

浙江省鼻咽癌诊治现状及挑战

包黎安,陈晓钟,胡福军,姜 锋,李 斌,秦卫锋,冯星来,金祁峰,陈媛媛
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:鼻咽癌有其独特的流行病学特征,浙江省是高发区域之一。随着医疗技术的发展,鼻咽癌的治愈率明显提高。全文就浙江省在鼻咽癌治疗中的历史发展,以及随着诊治技术的提高,在鼻咽癌诊断学,IMRT,IGRT 及 ART 等放疗新技术应用,放化疗联合治疗,恩度靶向治疗等方面的临床诊治现状及进展作一介绍。

关键词:鼻咽癌;诊断;治疗;浙江

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)10-771-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.10.A002

The Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Zhejiang Province: Present Status and Future Challenges

BAO Wu-an, CHEN Xiao-zhong, HU Fu-jun, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Zhejiang province has a high incidence of nasopharyngeal carcinoma (NPC) and unique characteristics of epidemiology. The diagnosis and treatment of NPC improve remarkably recently. In this review, the present status and future challenges of diagnosis and treatment, and the diagnosis, IMRT, IGRT, ART therapy, combination of radiotherapy and chemotherapy, and targeted therapy of NPC in Zhejiang Province are introduced.

Key words: nasopharyngeal cancer; diagnosis; treatment; Zhejiang

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是华南地区常见的恶性肿瘤之一。由于鼻咽的解剖部位深在,周围解剖结构复杂,病理主要为非角化型未分化癌,易出现颈部淋巴结及远处转移,就诊患者中,中晚期患者比例较大。鼻咽癌的临床特性决定了其独特的诊治特点,放射治疗是鼻咽癌的标准治疗手段,放化疗的结合及靶向药物的应用是近年来的研究热点。浙江省是鼻咽癌高发区域之一,本文就浙江省近年来的鼻咽癌诊治现状及进展相关内容综述如下。

1 鼻咽癌的流行病学

据世界卫生组织调查报道,全球有 80%的鼻咽癌患者在中国。鼻咽癌发病率以中国的南方较高,如广东、广西、湖南等省,特别是广东中部和西部的肇

庆、佛山和广州地区更高,其发病率可高达 30/10 万~50/10 万。就全国而言,鼻咽癌的发病率由南到北逐渐降低,如最北方的发病率不到 2/10 万~3/10 万。广东省近 30 年流行病学调查发现鼻咽癌的发病趋于相对稳定状态。现就浙江省鼻咽癌发病死亡情况作一介绍。

1.1 发病率

浙江省在 20 世纪 70 年代对全省的肿瘤发病率进行了全人口调查,鼻咽癌发病率居所有实体肿瘤的第 7 位,其中有 4 个高发区,分别是浙南的温州及台州,浙北的湖州,浙西的衢州和浙东的宁波,其发病率均在 8/10 万以上。2007 年全国肿瘤登记中心收录 48 个登记处男性鼻咽癌发病率,浙江登记点(杭州、嘉兴、嘉善、海宁)的男性发病率为 5.26/10 万~6.55/10 万,其中杭州市的发病率为 3.4/10 万~5.4/10 万,杭州地区新发病例 252 例;2008 年全国肿瘤登记中心统计杭州地区新发病例 328 例,2009 年新发病例 363 例。

收稿日期:2013-07-10;修回日期:2013-08-26

通讯作者:陈晓钟, E-mail: chenxiaozhongfy@gmail.com

李毅本等^[1]回顾分析杭州市萧山区鼻咽癌发病及死亡资料显示,萧山区 2000~2008 年鼻咽癌平均粗发病率为 4.42/10 万,男性为 5.89/10 万,女性为 2.98/10 万;调整发病率为 3.46/10 万,男性为 4.54/10 万,女性为 2.36/10 万;对 2000~2008 年鼻咽癌各年度发病率进行趋势检验,男性和女性发病水平均呈明显上升趋势。提示鼻咽癌发病在我省未见下降。而与其一致的是,2008 年至今浙江省肿瘤医院鼻咽癌收治患者数呈上升趋势,这也可能与医疗改革以后,就医环境改善,患者就诊条件改善,有能力就诊患者增多及我院鼻咽癌诊治水平提高吸引外地患者来院就诊等因素有关。

