促进因子的假说。

(二) EB病毒

目前已成功地从鼻咽癌组织中培养建立了带有EB病毒颗粒、病毒核酸和病毒抗原的类淋巴母细胞株。我国所建立的20多株⁽³⁰⁾⁽³¹⁾,均证明带有EB病毒抗原。同时,有些细胞株在电镜下找到了形态与EB病毒相同的典型的疱疹型病毒颗粒。近年,我国先后在北京、广东等地建立了鼻咽上皮细胞株⁽³²⁾。抗补体免疫荧光法⁽³³⁾和补体免疫酶法,均能从鼻咽癌活检组织中检出EB病毒核抗原(EBNA)⁽³⁴⁾。用核酸分子杂交技术,证明鼻咽癌组织内含有EB病毒的基因组。它主要存在于癌细胞核内⁽³⁵⁾。EBNA和EBV-DNA只出现于低分化和未分化癌,而多数报告认为未见于高分化鳞癌。

鼻咽癌病人血清均含有EB病毒的几种有关抗原(VCA⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾、EA⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾、CF/S⁽⁴⁰⁾、EBNA⁽⁴¹⁾)的相应抗体。而且高滴度抗体的百分率和抗体滴度的几何平均值,都显著地高于头颈部和其他部位的癌瘤病人和正常人。这些抗体的水平不仅随病情发展逐渐上升,而且其滴度的升降与鼻咽癌治疗后的缓解和复发呈平行关系。因此,血清学和病毒学的研究,都支持EB病毒与低分化和未分化鼻咽癌的发病有很密切关系的观点。但发病的关键性问题仍有待进一步研究。鼻咽癌病人血清的VCA-IgA抗体的检测,是目前鼻咽癌病人的一种有价值的辅助血清学诊断方法⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾。鼻咽部脱落细胞的EBNA检测⁽⁴¹⁾,也可望作为鼻咽癌的细胞诊断和组织病理诊断的辅助方法。现在临床上已开始试用EB病毒DNA酶抗体检测的新方法⁽⁴²⁾。

(三) 遗传因素

流行病学调查结果表明,鼻咽癌病人有种族性和家族聚集性现象,高发区人群移居其他地区后,仍然保持高发病率⁽⁴³⁾。在新加坡,中国人、马来人和印度人,鼻咽癌的粗发病率之比为13.3:3.2:0.4。在日本,中国人与日本人发病率之比为14.04:0.23。在美国,1949~1962年间在中国出生者,患鼻咽癌的危险性为白人的34倍,出生于美国的中国人则为21倍。在泰国,中国人、中国血统混血儿和泰国人发病比例是3.4:2.2:

1.0⁽⁴⁴⁾。

据广州市和上海市对10岁以上的鼻咽癌死亡调查结果,广州市的广东籍居民和非广东籍的居民的比例为10.92:3.64;上海市的广东籍居民(大部分来自广州方言区)与非广东籍居民的比例为7.13:2.7⁽⁴⁵⁾。可见鼻咽癌与方言区有密切的关系。在广东,以讲广州方言的居民区发病率最高。在湖南,土家族、苗族居民区亦为高发区⁽¹⁹⁾。

广东发现一个鼻咽癌高发家族,两代共49人,其中患鼻咽癌11人,乳癌1人。这些都提示鼻咽癌有遗传倾向性⁽⁴⁸⁾。免疫遗传学研究亦提供了支持的证据。在广东和新加坡,鼻咽癌病人的HLA型都提示了A₉和DR双空白的频率比对照组高,而A₁₁较低。从新加坡的有关材料还发现,A_{w19}-B₁₇和A₂-B_{w46}单型HLA以及HLA-B₁₇和B_{w46},均与鼻咽癌发病有关⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾。但广东的材料却未证实这一结果⁽⁴⁸⁾。这可能是由于两组材料中,广州人的构成上的差异。由于新加坡和广东的材料都表明DR位点抗原与鼻咽癌的发生有关,而马来人鼻咽癌病人则A位点空白增加。因此,对这种空白抗原的认识有待进一步研究。但是,在其他人群(如突尼斯和白种人),鼻咽癌和对照组的HLA遗传型并没有显示增加鼻咽癌危险性的任何标记⁽⁴⁹⁾。细胞染色体的研究,曾有发现双染色体组型(45XO和46XO+10三体性)和染色体结构的“巨A”畸变⁽⁵⁰⁾,但未有突破性的发现。

