

总主编 吴孟超 陆嘉德

常见恶性肿瘤诊治进展丛书



鼻咽癌

潘建基 陆嘉德

上海科技教育出版社

总主编 吴孟超 陆嘉德

常见恶性肿瘤诊治进展丛书

*Advances in
the Management
of
Nasopharyngeal
Carcinoma*

鼻咽癌

潘建基 陆嘉德

上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

鼻咽癌/潘建基,陆嘉德主编. —上海:上海科技教育出版社,2010.12

(常见恶性肿瘤诊治进展丛书/总主编吴孟超,陆嘉德)

ISBN 978-7-5428-5115-4

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 205030 号

责任编辑:蔡 平

封面设计:汤世梁

常见恶性肿瘤诊治进展丛书

总主编 吴孟超 陆嘉德

鼻咽癌

主 编 潘建基 陆嘉德

出版发行:上海世纪出版股份有限公司

上海科技教育出版社

(上海市冠生园路 393 号 邮政编码 200235)

网 址: www.ewen.cc

www.sste.com

经 销:各地新华书店

印 刷:上海中华印刷有限公司

开 本:700×1000 1/16

字 数:360 000

印 张:19

插 页:4

版 次:2010 年 12 月第 1 版

印 次:2010 年 12 月第 1 次印刷

书 号:ISBN 978-7-5428-5115-4/R·402

定 价:158.00 元

ISBN 978-7-5428-5115-4



9 787542 851154 >

编写者 (按汉语拼音排序)

- 陈晓钟 浙江省肿瘤医院
陈韵彬 福建省肿瘤医院
冯 梅 四川省肿瘤医院
高 黎 中国医学科学院肿瘤医院
郭 翔 中山大学肿瘤医院
韩 非 中山大学肿瘤医院
胡超苏 复旦大学附属肿瘤医院
孔 琳 复旦大学附属肿瘤医院
郎锦义 四川省肿瘤医院
李金高 江西省肿瘤医院
李咏梅 Pamela Youde Nethersole Eastern
Hospital, HongKong
林少俊 福建省肿瘤医院
刘泰福 复旦大学附属肿瘤医院
陆嘉澍 National University Cancer Institute,
National University Health System,
SINGAPORE
卢泰祥 中山大学肿瘤医院
Nancy Lee Memorial Sloan - Kettering Cancer
Center, USA
潘建基 福建省肿瘤医院
沈春英 复旦大学附属肿瘤医院
Vincent Grégoire ST - LUC University Hospital,
BELGIUM
吴君心 福建省肿瘤医院
肖巍巍 中山大学肿瘤医院
谢丛华 武汉大学中南医院
涂国镇 中国医学科学院肿瘤医院
易俊林 中国医学科学院肿瘤医院
曾 雷 武汉大学中南医院
张有望 复旦大学附属肿瘤医院
宗井凤 福建省肿瘤医院
朱国培 复旦大学附属肿瘤医院

总主编的话

20 世纪 70 年代初美国前总统尼克松曾立誓完成两大壮举：人类登月与治愈癌症。近半个世纪过去了，登月早已成为现实，而对当今仍然是人类健康最大威胁——恶性肿瘤的有效治疗却难于登天，这是不争的事实！因此，临床肿瘤学已成为当前医学研究中最受重视的领域。

随着临床肿瘤学的不断发展，严格按循证医学实施标准化、规范化以及个体化治疗恶性肿瘤的理念日趋成熟。然而，由于东西方文化观念上的差异以及主、客观条件上的限制，国内不少临床医师对肿瘤循证治疗的观点尚存误解、对循证医学方法学的掌握也欠到位，对诸多文献未经仔细筛选即全盘接受……这些现状对肿瘤的标准化与规范化治疗不但无助且贻害无穷！当前，医学信息量的剧增又对忙碌于肿瘤临床治疗领域的一线医学工作者（尤中青年骨干）及时并正确掌握肿瘤诊治的方法提出了新的挑战；而已出版的肿瘤学教材又远远跟不上日新月异的临床肿瘤学研究成果。尽管目前互联网的高速发展能够在第一时间提供欧美等医学发达国家对肿瘤诊治的经验与研究成果，但其所提供的文献并未经过有效的筛选与验证。