1.2 死亡率

鼻咽癌各年龄段均可发病,20 岁以后发病率逐渐上升,45~60 岁为发病高峰。鼻咽癌对患者的生命影响及生活质量影响较大,恶性肿瘤平均减寿年数统计(APLL)显示鼻咽癌为 16.35 年,位居浙江省多发恶性肿瘤的第 2 位^[2],寿命损失上升明显,说明男性鼻咽癌死亡年龄前移可能与损失寿命较多有关,需引起重视。浙江省 1974~1976 年鼻咽癌标化死亡率大于 3/10 万的地区,由高到低依次为:湖州吴兴(3.41/10 万)、台州玉环(3.41/10 万)、温州平阳(3.10/10 万)、温州瑞安(3.08/10 万)、宁波定海(3.07/10 万)。潘劲等^[3]比较近 30 年来浙江省鼻咽癌平均标化死亡率,1973~1975 年到 2004~2006 年,下降了 44.97%。李毅本等^[1]统计了 2000~2008 年萧山区鼻咽癌死亡率,显示其呈上升趋势,但趋势检验显示差异无统计学意义,9 年间鼻咽癌平均粗死亡率和调整死亡率分别为 2.01/10 万和 1.51/10 万,男性分别为 2.76/10 万和 2.00/10 万,女性分别为 1.26/10 万和 0.99/10 万。说明鼻咽癌标化死亡率 21 世纪后较 20 世纪 70 年代有明显下降,这可能主要得益于鼻咽癌医学治疗水平的大幅提高,而 2000 年以来的标化死亡率维持稳定,则可能缘于医学水平提高和其发病率稳中有升两者互相平衡的结果。

2 医源性诊断延迟及误治

2.1 延迟诊断

鼻咽癌是一个诊治过程比较特殊的恶性肿瘤,临床误诊率高,据报道可达 40%~50%。

姜锋等^[4]对 416 例初治鼻咽癌患者的临床资料进行回顾性分析,以分析鼻咽癌患者医源性诊断延迟的存在形式及影响因素,以期达到早期诊断和治疗目的。问卷式调查 2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 30 日入院的初诊患者,总诊断延迟时间为 0~60 个月,中位时间 3 个月,患者相关的延迟诊断时间(patient-related delay in diagnosis,PRDD)为 0~60 个月,医生相关的延迟诊断时间(doctor-related delay in diagnosis,DRDD)为 0~36 个月。研究结论:鼻咽癌初诊误诊率高达 48%(199/416),常见误诊为中耳炎(57/416)、鼻(窦)炎(37/416)及淋巴结炎(36/416);鼻咽癌初诊症状对确诊有重要影响,头痛和耳部症状等非特异性症状最容易导致误诊,而回吸血涕是鼻咽癌较特异性的症状,以其就诊的患者初诊确诊率近 90%,远高于其他症状就诊者。PRDD 及 DRDD 两者在总延迟诊断时间中分别占 52%和 48%,即患者原因和医源性因素对肿瘤诊断延迟的影响基本相同。不同科室的初诊确诊率由高至低依次为耳鼻喉科(58%)、外科(46.1%)、神经科(37.5%)、内科(16.7%)。头痛、颅神经症状及多联症状常提示晚期,随着诊断延迟时间的增加,IVa、IVb 期患者比例明显增加(由 20%增加到 50%),而早期及远处转移患者无明显变化,诊断延迟时间对临床分期的影响主要通过 T 分期起作用,而对 N 及 M 分期无明显作用。

鼻咽癌有着较高的初诊误诊率,首先是因为鼻咽癌生长部位隐匿,早期无典型的临床症状,常被患者和医生忽视的鼻咽部周围重要的组织器官众多,而且肿瘤容易侵犯相邻的组织器官造成临床症状复杂多样;其次是因为鼻咽癌是一个典型的诊治分离型疾病,患者首次就诊一般多在综合性医院的耳鼻喉咽喉科或者其他非典型症状相关科室,而这些科室的医生几乎不参与鼻咽癌的治疗,所以往往对该疾病不够重视或认识不足,而造成误诊,而且在临床中常常遇到多次就诊、多科就诊但被多次误诊的患者,导致患者得不到早期诊断、早期治疗,从而严重影响治疗疗效。