总之,了解鼻咽癌的遗传易感性,找出反映易感性的指标,便可与EB病毒血清学相结合,确定高危人群,进行随访,以便早期发现,甚至预防。

三、病理类型

在鼻咽腔内,各种组织成分都可发生不同类型的肿瘤,尤以发生于粘膜上皮的最常见,鼻咽癌就属这一类,且多数报告只有低(未)分化癌才与EB病毒有密切的关系。

鼻咽癌可从鼻咽腔粘膜上皮的鳞状上皮(包括化生的)发生,也可以从柱状上皮发生。电镜显示,各类型的鼻咽癌,都具有癌细胞间的桥粒和胞浆内的张力原纤维,提示为鳞状细胞癌。

目前国际上对鼻咽癌的组织学类型尚未统一,不仅有多种组织病理分类方法,且各种亚型的名称也很混乱。根据显微镜观察结果,分化型的鳞状细胞癌常有“细胞间桥”、鳞状分化或角化细胞,这容易辨认。病理学者认为,在镜下观察时,如有上述表现,都应列为鳞状细胞癌,即使在某一个部位发现有鳞状分化的现象,也应列为鳞状细胞癌。因此有人提出,鼻咽癌的病理类型分为两类五型,即鳞状细胞癌(分化好、中等分化和分化差)和未分化癌(包括泡状核细胞癌)⁽⁵¹⁾。但是,目前国内多数学者按不同分化程度(高分化、低分化或未分化)和组织细胞特征(鳞癌、大圆形或泡状核细胞癌、腺癌)进行分型。

鼻咽癌的组织类型应与癌瘤的生物学特性相联系。此外,还应根据癌细胞之间淋巴细胞浸润的程度,作为参考。

1976年,广东首次发现猪群中的自发性鼻咽癌并对其形态、发生学进行了研究⁽⁵²⁾。

四、普查和早期发现

据中山医学院附属肿瘤医院对37,998例鼻咽癌的诊治分析,95%以上的鼻咽癌属于

低分化或未分化癌的类型⁽⁶³⁾。这些类型的癌瘤，其特点是恶性程度高，生长快，容易出现颈淋巴结或远处转移。有些病例可以没有发现原发癌就有耳鼻症状，或鼻咽窥镜还没有观察到原发癌，就已经出现颅神经的侵犯或转移等晚期的临床表现。但也有少数病例，病程可以很长，就是不经任何治疗也能自然生存数年乃至十几年。二十年来在该院就诊的鼻咽癌早期（I期）病例，仅占全部鼻咽癌的3~6%⁽⁶³⁾，就诊率不高。因此，在高发区进行普查，使用有效的方法进行检测，是提高早期诊断的有效途径。

在广东436,786人的普查中，发现80例鼻咽癌病人，其中I期鼻咽癌病例占53.75%⁽⁶³⁾，比到医院就诊的鼻咽癌病例的构成比高很多，这证实了普查对早期发现的重要作用。同时，广东中山县的三级防癌网在1970年建立以后，鼻咽癌的早期（I、II期）诊断率从1970年的41.12%提高至1979年的68.18%。由于早期诊断率提高，治疗后的生存率也有相应的提高。

在群众性的普查中，应用病毒血清学检测方法，可有利于早期发现鼻咽癌病人。据广西的研究⁽⁶⁴⁾一组VCA—IgA血清学检测中，有117例血清VCA—IgA抗体阳性（>1:5），其中18例经病理活检证实为鼻咽癌。另外一组检测VCA—IgA抗体发现13例鼻咽癌早期病人，其中9例是EA—IgA阳性者。这提示VCA—IgA检测方法较EA—IgA检测方法，有较高的检出率。

上述研究提示，血清VCA—IgA抗体阳性者，鼻咽癌的可能性很大。曾估计在VCA—IgA抗体阳性的人群中，鼻咽癌的发病率比相同地区正常人群的鼻咽癌危险性高37倍。虽然血清EA—IgA在群众性普查中的价值不高，但EA—IgA阳性者，鼻咽癌的可能性更大。