为此，中国、新加坡和美国的部分著名临床肿瘤学专家开始撰写《常见恶性肿瘤诊治进展》丛书，主要以近年来欧美各大肿瘤试验协作组完成的重要科研成果、治疗新理论与新技术，特别是新型药物的Ⅲ期临床试验与荟萃分析的结果，以及历史上对肿瘤治疗有重大指导意义的科研成果为蓝本，进行完整系统的总结与介绍。本丛书将针对近十种常见恶性肿瘤：鼻咽癌、头颈部癌、肺癌、乳腺癌、胃肠道癌、肝癌、胆道癌、胰腺癌、妇科肿瘤、骨肿瘤等，以分册形式详尽阐述国内外近年来在诊断治疗上的最新进展与突破。

本书的编写计划特别要求在确保高时效性的同时，注意可操作性。每一分册每个章节在内容编排上，并不强调对各类肿瘤诊治知识面面俱到，而是在听取诸多一线肿瘤

临床工作者对自身知识面自我检测后的意见基础上,对被较广泛认可的具体诊疗方法的最新成果予以详述。多数分册在各专题末尾均将提供较具体的“治疗建议”,以及可供直接参考的诊疗流程图,以便最新成果能为临床参照采用。

丛书的整个编写过程将充分体现所有参编人员的专业实力与敬业精神;各专业之间及编写、编辑、出版部门间的协同团队精神也将得以淋漓尽致地发挥。在此我们向参与《常见恶性肿瘤诊治进展》丛书的所有专家以及编辑、出版本丛书的专业人员表示由衷的感谢,由于大家积极忘我的投入将使这一项目的初衷变为现实。

相信本丛书的出版将有助于最新的肿瘤诊疗技术与方案在我国临床的普遍推广与应用。

《常见恶性肿瘤诊治进展》丛书总主编



2010年10月

序 言

任何肿瘤的治疗均面临着两方面的瓶颈：(1) 局部失败；(2) 远处转移。两瓶颈既互相关联又相互独立，不同的病种情况有所不同。就鼻咽癌而言，局部治疗的重要性较突出，即相当比例的患者通过局部和区域肿瘤的控制即可获得长期生存；鼻咽癌的远处转移是导致治疗失败的主要原因。好在，这些患者仅占有所有鼻咽癌病例的26%~30%，因此肿瘤放疗医师解决了第一个瓶颈就可以根治大部分鼻咽癌患者。十多年来，鼻咽癌的研究与诊疗的进展主要体现在第一个瓶颈取得了突破性进展，这不仅表现在局部和区域的肿瘤控制率大幅提高至80%~90%，还表现在患者生存质量的明显提高。

因鼻咽癌具有易于周围浸润、区域淋巴结转移、解剖部位复杂、肿瘤细胞对放射线敏感等特点，由此决定了放疗是根治鼻咽癌的主要手段。放疗对于攻克鼻咽癌的作用是不言而喻的，但放疗的同时会带来一些并发症或后遗症，特别是放疗结束后的后期反应，对长期生存患者的生存质量有时会造成很大的影响，如口干、颈部软组织纤维化、听力下降、神经损伤、颞叶坏死、垂体功能低下、放射性骨坏死、后组颅神经损伤等。在过去的十年中，随着计算机技术的进步与放疗设备不断更新，三维适形调强放疗(IMRT)等精确放疗技术已逐渐成熟并在临床广泛应用；MR及PET等先进的影像技术的应用则大大提高了鼻咽癌的诊断水平，并使靶区的准确勾画成为可能。作为放疗中最为复杂的病种之一，IMRT对各期鼻咽癌与传统的常规放疗相比均具有明显的剂量学优势。由于鼻咽癌的解剖特点和调强放疗的物理剂量学特性，使得鼻咽癌成为从调强放疗技术中获益最多的肿瘤之一。众所周知，IMRT的显著特点是放射剂量可以集中在靶区部位，并能有效地减少正常组织的受量，从而保护正常组织(除非肿瘤已侵犯需要保护的重要组织)。IMRT对腮腺功能的保护作用已经明确，可以预见其他远期后遗症也将会有所下降。调

强放疗可使鼻咽癌肿瘤控制率大幅提高,同时正常组织也可获更好地保护,放疗最常见的后遗症——口干问题在很大程度上得到了解决,生存质量明显改善。因此可以说,鼻咽癌的治疗水平在近年来有了全面的提高。