普及鼻咽癌知识、加强医生继续教育及建立适当的奖罚机制可能有助于降低鼻咽癌的误诊率。基于以上原因,浙江省肿瘤医院陈晓钟主任邀请国内鼻咽癌诊治方面的著名专家,组织编写的《鼻咽癌临床多学科综合诊断与鉴别诊断》^[5]一书希望能对鼻咽癌的早诊早治有所帮助。

2.2 误 治

鼻咽癌是治疗手段较特殊的肿瘤,放射治疗是鼻咽癌首选而且十分有效的治疗方法,特别是随着放射治疗技术及设备的提高更新,调强放疗的开展,其疗效得到了进一步的提高,5年总生存率可达70%~80%,但其对医务人员的技术和规范要求也越来越高,规范有效的治疗不仅是治疗疗效的保证,也是治愈患者生活质量的保证。在误诊误治临床观察中,我们也发现,由于一些相关科室医生对鼻咽癌这一疾病的不了解及对放射治疗的不了解使得目前存在严重的鼻咽癌不规范治疗(误治)现象,主要有三个方面:①外科医生对鼻咽癌患者做了不应该做的手术治疗,包括鼻咽部肿瘤的部分切除,颈淋巴结清扫等;②肿瘤内科医生对初治鼻咽癌患者进行不合适的化疗,导致后续放射治疗靶区设置的不精确;③放疗科医生对鼻咽癌患者进行不正确的放射治疗(包括不合理的射野及剂量,特别是 γ 刀治疗)。这些不规范的治疗严重影响着鼻咽癌患者的治疗疗效和生活质量。

3 浙江省鼻咽癌治疗历史及现状

自1986年德国的Voigt医生将X线应用于治疗鼻咽癌开始,鼻咽癌的治疗始终以放疗为主体,并在相当长的一段时间内,仅使用单纯放疗作为鼻咽癌的惟一治疗方法。

浙江省肿瘤医院鼻咽癌治疗历史生存率数据显示:20世纪50年代,使用深部X线治疗鼻咽癌5年生存率仅为20%;60年代, ^{60}Co 治疗的5年生存率为30%~31%;80年代, ^{60}Co 及直线加速器治疗的5年生存率为48%~54%。2004年我院引进了CT模拟,以病人个体化设计为原则的CT模拟定位技术与直线加速器的联合应用,明显改善了疗效。2004年1月1日至2005年12月31日,对初治的973例鼻咽癌患者进行了随访分析,随访率93.2%,其中Ⅲ期患者382例(39.3%),Ⅳ期患者235例(24.2%),735例(81%)接受了化疗(诱导/同步/辅助),5年总生存率(OS)73.3%,8年OS 68.9%,5年无病生存率(DFS)67.7%,8年DFS 66.4%,较以前有了明显提高。王方正等^[9]报道2007年12月至2009年6月,在常规放疗基础上改进照野方式,采用四野面颈联

合野适形放疗(4F-CRT)技术应用于101例鼻咽癌患者,设计2D-RT、4F-CRT、IMRT计划进行剂量学比较,结果显示4F-CRT方案在治疗区域内每一断层上的剂量分布适形性基本满足治疗计划的设计要求,DVH直方图上靶区的实际体积剂量与处方体积剂量非常接近,明显优于2D-RT,同时4F-CRT保护器官的实际体积剂量完全满足了处方限制体积剂量要求。与常规对穿面颈联合野方案相比,4F-CRT明显提高了靶区实际体积剂量及大幅度改善了靶区剂量分布适形性,同时大幅度降低了保护器官的实际体积剂量。在治疗时间上,4F-CRT与2D-RT相近,为IMRT的1/3,节省了时间及大量人力、物力。该方案的近期疗效优势已有体现,鼻咽病灶近期总有效率达100%,淋巴结有效率95.0%,1年OS、DFS分别为100%、97.0%;其长期疗效及并发症情况仍需大规模临床试验和长期随访观察。