鼻咽癌细胞学的诊断，采用乳胶球细胞涂片法，负压吸引细胞法和泡沫塑料海绵涂片法，检出率从1964年以前的45.9%升高到89%左右⁽¹⁴⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾。

鼻咽部钡胶浆X线造影检查术，对鼻咽部原发瘤的位置、大小的确定，特别是对“隆起型”癌灶的诊断有较好的效果⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾。

鼻咽导光纤镜和中山医学院附属肿瘤医院的鼻咽照相机，均对诊视鼻咽癌有所帮助。

五、鼻咽粘膜病变与癌变的研究⁽⁵³⁾

中山医学院在分析鼻咽癌高发区正常人群436,786人的鼻咽腔检查的结果时，发现有三种鼻咽粘膜增生性病变，即成年人鼻咽腺样体增殖、增生性结节和鼻咽粘膜重度炎症。对上述病灶307例活检并随诊三年以上，发现这些鼻咽粘膜病变患者镜下表现有二种情况，即单纯性增生和异型性增生或化生，并且发现其中5例（1.6%）发生了癌变——全部皆为异型性增生的病例。此外，还对1,650例鼻咽粘膜增生病变者进行鼻咽腔细胞学检查，发现3例有癌细胞，并经病理活检证实为鼻咽癌（0.18%）。

在中山县242,757例正常人鼻咽腔检查中，发现有鼻咽粘膜增生者555例（228.6/10万人口）。其中有33例经病理活检证实为癌，且临床分期都属I期⁽²⁰⁾。

1979年，曾对136例鼻咽粘膜增生病变患者进行血清VCA—IgA抗体检测，其中27例为血清VCA—IgA抗体阳性，并有4例（14.8%）经病理活检证实为癌⁽¹⁸⁾。

根据上述材料,提示鼻咽癌粘膜增生性病变有恶性变的可能性。鼻咽粘膜增生性病变患者癌检出率较高的事实,进一步促进了以下的EB病毒血清学的研究。

(一)中山县208例鼻咽粘膜病变患者和504例正常人血清EB病毒抗CF抗体检测结果,三种鼻咽粘膜病变患者的血清EB病毒抗体的几何平均滴度比正常人高很多。而有17例鼻咽粘膜病变患者血清抗体滴度 $\geq 1:640^{(40)}$ 。

(二)抗补体免疫荧光法检测鼻咽癌、鼻咽粘膜病变和正常人的血清中EBNA抗体,三者的血清EBNA抗体水平有明显的差异,而鼻咽粘膜病变患者的EBNA抗体水平明显高于正常人⁽⁶⁹⁾。

(三)用免疫酶法检测鼻咽癌、鼻咽粘膜病变和正常人血清的VCA—IgA抗体水平发现,鼻咽粘膜病变患者血清VCA—IgA抗体水平明显低于鼻咽癌患者,但高于正常人的水平⁽⁶⁰⁾。

以上事实提示鼻咽粘膜病变很可能是鼻咽癌的癌前病变。对于EB病毒血清学检测阳性病人的定期随访,可以作为鼻咽癌病人临床前期的前瞻性观察。

六、临床分期

目前世界上有许多鼻咽癌临床分期法⁽⁶¹⁾(美国,1977;UICC,1978;京都会议,1978;香港何鸿超,1978;长沙会议,1979),其中仅有香港何鸿超法和长沙会议分期法(两者的分期标准很相似)能反映不同病期经治疗后的效果。1981年,在广州举行的国际鼻咽癌学术会议,将上述两种分期法统一标准,定名为鼻咽癌广州分期法(1981)。