一个成功的放疗必定是建立在完善的质量保证制度和程序之上,目前已建立了一些规范与质控措施。鼻咽癌精确放疗的成功需要全面考虑鼻咽癌的生物学行为、准确勾画靶区、严谨细致的物理计划以及进行严格的质量控制和质量保证程序,需要临床放射肿瘤学医师、放射物理师、放射技术员通力合作。我国的各级肿瘤放疗中心,尤其是基层单位在实施鼻咽癌治疗时应该遵循规范,才能使我国鼻咽癌的总体治疗水平得以提高。在推广与普及 IMRT、IGRT 等技术时更应如此。此外,未来将不断有一些新技术进入鼻咽癌的临床应用,如快速动态调强技术、自适应放疗、质子治疗等新技术,更应加强质量控制和质量保证。

在解决第二个瓶颈即远处转移方面,毋庸讳言,这些年虽然有一些可喜的进展,但是成效有限,对远处转移的防治尚欠理想。同步放化疗、新辅助化疗的应用有一定效果,荟萃分析表明通过放疗与化疗联合应用,头颈肿瘤的生存率提高了 8%,但治疗毒性反应有所增加,因此这方面还有待于不断深入的研究。今后应特别重视靶向药物、基因治疗、生物治疗等新方法在鼻咽癌治疗中的应用,特别是与放疗联合或序贯应用的价值,以期早日突破第二个瓶颈。

围绕这两个瓶颈以及鼻咽癌的其他相关问题,潘建基教授、陆嘉德教授组织国内外的专家全面而系统地总结了近年来鼻咽癌诊断与治疗领域的进展。令人欣喜的是本书有下列四个特点。

第一,本书作者是老中青三代学者相结合,不仅有我国放疗界的老前辈刘泰福教授,还有潘建基等一批当前活跃在鼻咽癌诊疗领域的中青年专家,同时邀请了国外一些著名的专家介绍各自的工作。这样一个著者团队保证了本书的权威性,既有纵向的历史回顾与经验总结,又有当代最新的治疗方法、观点与循证医学证据,以及作者们对于鼻咽癌研究的深入思考。

第二,本书针对鼻咽癌的内容涉猎广泛,不单有治疗技术,还包括了基础、影像等内容,全面地分析了鼻咽癌诊治

的成果以及目前存在的问题,涵盖了基础与临床的研究进展,特别是分子分型、早期诊断等问题,这些对于未来进一步提高鼻咽癌的疗效具有重要意义。本书的很多内容反映了我国大陆地区的学者近年来在国际杂志上发表的有关鼻咽癌诊疗的成果,这些成果得到了国际同行的认可和借鉴,标志着我国的鼻咽癌研究达到了国际水平。

第三,本书注重过去很少涉及的细节,对于鼻咽癌调强放射治疗、影像引导的放射治疗作了很好的总结,特别是关于鼻咽癌治疗中肿瘤体积、外轮廓、正常组织(腮腺)的变化及其对剂量分布的影响等内容,这些细节对于精确放射治疗来说是不可忽视的。

第四,本书可读性强、实用性强,每章均有导读精要,重点突出、醒目。此外,对于靶区勾画等细节描述详细,对于准备开展调强放疗的医疗单位会有很大帮助。

总之,本书对于近年来鼻咽癌的研究成果做了很好的总结与介绍,阅读本书可以起到事半功倍的效果。我对本书的顺利出版表示热烈祝贺,并推荐给肿瘤学和放射治疗学专业的同道,其丰富的内容使临床医师、物理师、研究生均可从中受益,相信对国内放射治疗专业和鼻咽癌的诊治工作将起到有力的推动作用。

中国医学科学院肿瘤医院放疗科首席专家、教授
中华放射肿瘤学杂志名誉编辑



2010年10月28日

前言

鼻咽癌在中国是常见的恶性肿瘤之一,绝大多数鼻咽癌病例分布在亚洲东南部,发病人群主要集中在中国居民和华裔,我国的华南及中国香港地区发病率最高,达20/10万以上。全国肿瘤防治办公室根据2010年全国第三次死因回顾性抽样调查结果发布的《中国肿瘤死亡报告》,鼻咽癌的死亡率为1.46/10万;在恶性肿瘤死亡分类构成中由20世纪90年代的第8位下降为目前的第13位,男性鼻咽癌排第10位,女性排第16位,男性死亡率是女性的2.44倍。因此,实施规范化治疗将取得最佳的疗效,改善鼻咽癌患者治疗后的生存质量,意义重大。