目前鼻咽癌的治疗存在着三大挑战:一是怎样解决靶区高剂量和正常组织低耐受量之间的矛盾;二是提高生存率的同时如何控制正常组织所受剂量,改善患者的生存质量;三是怎样降低远处转移率。调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)作为肿瘤放射治疗的新技术能达到同时满足靶区的高剂量和周围正常组织低剂量的双重效果,有望解决鼻咽癌治疗的前两大难题。浙江省肿瘤医院鼻咽癌IMRT治疗结果显示:2006年5月10日至2011年12月31日,对采用IMRT治疗的677例(随访率95.9%)患者进行分析,其中Ⅲ期343例(50.6%),Ⅳ期216例(31.9%)。5年OS 84.5%,5年DFS 77.1%,5年局部控制率(LCR)94.5%。该结果与国内多个鼻咽癌诊治中心IMRT大宗病例报道结果相近,中国医学科学院肿瘤医院报道5年OS为82.1%^[6],中山大学附属肿瘤医院报道5年OS为83.3%^[7],四川省肿瘤医院报道OS为77.1%^[8]。与普通放疗相比,IMRT不管是OS或是DFS,均获得了明显改善;并且治疗后患者的生活质量明显提高,治愈患者休息恢复一段时间后都能进行正常的生活及工作。

4 正在开展的鼻咽癌治疗研究

4.1 图像引导放射治疗系统及自适应放疗

调强适形放射治疗(IMRT)技术,是治疗鼻咽癌

的最理想的方式之一。研究表明鼻咽癌调强放疗中超过 3mm 的摆位误差对 GTV 中的最小剂量和 CTV 中个别剂量参数的影响以及对脑干及脊髓的影响差异有统计学意义^[8]。近年来出现的图像引导放射治疗技术(image guided radiotherapy, IGRT)及自适应放疗(adaptive radiotherapy, ART),减少了治疗摆位的误差,大大提高了鼻咽癌的治疗精度。IGRT 将放射治疗机与影像设备相结合,每次治疗前采集相关的影像学信息来确定治疗靶区是否与治疗前计划的靶区一致,以提高肿瘤放疗的精准性,达到最大程度杀灭肿瘤和保护正常组织器官功能。ART 可根据患者解剖和/或生理的变化进行修正,也可根据治疗过程中的反馈信息,如肿瘤的大小、形态及位置变化对治疗方案做相应的调整,从而不扩大照射野,提高放疗实施的准确性和精确性,并对特定患者实施特定放疗的临床行为。

鼻咽癌具有一些独特的解剖和功能特点,例如重要器官组织数量多且都密集分布在较小的空间内,不存在类似呼吸和肠蠕动等能够引起肿瘤位置明显波动的生理活动,颈椎弯曲度随头颈部的活动呈非刚性变化,同时头颈部存在许多与进食吞咽活动有关的组织结构等。鼻咽癌根治性放疗的疗程通常为 5~7 周,放疗引起的急性不良反应如口腔黏膜炎、口干及吞咽困难等会显著影响患者正常的进食,更易导致显著的体重下降、头颈部皮肤外轮廓缩小。同时,随着治疗的进行,肿瘤原发灶、肿大的淋巴结和毗邻的危及器官都可能会相应地退缩、移位或变形。这些因素决定了 IGRT 及 ART 在头颈部肿瘤放疗中的应用有其特殊性。

王瑾等^[10]的研究结果显示,应用 IGRT 在线校正摆位误差后,在左右、头尾和前后 3 个方向的剩余误差 ≤ 2 mm 的频率分别为 97.2%、97.2%和 100%,因此,应用 IGRT 在线校正摆位误差后,适当地将 CTV 至 PTV 的安全边界缩小至 2~3 mm 是可行的。Ahamad 等^[11]等就头颈部肿瘤患者 IMRT 中体重下降对腮腺和靶区的影响进行了研究,发现体重每下降 10%,同侧腮腺所受的平均剂量会增加 6.1Gy,>24Gy 和<30Gy 的体积比初始体积高出 10%。Wu 等^[12]的研究也证实了解剖结构的变形将导致腮腺的累积平均剂量比计划剂量超出 10%。Rehbinder 等^[13]研究表明,在 IMRT 过程中根据自适应放疗图像调整一次