七、治 疗

高能放射治疗(钴远距离治疗机、直线加速器和电子感应加速器等)是目前对鼻咽癌原发灶和区域淋巴结转移最有效和最肯定的治疗方法,各期总的五年生存率为39~43%。中山医学院附属肿瘤医院采用同侧耳前野辅加鼻前或眶下野,有颅骨破坏时,加同侧耳后野;颈部用上半或下半颈两小野垂直照射,对较大肿瘤先用切线照射。原发灶总量5,000~7,000rad,颈部野总量4,500~6,000rad,并采用分段治疗,每段治疗20天,中间休息3周,五年生存率达49.5%⁽⁶²⁾。化疗特别是对颈淋巴结转移灶比较大(T₁N₃M₀)的患者,有辅助性疗效。这些病例,有50%以上在18个月以内将会发生有临床证据的远处转移。化疗对内脏器官远处转移也有疗效,但对骨转移无效⁽⁶⁸⁾。

联合化疗能提高疗效。中山医学院附属肿瘤医院采用CBF疗法(环磷酰胺、争光霉素和氟尿嘧啶)治疗23例,其中完全缓解1例,部分缓解7例,稍有效6例。除上述药物之外,再加用阿糖胞苷、氮甲喋呤、长春新碱(CTX-AraC-BLM-5FU-MTX-VCR)进行冲击治疗22例,对多种化疗失败后病例仍有效⁽⁶⁵⁾。近来应用阿霉素与顺氯氨铂联合化疗亦收到较好的效果。

从1934年开始,中山医学院附属肿瘤医院采用新的简易半身化疗法,即压迫腹主动脉,暂时阻断下半身血循环,并从静脉注入大剂量氮芥的化疗方法,近期有效率高,治疗757例鼻咽癌,三年以上生存率为3.43%,五年以上为0.66%。另半身化疗加放疗823例,生存三年以上占43.02%,五年以上占27.66%。半身化疗使许多原来无条件进行放

疗者获得放疗机会，从而提高生存率⁽¹⁷⁾。

动脉插管灌注化疗可取得较好疗效。中山医学院附属肿瘤医院采用颞浅动脉逆行插管，按PPF（PHA-PDD-5FU）方案进行化疗，治疗20例鼻咽癌，其中完全缓解1例，部分缓解11例，稍有效7例⁽⁶⁶⁾。持续微量注射泵，有利于此法的进行。

中医中药方面，对鼻咽癌进行辨证分型的探索，目前正寻找分型的客观指标。国内各地正在开展对鼻咽癌的单方、验方治疗。据湖南报道⁽⁶⁶⁾，应用地元汤、雄黄解毒丸、枸骨血藤煎配合吹鼻散，治疗21例，三分之一有效；用硃砂加中草药治疗34例，3例临床治愈。中山医学院附属肿瘤医院⁽⁶⁷⁾用鼻上方和鼻下方治疗29例，近期治愈1例，显效2例；吉林⁽⁶⁸⁾用滋肺利鼻、攻毒和调理补虚法，治疗21例，5例显效，9例有效。此外各地用生南星、生川乌、生半夏、葵树子等药治疗鼻咽癌，有初步疗效⁽⁶⁹⁾。中山医学院附属肿瘤医院结合免疫观点，拟出“免疫方”（云苓、薏仁、扁豆、商陆、女贞子、淫羊藿等）治疗24例，75%有淋巴母细胞转化率上升，反映此方可能提高细胞免疫力⁽⁷⁰⁾。

由于解剖上的限制，鼻咽癌手术治疗不理想，但手术疗法可作为综合治疗的一种手段。下列情况可考虑手术：①高分化癌的局限性肿块；②足量照射后的残余灶；③放射后局部复发，均可采用对原发灶的硬腭开窗作鼻咽病灶切除或颈部转移灶的颈淋巴结清除术。

目前，冷冻治疗和激光治疗仍在试验阶段。

参 考 文 献

1. Clifford, P., A review on the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma, Int. J. Cancer 5: 287, 1970.
2. Ho, J.H.C., Nasopharyngeal carcinoma(NPC), in: Advances in Cancer Research (G.Klein, S.Weinhouse, and A.Haddow, eds.), Pp.57-92, Academic Press, New York and London, 1972.
3. Smith, G.E.et al; in: Egyptian Mummies, Pp.157, Allen and Unwin, London, 1924.
4. Durand-Fardel; Cancer du pharynx-ossification dans la substance musculaire du coeur, Bull.Soc.Anat. (Paris) 12: 73, 1837.
5. Michaux, L.; Carcinome de base du crâne.Cited by Godtfredon, E., Ophthalmologic and neurologic symptoms at malignant nasopharyngeal tumors; Clinical study comprising 454 cases, with special reference to histo-pathology and possibility of earlier recognition.Acta Psychiat.Scand.Suppl.34: 1, 1944.
6. Jackson, C.; Primary Carcinoma of the Nasopharynx, a table of Cases, J.A.M.A.(8): 371, 1901.
7. Teoh, T.B.; Epidermoid Carcinoma of the Nasopharynx among Chinese, study of 31 Necropsies, J.Path & Bact 73: 451, 1957.
8. Schmincke, A.; über lympho-epithelioma Geschwülste, Beitr.Path Anat.,