我国鼻咽癌放疗始于20世纪40年代,经过数十年的发展,放疗设备和技术不断改进更新,鼻咽癌放疗的5年生存率由最初的15%提高到目前的65%~75%。在鼻咽癌放射治疗发展历程中,我们的前辈们呕心沥血,克服重重困难,结合治疗技术积累临床经验,在各个阶段推出了多个版本的鼻咽癌书籍,基本上是集单个放疗中心的学术力量,将各自单位的鼻咽癌治疗技术和研究成果推向全国,达到以点带面的成就,从而带动了中国鼻咽癌放疗事业的蓬勃发展。

进入信息时代后,计算机技术介入放疗领域,放疗技术与水平随之日新月异地更新,鼻咽癌放疗实现了从2D常规放疗到3D适形调强放疗的质的飞跃。IMRT技术2001年进入中国,经过10年的开展普及,现已经成为鼻咽癌的主要治疗手段,获得了理想的治疗效果,放疗后遗症明显降低。技术更新惠及鼻咽癌患者,提高了患者放疗后的生活质量与工作能力。

在几代学者的努力下,中国大陆鼻咽癌临床研究水平实现了质的飞跃,但与国际先进水平相比,尤其是在具有高级别的循证医学证据的临床研究方面仍存在明显差距。虽然我国大陆地区鼻咽癌病例总数远超美国以及我国香港与台湾地区,但鼻咽癌前瞻性随机临床试验的多中心研究开展却甚少,规范化治疗尚未普及,基础研究仍较为薄弱,鼻咽癌生物治疗方面的探索也与欧美及中国香港差距较大;再则,由于经济条件与技术设备的限制,目前国内鼻咽癌的诊疗水平还存在地区间发展不平衡的问题。随着经济的发展,放射治疗专业学术交流日益

增多,国内各大放疗中心的鼻咽癌治疗水平差距逐渐缩小,并与国际先进水平接轨。但在各省的次级放疗单位,其诊疗水平亟待提高。迫切需要及时推出一本反应最新治疗技术与研究成果的书籍,弥补临床研究和规范治疗方面的不足,推动中国鼻咽癌治疗事业登上新台阶。

在这信息爆炸的年代,本书作者希望改变以往单中心单打独斗的模式,各单位对所有的新研究成果应及时沟通共享,相互间密切协作。本书首次由国内外鼻咽癌诊疗专家联合著书,同时收集了鼻咽癌基础研究、放疗新技术、生物治疗等领域的最新成果和发展动态,介绍鼻咽癌治疗规范以及最新的研究结果。希望该书能作为各放疗中心的蓝本,建立统一的鼻咽癌放射治疗规范,减少靶区定义、放疗剂量等治疗方案方面的差异,为临床多中心合作打下扎实的基础。我们热切希望通过不懈的努力,采用多种方式,缩小中国同欧美以及国内各放疗中心之间的差距,这也是我们推出本书的目的所在。

本书以循证医学为依据,秉着科学严谨的写作风格,提炼以往治疗中的成功经验与失败教训,力求系统、全面地介绍鼻咽癌放疗领域已经或正在开展的基础以及临床研究。全书共18章,从鼻咽癌放疗的发展状况到鼻咽癌的影像学、生物学、综合治疗,以及治疗毒、副作用等方面介绍了鼻咽癌的诊断及治疗的相关进展,对鼻咽癌的研究热点进行深入的阐述。相信本书定能提高鼻咽癌专业放疗医师对本病的理解,启发鼻咽癌研究人员对学科发展的思考。同时本书用大量篇幅从多方面详述鼻咽癌精确放疗,希望对放疗新技术临床实践的发展有所助益。

福建省医科大学教授、博导,福建省肿瘤医院副院长
中华医学会放射肿瘤治疗学分会副主委
中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会副主委
《中华放射肿瘤学》杂志副主编