计划,可以使计划靶区(PTV)的边界从 5mm 缩小到 3mm。

根据以上原理,自 2012 年起,我们针对治疗中消瘦明显;或肿瘤体积负荷较大在治疗中可能发生明显退缩移位变形;鼻咽部病灶重要正常器官安全边界小,对摆位误差有非常高要求的患者应用了 IGRT 技术。目前已有 10 余例鼻咽癌患者全程使用了这一技术,结果显示,如果不行 IGRT 实时检测及纠正,肿瘤靶区及危及器官需要 5mm 左右边界才能保证计划剂量覆盖,而采用 CBCT 为基础的三维 IGRT 可以将这一边界缩小到 1~2mm,这一技术可以与伽马刀采用的刚性固定技术相媲美,且在患者舒适性及可操作性上明显优于后者,而且优于 Cyber 刀的正交二维 X 线片为基础位置验证系统。在放疗中采用 IGRT 可以在不增加危及器官剂量前提下进一步提高肿瘤靶区剂量,或者可以在不降低肿瘤治疗靶区剂量下减少正常组织的照射剂量,从而提高鼻咽癌患者的治疗获益。这一技术的应用为局部晚期鼻咽癌患者或复发鼻咽癌患者提供了一种真正个体化的放疗方案。后续的治疗研究中,IGRT 联合 ART 技术将是继 IMRT 治疗后的又一个研究重点。

4.2 化 疗

鼻咽癌 90%以上为非角化型未分化癌,所以相对于其他的头颈部肿瘤,鼻咽癌对化疗较敏感,放疗联合化疗已成为局部晚期鼻咽癌的标准治疗模式。但是对于诱导化疗以及巩固化疗是否有生存优势尚存在争议。

关于巩固化疗,我院陈晓钟主任参与的多中心临床试验^[14]结果显示,508 例局部晚期鼻咽癌患者,随机行同步放化疗,联合或不联合放化疗后 DF 方案巩固化疗,结果发现,对于鼻咽癌局部晚期患者,同步放化疗以后,患者 2 年生存率已经高达 84%,而后期即使加行 DF 方案巩固化疗,2 年生存率也只有 86%;两组生存率差异无统计学意义,其长期结果有待进一步随诊观察。

关于诱导化疗,由于调强放疗技术的应用,使得鼻咽癌局部控制率得到了显著提高,怎样降低远处转移成为研究的重点。既往鼻咽癌诱导化疗研究未能取得生存率提高的原因,可能由于化疗药物选择不当及强度不足所致,根据已有的临床研究发现泰素在头颈部肿瘤中应用有较好的前景,强化的诱导

化疗(TPF 方案)有可能进一步提高局部晚期鼻咽癌患者的疗效。Hui 等^[15]局部区域晚期鼻咽癌 TP 方案诱导化疗前瞻性 II 期临床研究结果显示,65 例患者,部分采用调强放疗,诱导化疗+同期放化疗组 3 年 OS 为 94.1%,3 年 PFS 为 88.2%,同期放化疗组 3 年 OS 为 67.7%,3 年 PFS 为 59.5%。陈晓钟等进行了不同诱导化疗联合 IMRT 同步化疗随机研究,入组 2010 年 3 月至 2012 年 5 月期间就诊的 289 例局部晚期鼻咽癌患者,随机分组,TPF 或 PF 方案诱导化疗各 3 个周期,后 IMRT 联合同步顺铂化疗 2 个周期,观察该方案的疗效及毒副反应。结果显示:化疗期间 3~4 级毒性反应 TPF 组较多见的是中性粒细胞减少(72%)、白细胞减少(74%),PF 组较多见的是恶心(13%)、呕吐(14%);均有显著性差异(P 均 <0.05)。治疗结果方面,无远处转移生存时间(distant failure free survival, DFFS)、无局部复发时间(local failure free survival, LFFS)及 OS 的近期结果均无显著性差异;由于时间较短,还需要进一步随访以明确疗效。基于上述研究结果,陈晓钟主任团队于 2012 年设计了 PF 或 TPF 方案诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的前瞻性随机对照多中心 III 期临床研究。截止 2013 年 7 月,入组患者近 200 例,前期研究提示,PF 组诱导化疗安全,耐受性较好(DDP 和 5-Fu 计划剂量完成率分别为 94%和 85%),5-Fu 导致的腹泻较明显,大剂量 DDP 积极预处理后恶心呕吐可控,建议早期(蒙脱石粉+黄连素)预防腹泻。TPF 方案则相对安全(无相关死亡),耐受性不佳(多西他赛、DDP、5-Fu 计划剂量完成率分别为 22%、71%和 78%),80%患者可完成 80%剂量强度,主要毒性反应为 4 度中性粒细胞减少、肝功能损害(3 度谷丙转氨酶升高)、腹泻、过敏反应(2 度药疹)。具体疗效仍待病例数累积及长期观察。