- 68: 161, 1921.
9. Thomson, J.O.; Cervical lymphosarcomas, with an analysis of 90 cases, China Med.J., 37: 1001, 1923.
10. 程玉麟; Lympho-epithelioma of the nasopharynx with involvement of the nervous system, Chinese Med.J., 49: 1075, 1935.
11. 秦光煜等; Lympho-epithelioma, a pathological study of 97 cases, Chinese Med. J., Supp.3: 94, 1964.
12. 梁伯强; Studies on Nasopharyngeal Carcinoma in the Chinese, Chinese Med. J., 83: 373, 1964.
13. 李振权等; 广东省鼻咽癌流行病学及其发病特点, 癌症2(1): 56, 1983.
14. 梁伯强; 我国在鼻咽癌研究方面的进展, 国外医学动态 6(9): 43, 1965.
15. 梁伯强等; 鼻咽癌的组织类型、生物学特性和组织发生学的研究, 中华医学杂志(外文版), 81: 629, 1962.
16. 谢志光等; 晚期鼻咽癌的自然发展规律及临床分型, 天津医药杂志肿瘤学附刊1(3): 129, 1963.
17. 李振权等; 鼻咽癌半身化疗的远期疗效, 新医学, 4(4): 182, 1973.
18. 潘国英等; 鼻咽癌的放射治疗, 中华医学杂志, 54(11): 687, 1974.
19. 闵华庆等; 我国南方五省鼻咽癌流行病学的初步调查研究, 肿瘤防治研究, 3: 24, 1978.
20. 李振权; 鼻咽癌, 广州地区医药卫生学术活动资料汇编, (1): 150, 1972.
21. Epstein, M.A., Barr, Y.M.; Cultivation in vitro of human Lymphoblasts from Burkitt's Malignant Lymphoma, Lancet, 1: 252, 1964.
22. Old, I.J. et al; Precipitating antibody in human Serum cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 56: 1699, 1966.
23. de-Thé G. et al; Lymphoblastoid transformation and presence of herpes type viral particles in a Chinese nasopharyngeal tumors cultured in vitro, Nature(London) 221: 770, 1969.
24. de-The G. et al; Nasopharyngeal Carcinoma in A. S. Evans (Ed), Viral Infections of Humans, 1976.
25. 黄家琛等; 微量元素与鼻咽癌的关系 I、II, 中山医学院肿瘤研究所, 肿瘤研究报告, 1: 8, 1980.
26. 湖南医学院肿瘤研究室; 亚硝胺类化合物诱发大鼠鼻咽癌的实验研究, 科学通报23: 756, 1978.
27. 黄家琛等; 鼻咽癌病人的唾液及尿中亚硝酸盐的测定, 中山医学院肿瘤研究所, 肿瘤研究报告, 3: 9, 1981.
28. Ho, J.H.C.; Epidemiology of NPC in Hong Kong, 国际鼻咽癌学术讨论会(广州), 1981.
29. Ito, Y. et al; Epstein-Barr Virus-Activating Principles in Plants Used for Medicinal and Industrial Purposes 国际鼻咽癌学术讨论会(广州), 1981.
30. 中国医学院肿瘤研究所病毒室等; 从鼻咽癌组织培养建立类淋巴瘤细胞株和分离巨细胞毒, 中华耳鼻咽喉科杂志(1): 14, 1978.
31. 中山医学院微生物教研组等; 从鼻咽活检组织培养中建立类淋巴瘤细胞株, 鼻咽癌防治研究资料汇编(中山医学院)(一), P27, 1970.