新加坡国立大学医学院副教授,肿瘤放疗中心主任
复旦大学附属肿瘤医院特聘教授



2010年11月18日

目 录

1. 鼻咽癌治疗的历史、现状与展望	1
2. 鼻咽癌影像学诊断新进展	15
3. 鼻咽癌的分子诊断、普查及分子分期.....	36
4. 鼻咽癌的分期	51
5. 鼻咽癌预后因素	69
6. 放射治疗新技术在鼻咽癌中的应用	81
7. 鼻咽癌精确放疗的靶区勾画	97
8. 鼻咽癌精确放疗中靶区变化及其应对措施	118
9. 局部晚期鼻咽癌的多学科综合治疗的现状与展望	131
10. 鼻咽癌近距离放射治疗进展	142
11. 外科手术在鼻咽癌治疗中的应用.....	170
12. 复发性和顽固性鼻咽癌的治疗.....	179
13. 鼻咽癌分子靶向治疗的基础研究与临床进展	192
14. 鼻咽癌放疗后的毒、副作用	206
15. 转移性鼻咽癌的诊断和治疗	227
16. 儿童鼻咽癌	247
17. 鼻咽癌患者生活质量的研究现状.....	256
18. 非常规分割放疗在鼻咽癌中的应用.....	275

1. 鼻咽癌治疗的历史、现状与展望

- 鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一。鼻咽癌的放疗从射线性质、照射方法到照射剂量的改变,经过一个世纪的发展,放疗仍然是鼻咽癌的主要治疗手段,且随着现代放疗技术与综合治疗的应用,总体疗效在不断提高
- 常规放疗规范化,是提高我国鼻咽癌的总体治疗水平的关键
- 中国 2008 鼻咽癌临床分期已取代 '92 福州分期,在全国推广使用
- 适形调强放疗是鼻咽癌放疗的先进技术,且是未来鼻咽癌治疗的主要手段;目前的疗效令人振奋:局部控制率明显提高,腮腺保护作用明显。但也应关注远期疗效及第二原发癌等问题
- 腔内近距离放疗简单又廉价,不应放弃,在对具适应证的患者仍应采用,并可作为体外放疗(常规放疗或适形调强放疗)的重要补充
- 放疗联合同步化疗可提高局部区域晚期鼻咽癌的疗效
- 放疗联合分子靶向药物和基因药物治疗也已初见成效
- 随着鼻咽癌分子生物学特征及靶点的不断深入研究,个体化针对特定的靶点配合放疗将更为科学,疗效也可获提高

鼻咽癌放射治疗的初始年代

鼻咽癌在国内放射治疗科是最常见的恶性肿瘤之一,且是少数以放疗为唯一有效治疗手段的肿瘤。放疗疗效也非常好,甚至对已经有远处转移的患者也能取得一定疗效^[1]。

伦琴在 1895 年发现了 X 线,1896 年 2 月 3 日在德国汉堡的医生学会上便提到了一例 89 岁的鼻咽癌患者,用 X 线治疗“减轻了患者的痛苦”。20 世纪 20 年代,随着 200 kV-X 线管的产生,人们开始认为放射可以治疗鼻咽癌,当时巴黎的镭研究所(后改名为居里研究所)开始采用含镭管的软木塞作为施源器的腔内照射治疗了第一例鼻咽癌。从此,鼻咽癌的近距离治疗沿用至今。20 世纪 30 年代出现了分次体外照射方法,当时报道的鼻咽癌 5 年生存率为 11.4%;50 年代发表的一篇论著中已经提到皮肤反应

是治疗引起的急性反应,并且制作了鼻咽癌放疗布野图和等剂量分布曲线。该文章还发表了三组彩色照片,显示鼻咽癌患者应用 X 线体外照射和镭远距离照射的皮肤反应出现于放疗开始的第 2 天、放疗第 34 天和放疗结束后 10 天,并对红斑和脱屑进行分级^[2]。20 世纪 50 年代出现的⁶⁰Co 治疗机是兆伏级放疗时代的开始,即使到了 21 世纪,在一些发展中国家里它还发挥着重要的作用。