此外,冯星来等^[16]针对鼻咽癌 T₄ 期海绵窦或颅内侵犯患者,应用介入诱导化疗联合 IMRT 放疗的综合治疗,以提高局部控制率。2009 年 3~12 月期间,共 12 例患者,两次介入化疗后行 IMRT 同步放化疗。结果显示,12 例患者介入化疗前后 IMRT 计划 DVH 有显著性变化,介入化疗耐受性好,无一例出现严重的 IV 度不良反应而中止治疗或减量。放疗结束评价:肿瘤 CR 达 6 例 (50%),CR+PR 达 11 例 (91.6%),1 例在放疗中肿瘤进展发现远处转移而放

弃治疗;放疗后 6 个月随访评价:肿瘤 CR 达 7 例 (58%),CR+PR 达 10 例 (83.3%),1 例放疗结束时达 CR 患者在放疗后 3 个月因鼻咽溃疡大出血死亡,该患者肿瘤容积达 9268mm³ 时,而且包绕颈动脉鞘区,介入诱导化疗后肿瘤退缩明显,鼻咽腔内达 CR,颈动脉鞘区组织缺损未能修复而形成溃疡伴感染穿破颈鞘血管而造成大出血死亡。该研究提示介入诱导化疗联合 IMRT 放疗的综合治疗对 T₄ 期鼻咽癌的近期疗效较好,更好地保护了正常组织。局部肿瘤控制率的提高是否有利于减少远处转移、降低局部复发,是否为改善长期疗效打下良好基础,尚需进行远期疗效观察。

4.3 化疗联合恩度治疗转移性鼻咽癌

在我院前期的研究中,李斌等^[17]应用恩度联合化疗治疗转移性鼻咽癌的 II 期临床研究显示,2011 年 4 月至 2012 年 12 月间,入组 30 例转移性鼻咽癌患者,进行化疗联合恩度的治疗。采用吉西他滨+顺铂方案,化疗同时给予恩度 14mg/d,14d。结果 30 例患者均完成治疗,其中 CR 4 例,PR 22 例,SD 3 例,PD 1 例,临床获益率 96.7%,客观反应率 86.7%。3 级以上不良反应主要有粒细胞减少、血小板降低和 1 例左心室舒张功能不全;所有患者经相应治疗后不良反应均得到缓解。疗效:1 年 OS 为 100%,2 年 OS 为 85.4%,1 年 PFS 为 82.6%,2 年 PFS 为 49.6%。该研究显示恩度联合化疗治疗转移性鼻咽癌近期疗效和耐受性良好,值得进一步开展临床研究评估生存受益。基于此研究,2013 年 8 月起,我们开展了恩度联合化疗治疗鼻咽癌远处转移的多中心临床随机研究,主要研究目标为疾病无进展生存时间(PFS),次要目标为总生存时间(OS)、肿瘤控制率(ORR)及治疗安全性(治疗毒副作用),以期能为远处转移的鼻咽癌患者寻找更有效的治疗方式。

5 小 结

随着放射治疗设备及技术的更新发展以及抗肿瘤新药的应用,为鼻咽癌患者带来了更多的希望,鼻咽癌放疗技术从简单的方形野到 CRT 再到 IMRT,再到现在的 IGRT 和 ART,另外化疗药物及靶向治疗的应用给患者带来更高的治愈机会。这其中的每一项进步,均使鼻咽癌患者受益,其治愈率和生活质