1963 年美国麻省总医院报道⁶⁰Co 治疗机治疗鼻咽癌 5 年生存率为 48%^[3]。虽然之前就有学者提出颈淋巴结引流区预防性照射的问题,但因受设备所限,直到⁶⁰Co 治疗机出现以后才有了颈淋巴结引流区的预防性照射^[2]。在这一时期还进一步发展了鼻咽癌的近距离腔内治疗和插植治疗,实现了亚临床病灶区域的预防性照射和肿瘤区追量照射、残留病灶追量照射和复发病灶二次放疗等,并发展出一些新的放射源。当时我们能看到的报道大多数来自西方国家,而病例又很少。关于放射治疗鼻咽癌的机制,有很多说法,最可能的是多因素综合作用。近一个世纪来,对它的临床认识有了很大的进步,治疗方法有了很大的进展,疗效也有明显的提高。20 世纪 50 年代有学者提出,再过 5 年会有一种药物将癌症消灭,但是人们等了 50 多年,尚未见该药问世。所以鼻咽癌的放疗不会被淘汰,而且还要不断地发展。但是放疗专业医师会不会被淘汰? 这是一个问题^[4]。这种可能性的确存在,现在已经有一些先例,肿瘤妇科医师兼做放疗,中医兼做肝癌放疗等的事实已经存在。会不会接下去就是五官科医师兼做鼻咽癌的放疗呢? 非放疗科医师可能认为放疗只不过是定一个靶区,由放疗技术员实施一个剂量而已。

从放疗医师队伍来看,现在不少放疗科医师不会自己检查鼻咽,更不会做活检,甚至只会根据 CT 和 MRI 片的报告来定位,与放射治疗技师差不了多少! 要确保放疗科医师在鼻咽癌治疗中的地位,必须做到不仅是懂得如何照射,还要了解鼻咽癌的解剖学、病理学和生物学的特点。放疗医师能够根据临床检查和影像资料对患者做出正确的鼻咽癌临床分期,懂得在什么时候给予何种剂量,用什么照射技术最合适等。所以有必要审视鼻咽癌治疗的历史与现状,以便更好地展望未来。

国内鼻咽癌治疗的发展史

20 世纪,国内放疗的发展较国际水平落后;50 年代初,当时集中实施鼻咽癌放疗的单位是上海镭锭医院,即现在的复旦大学附属肿瘤医院。那时候放疗的依据比较简单,主要是通过临床检查如间接鼻咽镜结合正、侧位的 X 线平片确定鼻咽腔内肿瘤的位置和范围(也能发现一些颅底的破坏情况),颈部淋巴结靠触诊以确定位置和大小。所以当时很多医院的放疗往往是肿瘤科或放射诊断科医师兼做的,但是应该强调这种兼职的时代已经过去了,必须培养以鼻咽癌诊治为重点的放射肿瘤学医师。

就设备而言,当时的放疗设备仅有 200 kV 的深部 X 线机,照射野是耳

前野,范围通常为 $5\text{ cm} \times 7\text{ cm}$,如果认为肿瘤已经延伸到口咽水平,照射野下缘延长至 9 cm ;后鼻孔有侵犯者,耳前野的宽度加至 6 cm ,同时将前面常用的两个眼眶下 $4\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ 小野改为鼻前品字野,剂量在 60 Gy 。颈部淋巴结用上下颈野,照射剂量为 50 Gy 。张去病^[5]曾报道镭疗和 X 线外照射治疗鼻咽癌,5 年生存率仅 19.6% ;1983 年张有望^[6]等报道 ^{60}Co 治疗鼻咽癌的 5 年生存率提高到 54% ,这与改用 ^{60}Co 远距离治疗机有很大关系,它能提高射线能量,所以兆伏级放射线取而代之,成为常规疗法。上海肿瘤医院早在 20 世纪 50 年代对部分有指征的患者就开始采用镭管来补充鼻咽腔内的剂量,外照射到 60 Gy 时,若仍有残留的肿瘤,在鼻咽腔内加 20 Gy 近距离放疗剂量,疗效很好:5 年生存率达 88.6% ,而且 70 例患者中有 35 例为Ⅲ期和Ⅳ期;80 年代镭疗改为后装,疗效为 86.2% ^[7]。上述结果显示,腔内放疗这种简单又廉价的方法在我国应予延用,对具适宜证的患者还应采用,作为体外放疗(常规放疗或适形调强放疗)的重要补充。

有一个奇特的历史问题值得我们注意:20 世纪 70 年代上海肿瘤医院的常规剂量为什么会从 60 Gy 升到 $70\sim 75\text{ Gy}$? 这与当时的物理测量有很大关系。后来经与国家计量局的标准校对,发现我们原来的 60 Gy 高于常规的 70 Gy 。因为疗效很好,而且患者的反应也不严重,所以鼻咽癌的实际根治剂量就相当于国家标定的 $70\sim 75\text{ Gy}$! 因此要提醒业界,射线的测量仪应当定期与国家标准校对。业界应经常互相对比疗效以取长补短,但首先剂量单位要统一,尤其在 IMRT 时代,否则所有统计结果的比较是毫无意义的。此外,国际辐射学单位委员会(ICRU)的 50,62,71 号报告对于光子线、电子线放射治疗的剂量处方、记录与报告有专门的规定,并分为三个报告水平。在基层单位,至少要做到第一水平的报告,即计划靶区(planning tumor volume,PTV)内部的 ICRU 参考点剂量、最小剂量与最大剂量。