量显著提高。未来我们预计随着更多研究的开展和临床应用,鼻咽癌的疗效将进一步提高。

参考文献:

- [1] Li YB,Wang DF. An analysis of the trend of the cancer incidence and mortality of nasopharyngeal in Xiaoshan district, Hangzhou [J]. Chinese Journal of Public Health, 2010, 26(6):697-697.[李毅本,王冬飞.杭州市萧山区鼻咽癌发病及死亡趋势分析[J].中国公共卫生,2010,26(6):697-697.]
- [2] Ying Q,Luo XT. An analysis of tumor proportion in Zhejiang cancer hospital[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2004, 31(9):590-592. [应倩,罗湘涛.浙江省肿瘤医院住院疾病谱分析[J].肿瘤防治研究,2004,31(9):590-592.]
- [3] Pan J,Yu M,Hu RY,et al. An analysis of the malignancies induced life lost in residents of zhejiang province[J]. China Cancer, 2010, 19(7):458-461. [潘劲,俞敏,胡如英,等.浙江省居民恶性肿瘤减寿分析[J].中国肿瘤,2010,19(7):458-461.]
- [4] Jiang F,Hu FJ,Li B,et al. Factor analysis for misdiagnosis of nasopharyngeal carcinoma and relevant counter measures [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, (24):2026-2028. [姜锋,胡福军,李斌,等.鼻咽癌的误诊因素分析及对策[J].中国肿瘤临床,2012,(24):2026-2028.]
- [5] Chen XZ,Pan JJ. Clinical multidisciplinary comprehensive diagnosis and differential diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2013. [陈晓钟,潘建基.鼻咽癌临床多学科综合诊断与鉴别诊断[M].北京:军事医学科学出版社,2013.]
- [6] Yi JL,Gao L,Huang XD,et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: long-term results of 416 patients[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2012, 21(3):196-200. [易俊林,高黎,黄晓东,等.416例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2012,21(3):196-200.]
- [7] Zhao C,Xiao WW,Han F,et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2010, 19 (3):191-196. [赵充,肖巍巍,韩非,等.419例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,19(3):191-196.]
- [8] Feng M,Fan ZX,Li J,et al. Long-term results and prognostic factors in 582 nasopharyngeal carcinoma treated by intensity modulated radiotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, 20(5):369-373. [冯梅,范子煊,黎杰,等.582例鼻咽癌调强放疗5年远期疗效及预后分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2011,20(5):369-373.]
- [9] Wang FZ,Fu ZF,Wang L,et al. Feasibility and short-term efficacy of four facio-cervical field conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Practical Oncology, 2012, 27(2):165-170. [王方正,付真富,王磊,等.鼻咽癌四野面颈联合野适形放疗可行性研究及近期疗效分析[J].实用肿瘤杂志,2012,27(2):165-170.]
- [10] Wang J,Xu F,Bai S,et al. Preliminary application of kilovolt cone -beam computed tomography to intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 27(5):761-765. [王瑾,许峰,柏森,等.千伏级锥形束断层扫描在鼻咽癌适形调强放射治疗中的初步应用[J].癌症,2008,27(5):761-765.]
- [11] Ahamad A,Dong L,Zhang L,et al. Is there a trigger point for adaptive replanning during head and neck IMRT? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(suppl 1): 100-101.
- [12] Wu Q,Chi Y,Chen PY,et al. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(3): 924-932.
- [13] Rehbindler H,Lundin A,Sharpe M,et al. Can PTV margins for head and neck cancer be reduced based on a single adaptive replanning event? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(suppl 1): 101.
- [14] Chen L,Hu CS,Chen XZ,et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13 (2):163-171.
- [15] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2):242-249.
- [16] Feng XL, Qin WF, Bao WA, et al. Arterial interventional chemotherapy and IMRT with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma with intracranial involvement[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2):427-431.
- [17] Li B, Bao WA, Hu FJ, et al. A phase-II clinical study on endostar in combination with chemotherapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, (24):2022-2025. [李斌,包葵安,胡福军,等.恩度联合化疗治疗转移性鼻咽癌的II期临床研究[J].中国肿瘤临床,2012,(24):2022-2025.]