进入 20 世纪 80 年代,射线的选择逐渐由 ^{60}Co 向高能 X 线转变,因为 X 线可以在肿瘤内提供更均匀的剂量分布,而且与 ^{60}Co 相比, 6 MV 或 6 MV 以上的 X 线能更好地保护正常组织,同时由于 CT、计算机计划系统(TPS)、化疗的应用,疗效进一步提高。福建省肿瘤医院总结 1995~1998 年的 1706 例鼻咽癌患者中,单纯放疗 1081 例,联合放化疗 625 例,外照射加 ^{192}Ir 后装治疗 162 例,外照射技术为常规二维放疗技术,5 年总生存率达 67.60% ,其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ与Ⅳ期 5 年生存率分别为 100% , 75.93% , 66.47% 和 49.34% ^[8]。

鼻咽癌分期的演变

由于鼻咽癌好发于中国南方,西方国家各大治疗中心诊治的患者非常有限,真正研究鼻咽癌的放射肿瘤学医师也非常有限。中国香港的 John Ho 是一位卓越的鼻咽癌放疗专家,他在 20 世纪 60 年代末提出的鼻咽癌分期在国际上被应用多年,他的分期是通过许多患者尸检结果得出的。在美国抗癌协会/国际抗癌联盟(AJCC/UICC)分期中,将鼻咽的一个区域受侵定义

为 T1、两个区域受侵定义为 T2。Ho 认为鼻咽黏膜下的侵犯范围很难明确,因此将鼻咽受侵定义为 T1。AJCC1997/UICC 分期将 1988 分期进行了改动,即将原 T1、T2 归为 T1,原 T3 归为 T2,并将 T2 根据有无咽旁受侵分为 T2a 和 T2b。它是 20 世纪最后一个分期标准,在国际得到广泛应用,使不同治疗中心的治疗结果可以进行对比,2003 年又出现了第六版 AJCC 分期标准。1992 年我国大陆学者在福州制订了'92 分期,当时认为国际分期法不能充分显示鼻咽癌的实际预后。'92 分期在国内被广大放疗科医师应用了近二十年,发挥了重要的作用,它与其他国际分期最大的区别在于将鼻鼻窦受侵归为 T4。但国外杂志大多无意接受我们的分期法,认为不能与其他国家的资料作比较,这些国家用的是 AJCC,即美国的分期法。国内作者欲在国外杂志上发表文章,就要将国内的病例按美国的分期方法。对鼻咽癌来说,这是不合理的,因为除了中国和其他东南亚地区外,能报道有价值的鼻咽癌资料的国家不多。将'92 福州分期与 1997AJCC/UICC 相对比发现,前者的 T 分期具有更好的预测性,但后者的 N 分期更合理,两者的肿瘤相关生存率基本一致,相似度达 72%^[9]。鼻咽癌'92 分期是 1992 年中华医学会放射肿瘤治疗学分会在福州召开的鼻咽癌第三届学术会议上制订的,在国内应用了 16 年,但随着影像学及放射治疗技术的发展,该分期的局限与不足日趋明显,国内关于修订鼻咽癌分期的呼声渐高。

2008 年初,中华医学会放射肿瘤治疗学分会、中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会和中国抗癌协会鼻咽癌专业委员三个全国性学术组织携手共同筹建中国鼻咽癌临床分期工作委员会,制订并发布了中国 2008 鼻咽癌临床分期^[10],并在全国推广使用。与'92 分期相比,新分期方案的修订要点:(1) 确立了磁共振(MRI)作为鼻咽癌分期的首要手段,为了保证 MRI 的诊断质量,建立了鼻咽癌 MRI 扫描规范以及报告模板;(2) 将咽旁间隙侵犯包括茎突前间隙、茎突后间隙均归为 T2 期;(3) 颅神经侵犯归为 T4 期;(4) 确定咽后淋巴结转移无论单双侧均为 N1a;(5) N 分期基于 MRI 影像与 RTOG 颈部淋巴结分区标准,取代原 N 分期的上下颈、锁骨上分区法,删除淋巴结活动度因素,将淋巴结部位、大小、单或双侧、包膜外侵犯作为新的分期因素。目前中国鼻咽癌临床分期工作委员会已组织国内 16 家单位开展鼻咽癌 2008 分期的前瞻性验证与修订研究,力争成为国内外认可的分期标准。国际上,UICCS/AJCCS 分期手册第七版也推出了鼻咽癌的新分期方法^[11],因而鼻咽癌分期对照研究值得重视。我国究竟是应该采用 UICCS/AJCCS 分期还是中国分期?国内大部分专家的意见是应制订更符合我国病例特点与国情的分期方法,同时借鉴国外分期,定期进行修订。未来,希望我国分期研究的成果能被国际机构所接受和借鉴,从而形成更加广泛适用的鼻咽癌分期。

鼻咽癌放射治疗的现状

常规放射治疗

常规放射治疗技术

20 世纪 80 年代国外开始采用大的面颈联合野: 选用 4-6 MV-X 线或⁶⁰Co 治疗机, 照射剂量 65~70 Gy(每天 1.8~2.0 Gy/次, 每周 5 天), 鼻咽和上颈淋巴结引流区均包括在面颈野中。为保护脊髓, 面颈联合野照射 45 Gy 后开始缩野, 上颈淋巴结引流区的后部改用电子束照射。中、下颈淋巴结引流区采用光子束和电子束相结合的切线野照射, 并适当遮蔽喉和脊髓。若无淋巴结转移, 通常认为 45~50 Gy/4.5~5 周的预防剂量是足够的; 如有转移则予补充 15~20 Gy/1.5~2 周。于是国内临床也开始采用该模式治疗。这也许是因为国内一些大医院确诊的患者均比较晚期, 笔者认为还是应该区别对待每位患者, 尤对于早期病例更应注意采用合适的照射野, 以减少放疗后遗症。面颈联合野的缺点是中心剂量位于口咽, 而不在鼻咽腔。张彦新等^[12]提出: “鼻咽癌常规放疗采用面颈联合野无论采用鼻咽还是上颈部为处方剂量计算深度均会造成大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)及颅底剂量低于处方剂量, 后者尤为明显, 因此提示临床常规放疗时应以鼻咽深度为处方剂量点, 同时应结合临床情况酌情考虑对颅底受侵患者治疗结束后给予适当补量”的研究结果值得重视。在照射野上对正常组织不适宜的遮蔽, (如在肿瘤后部加挡铅保护内耳等)会增加复发的危险。各中心所采用的放疗技术各异, 除面颈联合野外, 国外也有报道应用前后对穿野或弧型照射的, 并认为这样可降低腮腺、内耳和颞颌关节的剂量^[13]。现代的放疗技术还包括将原来在皮肤上标记射野变成了面膜等固定装置及安装激光线等。

常规放疗的预后及并发症

由于鼻咽癌对射线非常敏感, T1~T2 期肿瘤常规放疗的局控率可以达到 80%~90%, 局部进展期肿瘤可以达到 40%~60%^[14]。潘建基^[8]报道 1706 例鼻咽癌 5 年生存率达 67.6%。CT 与 IMR 可以很好地观察到鼻咽黏膜或黏膜下及颈淋巴结复发的情况, 尤其是 MRI 可很好地区别放疗后纤维化或复发。纤维鼻咽镜仍然是发现复发最直观的手段, 但放疗后鼻咽腔内形成的大量黏液可能会掩盖病灶, 因此检查前还应先做鼻腔冲洗。肿瘤体积、分期、照射剂量都是明确的预后因素^[14]。在病理上, II 型和 III 型鼻咽癌的放射敏感性高, 预后好于 I 型。但关于 EB 病毒抗体等生物分子在预测复发的作用目前仍有争议。由于鼻咽癌存活期较长, 晚期毒、副作用表现明显, 尤其是下丘脑-垂体轴的毒、副作用、颞叶坏死、颅神经损伤等神经系统。晚期毒、副作用的发生率与照射方法相关, 采用双侧面颈联合野的发生率为 25%, 而加用鼻前野的发生率为 58%, 剂量的增加也会加重毒、副作用^[15]。